

УДК 616.71-007.234:616.24-008.811.6-036.12

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-135-146

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ И ОСТЕОПОРОЗ: СОВРЕ- МЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

В.И.Павленко, Ю.Ю.Щегорцова, А.А.Бакина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

РЕЗЮМЕ. Введение. Важной характеристикой хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является развитие системного воспаления с вовлечением ряда органов и тканей с реализацией патофизиологических механизмов. Одним из наиболее серьезных и социально значимых системных проявлений ХОБЛ является остеопороз (ОП), который лимитирует социальную активность не только пациента, но и членов его семьи, а также приводит к большим материальным затратам в области здравоохранения и высокому уровню нетрудоспособности, включая инвалидность и смертность. **Цель.** Произвести обзор литературы по данным зарубежных и отечественных исследований о распространенности остеопенического синдрома и клиническом значении ОП у пациентов с ХОБЛ и патогенетических механизмах пульмоногенного ОП. **Материалы и методы.** В обзоре обобщены данные литературных источников, опубликованных, преимущественно, за последние пять лет в PubMed и eLibrary. По необходимости были включены и более ранние публикации. **Результаты.** По данным разных авторов, частота встречаемости остеопенического синдрома у пациентов с ХОБЛ варьирует от 60 до 86,7%, и степень потери минеральной плотности костной ткани пропорциональна тяжести заболевания. Частота возникновения компрессионных переломов позвоночника и переломов шейки бедра у больных ХОБЛ выше, чем у лиц без ХОБЛ. На сегодняшний день определяющая роль в патогенезе ОП при ХОБЛ отводится цитокинам. В тоже время исследования ограничены лишь значимостью цитокинов раннего ответа (интерлейкинов 1 и 6, фактора некроза опухоли-альфа). Имеются лишь единичные исследования о роли адипокинов в ремоделировании костной ткани при ХОБЛ. **Заключение.** Для более глубокого понимания механизмов регулирования костного обмена цитокинами и другими иммунными факторами при ХОБЛ необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: ХОБЛ, остеопенический синдром, патофизиологические механизмы остеопороза.

MODERN DATA ON A COMBINATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND OSTEOPOROSIS

V.I.Pavlenko, Y.Y.Schegortsova, A.A.Bakina

Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. The development of systemic inflammation involving a number of organs and tissues with the implementation of pathophysiological mechanisms is an important characteristic of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Osteoporosis is one of the most serious and socially significant manifestation of the systemic effects of COPD. Osteoporosis limits the social activity of the patient and his family members, leads to high material costs and a high level of disability and mortality. **Aim.** To study the data of foreign and Russian studies on the prevalence of osteopenia, pathogenic mechanisms of development and the clinical meaning of osteoporosis in COPD. **Materials and methods.** The review includes literature data published mainly over the past five years in PubMed and eLibrary. Earlier publications were included in the review if necessary. **Results.** According to different authors, osteopenia occurs in 60-86.7% of patients

Контактная информация

Валентина Ивановна Павленко, д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской и поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: amurvip@front.ru

Correspondence should be addressed to

Valentina I. Pavlenko, MD, PhD, DSc (Med.), Professor of Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: amurvip@front.ru

Для цитирования:

Павленко В.И., Щегорцова Ю.Ю., Бакина А.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и остеопороз: современное состояние проблемы // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.88. С.135–146. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-135-146

For citation:

Pavlenko V.I., Schegortsova Y.Y., Bakina A.A. Modern data on a combination of chronic obstructive pulmonary disease and osteoporosis. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (88):135–146. (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-135-146

with COPD. The degree of loss of mineral density of bones is proportional to the severity of COPD. Compression fractures of the spine and fractures of femoral neck are found in patients with COPD more often than in patients without COPD. Cytokines have a crucial role in the pathogenesis of the formation of osteoporosis in COPD. At the same time, studies are limited only by the significance of early response cytokines (interleukins 1 and 6, tumor necrosis factor- α). There are only single studies on the role of adipokines in bone remodeling with COPD. **Conclusion.** Further studies must be carried out for a deeper understanding of the mechanisms of regulating bone metabolism by cytokines and other immune factors in COPD.

Key words: COPD, osteopenia, pathogenic mechanisms of osteoporosis.

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) по-прежнему остается серьезной проблемой для отечественного и мирового здравоохранения из-за широкой распространенности, сокращения продолжительности и снижения качества жизни, значительного экономического ущерба, который возникает из-за временной и постоянной утраты трудоспособности самой активной части населения [1].

Важной характеристикой ХОБЛ является развитие системного воспаления с вовлечением ряда органов и тканей с реализацией разнообразных патофизиологических механизмов. Какими бы ни были эти общие патогенетические механизмы, ясно одно: сердечно-сосудистые заболевания [2], почечная дисфункция [3] остеопороз (ОП) [4], метаболические нарушения [5] и ряд других «внелегочных» проявлений ХОБЛ связаны с наличием хронического системного воспаления. Одним из наиболее серьезных и социально значимых системных проявлений ХОБЛ является ОП, который лимитирует социальную активность не только пациента, но и членов его семьи, а также приводит к большим материальным затратам в области здравоохранения и высокому уровню нетрудоспособности, включая инвалидность и смертность [6]. Следует отметить, что ОП у больных ХОБЛ часто не диагностируется, так как развивается постепенно и в течение долгого времени остается бессимптомным, а внимание врачей обращено на респираторную симптоматику и функциональные показатели. Тем не менее, ОП с возможными переломами является важной проблемой для пациентов с ХОБЛ, а выявление остеопений на начальных стадиях позволяет принять превентивные меры и снизить риск переломов.

Эпидемиологические исследования наглядно показали, что ОП является очень распространенным явлением у больных ХОБЛ, а степень потери минеральной плотности костной ткани (МПКТ) пропорциональна тяжести заболевания. Результаты метаанализа, проведенного A.N.Bitur et al. (общее количество больных во всех обследованных составило 3815 человек, из них мужчин – 69,67%) свидетельствуют, что доля больных ХОБЛ с ОП варьировала от 14 до 66,6% [7]. По данным репрезентативного поперечного обследования NHANESIII, ОП обнаружился у 33% женщин и 11% мужчин с тяжелой ХОБЛ, что чаще, чем среди здоровых лиц [8]. По данным некоторых отечественных авторов, частота встречаемости ОП при ХОБЛ варьирует от 60,0 до 86,7%, [9, 10], причем по мере прогрессирования ле-

гочной патологии ОП выявляется чаще [11]. Особенно высокой оказалась частота ОП у больных с терминальной стадией легочной патологии (в том числе ХОБЛ), являющихся кандидатами для трансплантации легких [12]. При этом, МПКТ позвоночника и бедра в сопоставимых возрастных группах была снижена как до трансплантации, так и после нее.

У больных ХОБЛ ОП наблюдается чаще в 2-5 раз, чем у лиц без обструкции дыхательных путей того же возраста [13, 14], и наличие ХОБЛ является одним из параметров, увеличивающих этот риск почти в 4 раза [15]. В сравнительных исследованиях было продемонстрировано, что частота ОП и остеопении у пациентов с ХОБЛ выше, чем при других легочных заболеваниях, таких как бронхиальная астма, идиопатический легочный фиброз, первичная легочная гипертензия [16].

Этиология ОП у пациентов с ХОБЛ остается недостаточно изученной, но несколько факторов в значительной степени соответствуют снижению плотности костной ткани при ХОБЛ, включая пожилой возраст, женский пол, индекс массы тела (ИМТ), курение и тяжесть заболевания.

В исследовании, проведенном M.S.Jeeyavudeen et al. [17], в котором участвовали лица мужского пола с ХОБЛ (n=67) в возрасте 40-70 лет, посещающие респираторную амбулаторную клинику в больнице третичного звена в течение 2 лет показано, что ОП присутствовал в 61% и остеопения в 33% случаев, что было выше по сравнению с контрольной группой. Оценка метаболических параметров включала исследование кальция, альбумина, щелочной фосфатазы, фосфора, паратгормона, креатинина, 25-гидрокситамина D и тестостерона. При регрессионном моделировании наблюдалась тенденция к ухудшению состояния костей с преклонным возрастом, низким ИМТ, низким объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и дефицитом тестостерона. Авторы пришли к выводу, что у лиц с ХОБЛ значительно более высокая распространенность ОП и остеопении (практически вдвое), чем у населения в целом, при этом значительное число пациентов демонстрирует, по крайней мере, один параметр неблагоприятного метаболического состояния костей и оценка МПКТ должна быть частью комплексного обследования пациентов с ХОБЛ.

Согласно данным перекрестного исследования, которое проводилось в отделении респираторной медицины BSMMU с марта 2018 по март 2019 года,

распространенность ОП у пациентов с ХОБЛ составляет 29,1%, остеопения у 50% и нормальная МПКТ у 20,9%, большинство из этих пациентов принадлежали к возрастной группе 51-60 лет, имелись гендерные отличия – преобладали мужчины (в соотношении 3,5:1), частота встречаемости ОП и остеопении увеличивалась с тяжестью ХОБЛ [18].

В проспективном исследовании, проведенном B.Yormaz et al. [11], проанализированы показатели МПКТ поясничных позвонков и шейки бедренной кости у больных ХОБЛ мужчин с эмфиземой (n=43) и фенотипом хронического бронхита (n=51), оценена связь между выраженностью эмфиземы по данным компьютерной томографии высокого разрешения и ОП. Установлено, что ОП был обнаружен в 60,47% случаев у пациентов с ХОБЛ и эмфиземой, и у 17,65% больных ХОБЛ и бронхитом. Остеопения была выявлена, соответственно, у 27,91 и 41,18% пациентов в указанных группах. Была обнаружена отрицательная корреляция между выраженностью эмфиземы и Т-критерием (отношение полученного значения плотности кости к среднестатистическому (норма) показателю) и положительная корреляция между ИМТ и Т-критерием у пациентов с ОП. Увеличение балла по шкале эмфиземы на одну единицу достоверно увеличивало риск ОП на 6%.

J.Gonzalez et al. [19] изучили связь между различными подтипами эмфиземы и риском низкой МПКТ у 153 активных или бывших курильщиков с ХОБЛ и без нее. Объектами исследования были мужчины в возрасте 50 лет и старше, и женщины в постменопаузе с историей курения ≥ 10 лет. Согласно результатам двойной рентгеновской абсорбциометрии 38 пациентов (24,8%) имели нормальную МПКТ и 115 (75,2%) – низкую МПКТ, в том числе среди последних 78 (60%) пациентов с остеопенией и 37 (24,2%) с ОП. Пациенты с низкой МПКТ, как правило, были женщинами (50,9% против 26,3% мужчин, $p=0,008$) с более низким ИМТ (26,4 кг/м² против 29,7 кг/м², $p<0,001$). Были установлены различия между подтипами эмфиземы с центрилобулярной, отдельно (31,3% при низкой МПКТ против 7,9% при нормальной МПКТ) или в сочетании с парасептальной (30,4% при низкой МПКТ против 13,2% при нормальной МПКТ). Кроме того, эмфизема была более тяжелой в группе пациентов с низким МПКТ. Наиболее важным и новым результатом проведенного исследования в популяции активных или бывших курильщиков является то, что наличие специфического фенотипа эмфиземы (центрилобулярной) и низкий ИМТ были лучшими предикторами наличия низкой МПКТ при денситометрии кости. Но самое главное, что эта связь не зависела от наиболее распространенных факторов риска низкой МПКТ, а также от наличия и степени обструкции воздушного потока. Предполагается, что хроническое воспаление является общим патогенетическим звеном между разрушением паренхимы легких и потерей костной массы.

Установлена связь между выраженностью центрально-дольковой эмфиземы и низкой МПКТ [19].

Проанализировав данные двойной рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника у 84 стабильных пациентов с ХОБЛ, N.Nayyar et al. [20] определили, что вероятность низкой МПКТ у больных ХОБЛ была в 15,48 раз выше, чем у здоровых людей. В другом исследовании низкая МПКТ ассоциировалась с тяжестью и неблагоприятным прогнозом заболевания [21].

Изменения, характерные для бронхолегочной системы курильщиков, были связаны с заболеваемостью и смертностью от остеопоротического перелома, вызванного ХОБЛ [22]. Деформация трахеи, опосредованная курением, и эмфизема увеличили снижение МПКТ [23]. Эти данные указывают на необходимость определения костной массы у пациентов с ХОБЛ, особенно у курильщиков.

Следует отметить, что связь с такими факторами, как ОФВ₁, курение табака, отсутствие физической активности и терапия ингаляционными кортикостероидами (иГКС), все еще остается нерешенной проблемой.

На сегодняшний день исследования, изучающие влияние иГКС на костную ткань в популяциях, включая пациентов с ХОБЛ, показывают противоречивые результаты. В Кокрановском систематическом обзоре, включившем только рандомизированные исследования небольшой продолжительности у больных бронхиальной астмой и легкой тяжестью течения ХОБЛ, эффект иГКС не был доказан [24]. Согласно данным метаанализа, объединившего не только рандомизированные клинические исследования, но и наблюдательные, риск переломов увеличивался на 9% с каждым повышением дозы иГКС на 500 мкг в эквиваленте беклометазона [25]. В многоцентровом Европейском когортном исследовании (ECRHS III) изучена взаимосвязь между приемом иГКС и диагнозом ОП у 245 пациентов в возрасте старше 55 лет, которые использовали иГКС 12 и более месяцев. В результате исследования какой-либо значимой связи между длительным применением иГКС и самостоятельным диагнозом ОП у пациентов в возрасте >55 лет не выявлено [26].

Известно, что длительная терапия системными глюкокортикостероидами признана сильным и независимым фактором снижения уровня МПКТ и повышенного риска переломов [27]. Следует отметить, что число пациентов с ХОБЛ, длительно принимающих пероральные глюкокортикостероиды (три месяца и более), в настоящее время невелико. Показания к их назначению четко регламентированы национальными и международными рекомендациями.

Вероятность развития ОП увеличивается при применении частых коротких курсов пероральных глюкокортикостероидов. В исследовании P.W.Sullivan et al. [28] показано, что 4 курса и более в течение года достоверно повышали риск нежелательных явлений такой терапии в 1,29 раза.

Клиническое значение ОП определяется в первую очередь риском развития переломов костей скелета. Как показывают исследования, у пациентов с ХОБЛ и ОП достоверно выше, чем у здоровых людей, частота компрессионных переломов позвоночника, большая частота госпитализаций, длительность пребывания в стационаре, более высокий уровень смертности и повышенный риск смерти в последующие два года (50% против 32,1%) [29].

В ретроспективном популяционном 4-летнем когортном исследовании с использованием сопоставленного анализа данных случай-контроль из тайваньской базы данных продольного медицинского страхования за 2005 год (LHID2005) оценен риск переломов шейки бедра (ШБ) среди пациентов с ХОБЛ. Исследуемая когорта включала 16239 больных ХОБЛ, контрольная – 48717 пациентов без ХОБЛ. Согласно полученным данным, у пациентов с ХОБЛ риск развития перелома ШБ в 1,57 раза выше [30].

В большом исследовании первичной медицинской помощи в Великобритании, проведенном J.Hippisley-Cox & C.Coupland показано, что при ХОБЛ риск переломов проксимального отдела бедренной кости возрастал в 1,23 раза у женщин и в 1,34 раза у мужчин [31]. Риск остеопоротических переломов бедра, оцениваемый по методике FRAX (Fracture Risk Assessment Tool – инструмент оценки риска переломов), ассоциируется с тяжестью ХОБЛ, прогностическими характеристиками [12], выраженностью системного воспаления и возрастает даже у больных, никогда не получавших пероральных глюкокортикостероидов [32]. В другом исследовании не выявлено взаимосвязи между распространенностью морфометрических переломов позвонков с тяжестью заболевания и прогнозом [21].

Данные обсервационного исследования «случай-контроль» в когорте EpiChron, проведенного в Арагоне (Испания), показали, что в течение 5 лет наблюдения в группе пациентов с ХОБЛ в возрасте старше 40 лет перелом ШБ был зарегистрирован в 1,7% случаев без различий с контрольной группой. При этом была установлена независимая связь между использованием ингаляционных антихолинергических средств и риском перелома ШБ [33], что, конечно, требует дальнейшего изучения. Связь между обострением ХОБЛ и риском переломов ШБ у больных с ХОБЛ изучена в ретроспективном исследовании «случай-контроль», проведенном Корейской национальной службой медицинского страхования. В ходе исследования обнаружено, что у пациентов с обострением ХОБЛ риск перелома бедра был в 2,5 раза выше независимо от факта применения системных глюкокортикостероидов и основного заболевания. Риск перелома ШБ достоверно повышался, если за год до его возникновения имел место хотя бы один эпизод обострения [34].

Клиническое значение вертебральных переломов у больных ХОБЛ заключается в ухудшении функцио-

нальной способности легких вследствие наличия болевого синдрома, а также прогрессирующего кифоза грудного отдела позвоночника с последующими рестриктивными нарушениями дыхания [4]. Необходимо подчеркнуть, что МПКТ – ненадежный предиктор переломов. Последние могут развиваться не только при низкой плотности костной ткани, соответствующей ОП, но и при более высоких ее показателях. Так, в исследовании L.Graat-Verboom et al. [35] переломы позвонков диагностированы у 36,5% больных, но только у 23,6% уровень МПКТ соответствовал критериям остеопороза (Т-критерий $\leq -2,5$ стандартного отклонения). По данным обследования 136 японских мужчин с ХОБЛ, проведенного R. Watanabe et al. [36], у 79,4% обследованных в анамнезе значились переломы позвонков, в том числе множественные и тяжелые – 2-й (у 56,6%) или 3-й (18,4%) степени. Однако ОП, по данным денситометрии, был подтвержден только у 38,8% участников. В ходе проведенного исследования было определено, что по мере прогрессирования стадии ХОБЛ показатели МПКТ по Z-критерию (отношение плотности кости к возрастной норме) всех локализаций прогрессирующее снижались.

Этиопатогенетические механизмы развития остеопенического синдрома при ХОБЛ в настоящее время активно исследуются и анализируются учеными многих стран. Помимо общих факторов риска (возраст, табакокурение, низкая физическая активность, низкий ИМТ, терапия глюкокортикостероидами, дефицит витамина D, гипомобильность) ведущую роль в патогенезе ОП при ХОБЛ играет дисбаланс в продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, который является следствием хронического воспаления, оксидативного стресса, нарастающей тканевой гипоксии и гиперкапнии.

Костная ткань содержит специализированную систему клеток, происходящих из мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток: остеобласты и остеоциты, а также клетки гемопоэтического происхождения – остеокласты [37]. Нарушение баланса активности данных клеток является центральным звеном патогенеза ОП. Ключевую роль в ремоделировании костной ткани играют система RANK/RANKL/OPG [38], сигнальный путь Wnt/ β -катенин и другие сигнальные молекулы [39]. Известно, что активность и выработка RANKL и OPG регулируются гормонами и веществами с гормоноподобным действием, различными цитокинами (фактор некроза опухоли-альфа (TNF α), интерлейкины (IL)-1,6,8,17 и др.), большим количеством факторов роста, рядом ферментов, полипептидов. Воздействие цитокинов на костную ткань может быть прямым – путем стимуляции остеокластогенеза, и косвенным – путем индукции синтеза друг друга, изменения секреции матриксных металлопротеиназ (ММП), лептина, адипонектина и других гормонов, а также потенцирования экспрессии RANKL.

В ряде исследований показано, что патогенез ОП при ХОБЛ связан с нарушением процессов костного ремоделирования именно под воздействием ряда провоспалительных цитокинов «раннего ответа» – IL-1,6 и TNF α , принимающих участие в костной резорбции [40, 41], при этом стоит отметить, что их концентрация может быть повышена даже при стабильном течении ХОБЛ [42]. Эти и другие цитокины (включая IL-11 и моноцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) могут обеспечивать связь между воспалительным процессом в бронхолегочной системе и костным ремоделированием, и способствовать потере костной ткани. Установлена способность TNF α повышать экспрессию рецептора активатора нуклеарного фактора каппа-B (NF- κ B), что может приводить к дисбалансу в системе OPG / лигандрецептора активатора NF- κ B и усиливать процессы резорбции костной ткани в том числе и при легочной патологии [43].

B.Liang & Y.Feng [44] изучили связь МПКТ с маркерами системного воспаления (С-реактивный белок, TNF α и IL-6) у пациентов с клинически стабильной ХОБЛ и установили, что наличие системного воспаления было связано с большей вероятностью низкой МПКТ, а многомерный логистический регрессионный анализ показал, что TNF α и IL-6 были независимыми предикторами низкой МПКТ.

Имеются данные, что уровни RANKL, OPG и отношение RANKL/OPG у пациентов с ХОБЛ и ОП выше, чем у лиц с нормальной МПКТ, и МПКТ поясничного отдела позвоночника и ШБ отрицательно коррелирует с уровнем RANKL и отношением RANKL/OPG [45]. Известно, что передача сигналов Wnt/ β -катенином, контролирующим остеобластогенез, снижена при ХОБЛ [46].

Важную роль в обмене клеточного матрикса, формировании и ремоделировании костной ткани играют ММП и их тканевые ингибиторы (ТИМП) [47]. ММП – ферменты, секретируемые разными типами клеток во внеклеточное пространство и способные расщеплять компоненты межклеточного матрикса, которые обеспечивают механические свойства ткани: эластин, фибронектин, протеогликаны, коллагены разных типов и их дериваты. ТИМП экспрессируются в легочной ткани на начальных стадиях развития легких и на протяжении всей жизни организма. Посредством регуляции активности ММП ТИМП косвенно регулируют ремоделирование внеклеточного матрикса, а также клеточную сигнализацию через молекулы внеклеточного матрикса. В расщеплении костного матрикса наибольшую роль из всех ММП остеокластов отводят ММП-9, а ТИМП-1, наоборот, предотвращает его [48]. Соотношение «ММП-9/ТИМП-1» считается биомаркером деструкции/динамического восстановления легочной ткани [49].

В ряде исследований показано, что ММП и ТИМП были вовлечены в патогенез ХОБЛ. Есть данные, что при ХОБЛ нарушается регуляция сети ММП/ТИМП,

главным образом ММП-9, как на местном (легочном), так и на системном уровнях [50]. С.Е.Bolton et al. [51] изучили содержание ММП-9 и ТИМП-1,2 в сыворотке крови у 70 стабильных пациентов ХОБЛ и изучили их взаимосвязь с МПКТ. Было установлено, что уровень ММП-9 в группе больных ХОБЛ был достоверно выше, чем в группе здоровых лиц, тогда как уровни ТИМП-1 и 2 не отличались. При изучении взаимосвязи между ММП-9, ТИМП-1 и статусом МПКТ ученые пришли к выводу, что увеличение циркулирующей ММП-9 у больных ХОБЛ было связано с наличием ОП, а не с функцией легких.

Повышение уровня ММП-9 и соотношения ММП-9/ТИМП-1 в сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ выявлено и в исследовании P.F.Zhang et al. [45]. Кроме того, было установлено, что значения ОФВ1 и МПКТ поясничного отдела позвоночника и ШБ отрицательно коррелируют с уровнем ММП-9, уровнем RANKL в сыворотке крови. Авторы предполагают, что ММП-9, TNF α и система RANK/RANKL/OPG могут взаимодействовать в патогенезе ОП у больных ХОБЛ.

Исследование, проведенное Z.Navratilova et al. [52] представило дополнительные доказательства повышения уровней ММП-1,3,7,8,9 и ТИМП-1 в сыворотке крови при ХОБЛ и впервые продемонстрировало повышение уровня циркулирующих ММП-2,3 и ТИМП-4. Уровни ММП-1,8,9 и ТИМП-1,4 в сыворотке у некурящих пациентов с ХОБЛ были достоверно выше, чем у некурящих лиц в контрольной группе. Учеными установлена взаимосвязь между уровнями ММП-1,8,9 в сыворотке крови и стадией GOLD, что требует подтверждения в расширенной когорте пациентов.

Известно, что в процессе остеогенеза важную роль играют адипокины (лептин, адипонектин, резистин, висфатин, апелин и др.) – биологически активные вещества, секретируемые жировой тканью. В тоже время роль жировой ткани в патогенезе ОП при ХОБЛ недостаточно изучена, но абдоминально-висцеральная жировая ткань может служить дополнительным источником системного воспаления и влиять на костную массу самостоятельно или опосредованно через продукцию адипокинов. Однако на сегодняшний день этот вопрос остается открытым. Адипокины, в частности лептин, в норме стимулирует костное формирование, действуя на костномозговые клетки, увеличивая количество остеобластов. Кроме того, он ингибирует остеокластогенез, повышая продукцию OPG. Е.А.Кочеткова и соавт. [53] изучили взаимосвязь между уровнем лептина, адипонектина в сыворотке крови у больных ХОБЛ и выявили снижение уровня лептина и повышение уровня адипонектина только у пациентов с тяжелой и очень тяжелой степенью обструкции. Значения лептина прямо коррелируют с МПКТ в ШБ и поясничном отделе (L1-L4) позвоночника (соответственно, $r=0,66$, $p<0,001$; $r=0,49$, $p<0,05$), тогда как адипонектин имеет негативную связь (ШБ: $r=-0,43$, $p<0,05$; позвоночник: $r=-0,49$, $p<0,001$). Результаты исследова-

ния G.A.Fountoulis et al. [54] показали, что МПКТ поясничного отдела позвоночника зависит от уровня лептина и не коррелирует с адипонектином.

Влияние резистина на костное ремоделирование остается менее изученным и противоречивым. Установлена значительная обратная корреляция между уровнем сывороточного резистина и МПКТ поясничного отдела у мужчин среднего возраста [53]. Напротив, S.F.Vondracek et al. [55] не нашли какой-либо связи между уровнем резистина и МПКТ поясничного отдела позвоночника у мужчин с тяжелой ХОБЛ. При этом авторами была установлена ассоциация между уровнями резистина и экспрессией рецепторов TNF α типа I и II.

Таким образом, анализ литературы показал высокую частоту остеопенического синдрома и остеопоротических переломов у больных ХОБЛ. Результаты проведенных в последние годы исследований суще-

ственно расширили представление о роли цитокинов патогенезе ОП при ХОБЛ. Однако не все аспекты пульмоногенного ОП изучены достаточно полно. Поэтому для более глубокого понимания механизмов регулирования костного обмена цитокинами и другими иммунными факторами при ХОБЛ необходимы дальнейшие исследования.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2021 Report). URL: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf
2. Павленко В.И., Колосов В.П., Нарышкина С.В. Особенности коморбидного течения, прогнозирование и лечение хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца. Благовещенск, 2014. 260 с. EDN: TMAZRL. ISBN: 978-5-905864-07-0
3. Бакина А.А., Павленко В.И. Хроническая болезнь почек как проявление коморбидности у больных хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018. Вып.69. С.115–122. EDN: PHBGRD. https://doi.org/10.12737/article_5b985be86b47a1.51078145
4. Баранова И.А., Сулейманова А.К. Остеопороз и низкоэнергетические переломы у пациентов пульмонологического профиля: фокус на хроническую обструктивную болезнь легких // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т.16, №19. С.52–57. EDN: NUYAAY. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-19-52-57>
5. Танченко О.А., Нарышкина С.В. Ожирение, метаболические нарушения и артериальная гипертензия у больных хронической обструктивной болезнью легких: современные представления о коморбидности (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. Вып.59. С.109–118. EDN: VPIBQX. <https://cfdp.elpub.ru/jour/article/view/910>
6. Закроева А.Г., Бабалян В.Н., Габдулина Г.Х., Лобанченко О.В., Ершова О.Б., Исаева С.М., Исаева Б.Г., Исмаилов С.И., Аббасхужаева Л.С., Алиханова Н.М., Казак В.И., Цагарели М.З., Романов Г.Н., Руденко Э.В., Руденко Е.В., Лесняк О.М. Состояние проблемы остеопороза в странах Евразийского региона // Остеопороз и остеопатии. 2020. Т.23, №4. С.19–29. EDN: LPVSJP. <https://doi.org/10.14341/osteo12700>
7. 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. Vol.11, Iss.4. P.310–320. https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS_126_19
8. Strozyk D., Gress T.M., Breitling L.P. Smoking and bone mineral density: comprehensive analyses of the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // Arch. Osteoporos. 2018. Vol.13, Iss.1. Article number: 16. <https://doi.org/10.1007/s11657-018-0426-8>
9. Щегорцова Ю.Ю., Павленко В.И., Нарышкина С.В. Состояние костной системы у мужчин с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от категории риска обострений // Уральский медицинский журнал. 2020. №4(187). С.160–164. EDN: LHDTBF. <https://doi.org/10.25694/URMJ.2020.04.27>
10. Болотнова Т.В., Платицына Н.Г. Структура и частота встречаемости остеопенического синдрома у пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями (bronхообструктивной и сердечно-сосудистой патологии) // Остеопороз и остеопатии. 2016. №2. С.75. EDN: XSCOGL. <https://doi.org/10.14341/osteo2016275-75>
11. Yormaz B., Cebeci H., Yilmaz F., Süerdem M. Bone mineral density in emphysema and chronic bronchitis phenotypes in hospitalized male chronic obstructive pulmonary disease patients // Clin. Respir. J. 2020. Vol.14, Iss.1. P.47–53. <https://doi.org/10.1111/crj.13099>
12. Кочеткова Е.В. Индекс BODE и риск остеопоротических переломов у больных хронической обструктивной болезнью легких // Туберкулез и болезни органов дыхания. 2016. Т.94, №7. С.30–33. EDN: WHDREB.

<https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-7-30-33>

13. Bolton C.E., Ionescu A.A., Shiels K.M., Pettit R.J., Edwards P.H., Stone M.D., Nixon L.S., Evans W.D., Griffiths T.L., Shale D.J. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004. Vol.170, Iss.12. P.1286–1293. <https://doi.org/10.1164/rccm.200406-754OC>

14. Sabit R., Bolton C.E., Edwards P.H., Pettit R.J., Evans W.D. McEniery C.M., Wilkinson I.B., Cockcroft J.R., Shale D.J. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007. Vol.175, Iss.12. P.1259–1265. <https://doi.org/10.1164/rccm.200701-067OC>

15. Shepherd A.J., Cass A.R., Carlson C.A., Ray L. Development and internal validation of the male osteoporosis risk estimation score // *Ann. Fam. Med.* 2007. Vol.5, Iss.6. P.540–546. <https://doi.org/10.1370/afm.753>

16. Graat-Verboom L., Wouters E.F., Smeenk F.W., van den Borne B.E., Lunde R., Spruit M.A. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review // *Eur. Respir. J.* 2009. Vol.34, Iss.1. P.209–218. <https://doi.org/10.1183/09031936.50130408>

17. Jeeyavudeen M.S., Hansdek S.G., Thomas N., Balamugesh T., Gowri M., Paul T.V. Bone health in ambulatory male patients with chronic obstructive airway disease - a case control study from India // *Aging Med. (Milton)*. 2023. Vol.6, Iss.1. P.63–70. <https://doi.org/10.1002/agm2.12239>

18. Yadav R.K., Hasan M.N., Sarkar S.M., Rahman M.M., Rahman M.A., Mosharraf-Hossain A.K. Frequency of osteoporosis among chronic obstructive pulmonary disease patients attending respiratory medicine out patient department, BSMMU // *Mymensingh Med. J.* 2021. Vol.30, Iss.4. P. 1060–1066. PMID: 34605477.

19. Gonzalez J., Rivera-Ortega P., Rodríguez-Fraile M., Restituto P., Colina I., Calleja M.L.D., Alcaide A.B., Campo A., Bertó J., Seijo L., Pérez-Warnisher M.T., Zulueta J.J., Varo N., de-Torres J.P. Exploring the association between emphysema phenotypes and low bone mineral density in smokers with and without COPD // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2020. Iss.15. P.1823–1829. <https://doi.org/10.2147/COPD.S257918>

20. Nayyar N., Sood R.G., Sarkar M., Tomar A., Thakur V., Bhoil R. Prevalence of osteoporosis and osteopenia in stable patients of chronic obstructive pulmonary disease in Sub-Himalayan region of Himachal Pradesh, India // *J. Family Med. Prim. Care.* 2017. Vol.6, Iss.3. P.595–599. <https://doi.org/10.4103/2249-4863.222013>

21. Munhoz da Rocha Lemos Costa T., Costa F.M., Hoffman Jonasson T., Aguiar Moreira C., Boguszewski C.L., Cunha Borges J.L., ZeghibiCochenskiBorba V. Bone mineral density and vertebral fractures and their relationship with pulmonary dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Osteoporos. Int.* 2018. Vol.29, Iss.11. P.2537–2543. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4643-1>

22. Bon J., Nouriaie S.M., Smith K.J., Dransfield M.T., McDonald M.L., Hoffman E.A., Newell J.D. Jr. Comellas A.P., Saha P.K., Bowler R.P., Regan E.A. Lung-specific risk factors associated with incident hip fracture in current and former smokers // *J. Bone Miner. Res.* 2020. Vol.35, Iss.10. P.1952–1961. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4103>

23. Pompe E., de Jong P.A., van Rikxoort E.M., Gallardo Estrella L., de Jong W.U., Vliegenthart R., Oudkerk M., van der Aalst C.M., van Ginneken B., Lammers J.W., Mohamed Hoesein F.A. Smokers with emphysema and small airway disease on computed tomography have lower bone density // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016. Vol.8, Iss.11. P.1207–1216. <https://doi.org/10.2147/COPD.S103680>

24. Jones A., Fay J.K., Burr M., Stone M., Hood K., Roberts G. Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002. Iss.1. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003537>

25. 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. Vol.66, Iss.8. P.699–708. <https://doi.org/10.1136/thx.2011.160028>

26. Grosso A., Cerveri I., Cazzoletti L., Zanolini M.E., Mattioli V., Piloni D., Gini E., Albicini F., Ronzoni V., Jarvis D., Janson C., Corsico A.G. Inhaled corticosteroids and risk of osteoporosis in late-middle-aged subjects: a multicenter European cohort study // *Minerva Med.* 2023. Vol.114, Iss.1. P.15–21. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.21.07431-0>

27. Sandru F., Carsote M., Dumitrascu M.C., Albu S.E., Valea A. Glucocorticoids and trabecular bone score // *J. Med. Life.* 2020. Vol.13, Iss.4. P.449–453. <https://doi.org/10.25122/jml-2019-0131>

28. Sullivan P.W., Ghushchyan V.H., Globe G., Schatz M. Oral corticosteroid exposure and adverse effects in asthmatic patients. // *J Allergy Clin. Immunol.* 2018. Vol.141, Iss.1. P.110–116.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.009>

29. Pascual-Guardia S., Badenes-Bonet D., Martín-Ontiyuelo C., Zuccarino F., Marín-Corral J., Rodríguez A., Barreiro E., Gea J. Hospital admissions and mortality in patients with COPD exacerbations and vertebral body compression fractures // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017. Iss.12. P.1837–1845. <https://doi.org/10.2147/COPD.S129213>

30. Huang S.W., Wang W.T., Chou L.C., Chen H.C., Liou T.H., Lin H.W. Chronic obstructive pulmonary disease increases the risk of hip fracture: a nationwide population-based cohort study // *Sci. Rep.* 2016. Vol.6. Article number: 23360. <https://doi.org/10.1038/srep23360>

31. Hippisley-Cox J., Coupland C. Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteo-

porotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study // *BMJ*. 2012. Vol.344. Article number: e3427. <https://doi.org/10.1136/bmj.e3427>

32. Watanabe R., Tai N., Hirano J., Ban Y., Inoue D., Okazaki R. Independent association of bone mineral density and trabecular bone score to vertebral fracture in male subjects with chronic obstructive pulmonary disease // *Osteoporos. Int*. 2018. Vol.29, Iss.3. P.615–623. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4314-7>

33. Díez-Manglano J., Berges Vidal M., MartínezBarredo L., Poblador-Plou B., Gimeno-Miguel A., Martínez Heras P., Prados-Torres A. Chronic obstructive pulmonary disease and incidence of hip fracture: a nested case-control study in the EpiChron cohort // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2020. Iss.15. P.2799–2806. <https://doi.org/10.2147/COPD.S270713>

34. Gu K.M., Yoon S.W., Jung S.Y., Baek M.S., Kim W.Y., Jung J.W., Choi J.C., Shin J.W., Kim J.Y., Choi B.W., Park I.W. Acute exacerbation of COPD increases the risk of hip fractures: a nested case-control study from the Korea National Health Insurance Service Korean // *J. Intern. Med*. 2022. Vol.37, Iss.3. P.631–638. <https://doi.org/10.3904/kjim.2021.152>

35. Graat-Verboom L., van den Borne B.E., Smeenk F.W., Spruit M.A., Wouters E.F. Osteoporosis in COPD outpatients based on bone mineral density and vertebral fractures // *J. Bone Miner. Res*. 2011. Vol.26, Iss.3. P.561–568. <https://doi.org/10.1002/jbmr.257>

36. Watanabe R., Tanaka T., Aita K., Hagiya M., Homma T., Yokosuka K., Yamakawa H., Yarita T., Tai N., Hirano J., Inoue D., Okazaki R. Osteoporosis is highly prevalent in Japanese males with chronic obstructive pulmonary disease and is associated with deteriorated pulmonary function // *J. Bone Miner. Metab*. 2015. Vol.33, Iss.4. P.392–400. <https://doi.org/10.1007/s00774-014-0605-7>

37. Chen X., Wang Z., Duan N., Zhu G., Schwarz E.M., Xie C. Osteoblast-osteoclastic interactions // *Connect Tissue Res*. 2018. Vol.59, Iss.2. P.99–107. <https://doi.org/10.1080/03008207.2017.1290085>

38. Ono T., Hayashi M., Sasaki F., Nakashima T. RANKL biology: bone metabolism, the immune system, and beyond // *Inflamm. Regen*. 2020. Vol.40. Article number: 2. <https://doi.org/10.1186/s41232-019-0111-3>

39. Tian H., Chen F., Wang Y., Liu Y., Ma G., Zhao Y., Ma Y., Tian T., Ma R., Yu Y., Wang D. Nur77 prevents osteoporosis by inhibiting the NF- κ B signalling pathway and osteoclast differentiation // *J. Cell. Mol. Med*. 2022. Vol.26, Iss.8. P.2163–2176. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17238>

40. Верткин А.Л., Скотников А.С., Тихоновская Е.Ю., Оралбекова Ж.М., Губжокова О.М. Коморбидность при ХОБЛ: роль хронического системного воспаления // *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2014. Т.22, №11. С.811–816. EDN: SKBNMF.

41. Шапорова Н.Л., Трофимов В.И. Вторичный остеопороз у пациентов с хронической обструктивной патологией легких // *Медицинский совет*. 2013. №11. С. 54–57. EDN: RVFZZV.

42. Кулик Е.Г., Павленко В.И., Нарышкина С.В. Биомаркеры системного воспаления, как переменные модели прогнозирования обострений при хронической обструктивной болезни легких // *Системный анализ в медицине: материалы XIII международной научной конференции / под общ. ред. В.П.Колосова. Благовещенск, 2019. С.116–119. EDN: CMDUDP. ISBN: 978-5-905864-19-3*

43. Yao Z., Getting S.J., Locke I.C. Regulation of TNF-induced osteoclast differentiation // *Cells*. 2021. Vol.11, Iss.1. Article number: 132. <https://doi.org/10.3390/cells11010132>

44. Liang B., Feng Y. The association of low bone mineral density with systemic inflammation in clinically stable COPD // *Endocrine*. 2012. Vol.42, Iss.1. P.190–195. <https://doi.org/10.1007/s12020-011-9583-x>

45. Zhang P.F., Pan L., Luo Z.Y., Zhao H.J., Cai S.X. Interrelationship of circulating matrix metalloproteinase-9, TNF- α , and OPG/RANK/RANKL systems in COPD patients with osteoporosis // *COPD*. 2013. Vol.10, Iss.6. P.650–656. <https://doi.org/10.3109/15412555.2013.813928>

46. Skronska-Wasek W., Mutze K., Baarsma H.A., Bracke K.R., Alsafadi H.N., Lehmann M., Costa R., Stornaiuolo M., Novellino E., Brusselle G.G., Wagner D.E., Yildirim A.Ö., Königshoff M. Reduced frizzled receptor 4 expression prevents WNT/ β -Catenin-driven alveolar lung repair in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2017. Vol.196, Iss.2. P.172–185. <https://doi.org/10.1164/rccm.201605-0904OC>

47. Paiva K.B.S., Granjeiro J.M. Matrix metalloproteinases in bone resorption, remodeling, and repair // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci*. 2017. Iss.148. P.203–303. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.05.001>

48. Hill P.A., Murphy G., Docherty A.J., Hembry R.M., Millican T.A., Reynolds J.J., Meikle M.C. The effects of selective inhibitors of matrix metalloproteinases (MMPs) on bone resorption and the identification of MMPs and TIMP-1 in isolated osteoclasts // *J. Cell Sci*. 1994. Vol.107, Iss.11. P.3055–3064. <https://doi.org/10.1242/jcs.107.11.3055>

49. Tanaka H., Miyazaki N., Oashi K., Tanaka S., Ohmichi M., Abe S. Sputum matrix metalloproteinase-9: tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio in acute asthma // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2000. Vol.105, Iss.5. P.900–905. <https://doi.org/10.1067/mai.2000.105316>

50. Navratilova Z., Kolek V., Petrek M. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in chronic obstructive pulmonary disease // *Arch Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*. 2016. Vol.64, Iss.3. P.177–193. <https://doi.org/10.1007/s00005-015-0375-5>

51. Bolton C.E., Stone M.D., Edwards P.H., Duckers J.M., Evans W.D., Shale D.J. Circulating matrix metalloprotei-

nase-9 and osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Chron. Respir. Dis. 2009. Vol.6, Iss.2. P.81–87. <https://doi.org/10.1177/1479972309103131>

52. Navratilova Z., Zatloukal J., Kriegova E., Kolek V., Petrek M. Simultaneous up-regulation of matrix metalloproteinases 1, 2, 3, 7, 8, 9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1, 4 in serum of patients with chronic obstructive pulmonary disease // Respirology. 2012. Vol.17, Iss.6. P.1006–1012. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2012.02197.x>

53. Кочеткова Е.А., Майстровская Ю.В. Угай Л.Г., Невзорова В.А. Адипокиновая и эндотелиальная дисрегуляция в формировании остеопороза при хронической обструктивной болезни легких // Остеопороз и остеопатии. 2016. Т.19, №2. С.69–70. EDN: XSCODJ.

54. Fountoulis G.A., Minas M., Georgoulis P., Fezoulidis I.V., Gourgoulis K.I., Vlychou M. Association of bone mineral density, parameters of bone turnover, and body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease // J. Clin. Densitom. 2012. Vol.15, Iss.2. P.217–223. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2011.10.004>

55. Vondracek S.F., Voelkel N.F., McDermott M.T., Valdez C. The relationship between adipokines, body composition, and bone density in men with chronic obstructive pulmonary disease // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2009. Iss.4. P.267–277. <https://doi.org/10.2147/copd.s2745>

REFERENCES

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2021 Report). Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf

2. Pavlenko V.I., Kolosov V.P., Naryshkina S.V. [Features of the comorbid course, prognosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease]. Blagoveshchensk; 2014 (in Russian). ISBN: 978-5-905864-07-0

3. Bakina A.A., Pavlenko V.I. [Chronic kidney disease as a manifestation of comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2018; (69):115–122 (in Russian). https://doi.org/10.12737/article_5b985be86b47a1.51078145

4. Baranova I.A., Suleymanova A.K. [Osteoporosis and low-energy fractures in pulmonological patients: focus on chronic obstructive pulmonary disease]. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2020; 16(19):52–57 (in Russian). <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-19-52-57>

5. Tanchenko O.A., Naryshkina S.V. [Obesity, metabolic disorders and hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: modern concepts of comorbidity (review)]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2016; (59):109–118 (in Russian). <https://cfpd.elpub.ru/jour/article/view/910>

6. Zakroyeva A.G., Babalyan V., Gabdulina G., Lobanchenko O., Ershova O.B., Issaeva S., Issaeva B., Ismailov S., Abboshjaeva L., Alikhanova N., Cazac V., Tsagareli M., Ramanau H., Rudenko E.V., Rudenko A.V., Lesnyak O.M. [Burden of Osteoporosis in the Countries of the Eurasian Region]. *Osteoporosis and Bone Diseases* 2020; 23(4):19–29 (in Russian). <https://doi.org/10.14341/osteo12700>

7. 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. https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS_126_19

8. Strozyk D., Gress T.M., Breitling L.P. Smoking and bone mineral density: comprehensive analyses of the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Arch. Osteoporos.* 2018; 13(1):16. <https://doi.org/10.1007/s11657-018-0426-8>

9. Shchegortsova Y.Y., Pavlenko V.I., Naryshkina S.V. [The condition of the skeletal system in men with chronic obstructive pulmonary disease, depending on the risk category of exacerbations]. *Ural Medical Journal* 2020. (4):160–164 (in Russian). <https://doi.org/10.25694/URMJ.2020.04.27>

10. Bolotnova T.V., Platitsyna N.G. [The structure and incidence of osteopenic syndrome in patients with chronic non-communicable diseases (bronchial obstructive and cardiovascular pathology)] *Osteoporosis and Bone Diseases* 2016; 19(2):75–75 (in Russian). <https://doi.org/10.14341/osteo2016275-75>

11. Yormaz B., Cebeci H., Yilmaz F., Süerdem M. Bone mineral density in emphysema and chronic bronchitis phenotypes in hospitalized male chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clin. Respir. J.* 2020; 14(1):47–53. <https://doi.org/10.1111/crj.13099>

12. Kochetova E.V. [BODE index and the risk of osteoporotic fractures in chronic obstructive pulmonary disease patients]. *Tuberculosis and Lung Diseases* 2016; 94(7):30–33 (in Russian). <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-7-30-33>

13. Bolton C.E., Ionescu A.A., Shiels K.M., Pettit R.J., Edwards P.H., Stone M.D., Nixon L.S., Evans W.D., Griffiths T.L., Shale D.J. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170(12):1286–1293. <https://doi.org/10.1164/rccm.200406-754OC>

14. Sabit R., Bolton C.E., Edwards P.H., Pettit R.J., Evans W.D. McEniery C.M., Wilkinson I.B., Cockcroft J.R., Shale D.J. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175(12):1259–1265. <https://doi.org/10.1164/rccm.200701-067OC>
15. Shepherd A.J., Cass A.R., Carlson C.A., Ray L. Development and internal validation of the male osteoporosis risk estimation score. *Ann. Fam. Med.* 2007; 5(6):540–546. <https://doi.org/10.1370/afm.753>
16. Graat-Verboom L., Wouters E.F., Smeenk F.W., van den Borne B.E., Lunde R., Spruit M.A. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur. Respir. J.* 2009; 34(1):209–218. <https://doi.org/10.1183/09031936.50130408>
17. Jeeyavudeen M.S., Hansdek S.G., Thomas N., Balamugesh T., Gowri M., Paul T.V. Bone health in ambulatory male patients with chronic obstructive airway disease - a case control study from India. *Aging Med. (Milton)* 2023; 6(1):63–70. <https://doi.org/10.1002/agm2.12239>
18. Yadav R.K., Hasan M.N., Sarkar S.M., Rahman M.M., Rahman M.A., Mosharraf-Hossain A.K. Frequency of osteoporosis among chronic obstructive pulmonary disease patients attending respiratory medicine out patient department, BSMMU. *Mymensingh Med. J.* 2021; 30(4):1060–1066. PMID: 34605477.
19. Gonzalez J., Rivera-Ortega P., Rodríguez-Fraile M., Restituto P., Colina I., Calleja M.L.D., Alcaide A.B., Campo A., Bertó J., Seijo L., Pérez-Warnisher M.T., Zulueta J.J., Varo N., de-Torres J.P. Exploring the association between emphysema phenotypes and low bone mineral density in smokers with and without COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2020; (15):1823–1829. <https://doi.org/10.2147/COPD.S257918>
20. Nayyar N., Sood R.G., Sarkar M., Tomar A., Thakur V., Bhoil R. Prevalence of osteoporosis and osteopenia in stable patients of chronic obstructive pulmonary disease in Sub-Himalayan region of Himachal Pradesh, India. *J. Family Med. Prim. Care* 2017; 6(3):595–599. <https://doi.org/10.4103/2249-4863.222013>
21. Munhoz da Rocha Lemos Costa T., Costa F.M., Hoffman Jonasson T., Aguiar Moreira C., Boguszewski C.L., Cunha Borges J.L., Zeghibi Cochenski Borba V. Bone mineral density and vertebral fractures and their relationship with pulmonary dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Osteoporos. Int.* 2018; 29(11):2537–2543. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4643-1>
22. Bon J., Nouriaie S.M., Smith K.J., Dransfield M.T., McDonald M.L., Hoffman E.A., Newell J.D.Jr., Comellas A.P., Saha P.K., Bowler R.P., Regan E.A. Lung-specific risk factors associated with incident hip fracture in current and former smokers. *J. Bone Miner. Res.* 2020; 35(10):1952–1961. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4103>
23. Pompe E., de Jong P.A., van Rikxoort E.M., Gallardo Estrella L., de Jong W.U., Vliegenthart R., Oudkerk M., van der Aalst C.M., van Ginneken B., Lammers J.W., Mohamed Hoesein F.A. Smokers with emphysema and small airway disease on computed tomography have lower bone density. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 8(11):1207–1216. <https://doi.org/10.2147/COPD.S103680>
24. Jones A., Fay J.K., Burr M., Stone M., Hood K., Roberts G. Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; (1). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003537>
25. 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. <https://doi.org/10.1136/thx.2011.160028>
26. Grosso A., Cerveri I., Cazzoletti L., Zanolini M.E., Mattioli V., Piloni D., Gini E., Albicini F., Ronzoni V., Jarvis D., Janson C., Corsico A.G. Inhaled corticosteroids and risk of osteoporosis in late-middle-aged subjects: a multicenter European cohort study. *Minerva Med.* 2023; 114(1):15–21. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.21.07431-0>
27. Sandru F., Carsote M., Dumitrascu M.C., Albu S.E., Valea A. Glucocorticoids and trabecular bone score. *J. Med. Life* 2020; 13(4):449–453. <https://doi.org/10.25122/jml-2019-0131>
28. Sullivan P.W., Ghushchyan V.H., Globe G., Schatz M. Oral corticosteroid exposure and adverse effects in asthmatic patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141(1):110–116.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.009>
29. Pascual-Guardia S., Badenes-Bonet D., Martin-Ontiyuelo C., Zuccarino F., Marín-Corral J., Rodríguez A., Barreiro E., Gea J. Hospital admissions and mortality in patients with COPD exacerbations and vertebral body compression fractures. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; (12):1837–1845. <https://doi.org/10.2147/COPD.S129213>
30. Huang S.W., Wang W.T., Chou L.C., Chen H.C., Liou T.H., Lin H.W. Chronic obstructive pulmonary disease increases the risk of hip fracture: a nationwide population-based cohort study. *Sci. Rep.* 2016; 6:23360. <https://doi.org/10.1038/srep23360>
31. Hippisley-Cox J., Coupland C. Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* 2012; 344:e3427. <https://doi.org/10.1136/bmj.e3427>
32. Watanabe R., Tai N., Hirano J., Ban Y., Inoue D., Okazaki R. Independent association of bone mineral density and trabecular bone score to vertebral fracture in male subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Osteoporos. Int.* 2018; 29(3):615–623. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4314-7>

33. Díez-Manglano J., Berges Vidal M., MartínezBarredo L., Poblador-Plou B., Gimeno-Miguel A., Martínez Heras P., Prados-Torres A. Chronic obstructive pulmonary disease and incidence of hip fracture: a nested case-control study in the EpiChron cohort. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2020; (15):2799–2806. <https://doi.org/10.2147/COPD.S270713>
34. Gu K.M., Yoon S.W., Jung S.Y., Baek M.S., Kim W.Y., Jung J.W., Choi J.C., Shin J.W., Kim J.Y., Choi B.W., Park I.W. Acute exacerbation of COPD increases the risk of hip fractures: a nested case-control study from the Korea National Health Insurance Service Korean. *J. Intern. Med.* 2022; 37(3):631–638. <https://doi.org/10.3904/kjim.2021.152>
35. Graat-Verboom L., van den Borne B.E., Smeenk F.W., Spruit M.A., Wouters E.F. Osteoporosis in COPD outpatients based on bone mineral density and vertebral fractures. *J. Bone Miner. Res.* 2011; 26(3):561–568. <https://doi.org/10.1002/jbmr.257>
36. Watanabe R., Tanaka T., Aita K., Hagiya M., Homma T., Yokosuka K., Yamakawa H., Yarita T., Tai N., Hirano J., Inoue D., Okazaki R. Osteoporosis is highly prevalent in Japanese males with chronic obstructive pulmonary disease and is associated with deteriorated pulmonary function. *J. Bone Miner. Metab.* 2015; 33(4):392–400. <https://doi.org/10.1007/s00774-014-0605-7>
37. Chen X., Wang Z., Duan N., Zhu G., Schwarz E.M., Xie C. Osteoblast-osteoclastic interactions. *Connect. Tissue Res.* 2018; 59(2):99–107. <https://doi.org/10.1080/03008207.2017.1290085>
38. Ono T., Hayashi M., Sasaki F., Nakashima T. RANKL biology: bone metabolism, the immune system, and beyond. *Inflamm. Regen.* 2020;40:2. <https://doi.org/10.1186/s41232-019-0111-3>
39. Tian H., Chen F., Wang Y., Liu Y., Ma G., Zhao Y., Ma Y., Tian T., Ma R., Yu Y., Wang D. Nur77 prevents osteoporosis by inhibiting the NF- κ B signalling pathway and osteoclast differentiation. *J. Cell. Mol. Med.* 2022; 26(8):2163–2176. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17238>
40. Vertkin A.L., Skotnikov A.S., Tikhonovskaya Ye.Yu., Oralbekova Zh.M., Gubzhokova O.M. [Comorbidity in COPD: the role of chronic systemic inflammation]. *Russian Medical Inquiry* 2014; 22(11):811–816 (inRussian).
41. Shaporova N.L., Trofimov V.I. [Secondary osteoporosis in patients with chronic obstructive lung disease]. *Medical Council* 2013; (11):54–57 (inRussian).
42. Kulik E.G., Pavlenko V.I., Naryshkina S.V. [Biomarkers of systemic inflammation, as the variables of the model for predicting exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. In: System Analysis in Medicine: Proceedings of the XIII International Scientific Conference]. Blagoveshchensk: 2019:116–119 (in Russian). ISBN: 978-5-905864-19-3
43. Yao Z., Getting S.J., Locke I.C. Regulation of TNF-induced osteoclast differentiation. *Cells* 2021; 11(1):132. <https://doi.org/10.3390/cells11010132>
44. Liang B., Feng Y. The association of low bone mineral density with systemic inflammation in clinically stable COPD. *Endocrine* 2012; 42(1):190–195. <https://doi.org/10.1007/s12020-011-9583-x>
45. Zhang P.F., Pan L., Luo Z.Y., Zhao H.J., Cai S.X. Interrelationship of circulating matrix metalloproteinase-9, TNF- α , and OPG/RANK/RANKL systems in COPD patients with osteoporosis. *COPD* 2013; 10(6):650–656. <https://doi.org/10.3109/15412555.2013.813928>
46. Skronska-Wasek W., Mutze K., Baarsma H.A., Bracke K.R., Alsafadi H.N., Lehmann M., Costa R., Stornaiuolo M., Novellino E., Brusselle G.G., Wagner D.E., Yildirim A.Ö., Königshoff M. Reduced frizzled receptor 4 expression prevents WNT/ β -Catenin-driven alveolar lung repair in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196(2):172–185. <https://doi.org/10.1164/rccm.201605-0904OC>
47. Paiva K.B.S., Granjeiro J.M. Matrix metalloproteinases in bone resorption, remodeling, and repair. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2017; 148:203–303. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.05.001>
48. Hill P.A., Murphy G., Docherty A.J., Hembry R.M., Millican T.A., Reynolds J.J., Meikle M.C. The effects of selective inhibitors of matrix metalloproteinases (MMPs) on bone resorption and the identification of MMPs and TIMP-1 in isolated osteoclasts. *J. Cell Sci.* 1994; 107(11):3055–3064. <https://doi.org/10.1242/jcs.107.11.3055>
49. Tanaka H., Miyazaki N., Oashi K., Tanaka S., Ohmichi M., Abe S. Sputum matrix metalloproteinase-9: tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio in acute asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 105(5):900–905. <https://doi.org/10.1067/mai.2000.105316>
50. Navratilova Z., Kolek V., Petrek M. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)* 2016; 64(3):177–193. <https://doi.org/10.1007/s00005-015-0375-5>
51. Bolton C.E., Stone M.D., Edwards P.H., Duckers J.M., Evans W.D., Shale D.J. Circulating matrix metalloproteinase-9 and osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron. Respir. Dis.* 2009; 6(2):81–87. <https://doi.org/10.1177/1479972309103131>
52. Navratilova Z., Zatloukal J., Kriegova E., Kolek V., Petrek M. Simultaneous up-regulation of matrix metalloproteinases 1, 2, 3, 7, 8, 9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1, 4 in serum of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2012; 17(6):1006–1012. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2012.02197.x>
53. Kochetkova E.A., Maystrovskaya Yu.V. Ugay L.G., Nevzorova V.A. [Adipokine and endothelial dysregulation in the formation of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease]. *Osteoporosis and Bone Diseases* 2016; 19(2):69–70 (in Russian).

54. Fountoulis G.A., Minas M., Georgoulis P., Fezoulidis I.V., Gourgoulis K.I., Vlychou M. Association of bone mineral density, parameters of bone turnover, and body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Densitom.* 2012; 15(2):217–223. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2011.10.004>

55. Vondracek S.F., Voelkel N.F., McDermott M.T., Valdez C. The relationship between adipokines, body composition, and bone density in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2009; (4):267–277. <https://doi.org/10.2147/copd.s2745>

Информация об авторах:

Валентина Ивановна Павленко, д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской и поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: amurvip@front.ru

Анастасия Алексеевна Бакина, канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: anastasia_darchi@mail.ru

Юлия Юрьевна Щегорцова, ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: shchegortsova92@mail.ru

Author information:

Valentina I. Pavlenko, MD, PhD, DSc (Med.), Professor of Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Amur State Medical Academy; e-mail: amurvip@front.ru

Anastasia A. Bakina, MD, PhD (Med.), Assistant of Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Amur State Medical Academy; e-mail: anastasia_darchi@mail.ru

Yulia Y. Schegortsova, MD, Assistant of Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Amur State Medical Academy; e-mail: shchegortsova92@mail.ru

Поступила 14.04.2023
Принята к печати 28.04.2023

Received April 14, 2023
Accepted April 28, 2023
