



Остеопороз и низкоэнергетические переломы у пациентов пульмонологического профиля: фокус на хроническую обструктивную болезнь легких

И.А. Баранова, д.м.н., проф., А.К. Сулейманова

Адрес для переписки: Ирина Александровна Баранова, baranova@ro.ru

Для цитирования: 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.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-19-52-57

Остеопороз – частое, но недостаточно диагностируемое заболевание у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Помимо известных факторов риска (возраст, табакокурение, низкая физическая активность, злоупотребление алкоголем, низкий индекс массы тела, терапия глюкокортикостероидами, дефицит витамина D) значимую роль в его патогенезе играет системный воспалительный процесс. Высокая распространенность остеопороза, влияние низкоэнергетических переломов на функцию легких и прогрессирование дыхательной недостаточности, снижение качества жизни обуславливают необходимость своевременной диагностики остеопороза у каждого пациента с ХОБЛ.

Лечение остеопороза у таких больных не отличается от рекомендованного для общей популяции.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, остеопороз, переломы, минеральная плотность костной ткани, саркопения, глюкокортикостероиды

Введение

Остеопороз является коморбидной патологией при таких заболеваниях органов дыхания, как бронхиальная астма, муковисцидоз, саркоидоз, интерстициальные легочные заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). В данной статье будет рассмотрена проблема остеопороза у пациентов с ХОБЛ.

ХОБЛ – заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и является следствием хронического воспалительного от-

вета дыхательных путей и легочной ткани на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов. В настоящее время ХОБЛ занимает четвертое место среди основных причин смерти, в ближайшие годы по этому показателю она может выйти на третье место [1].

Значимое влияние на клиническую картину и прогноз у большинства пациентов с ХОБЛ оказывают сопутствующие хронические заболевания. Одним из наиболее частых считается остеопороз. Однако его диагностике и лечению придается недостаточное значение.

Распространенность остеопороза и переломов

Остеопороз встречается при разной степени тяжести ХОБЛ. Однако, по данным некоторых авторов, его распространенность возрастает у больных с низким объемом форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и частыми обострениями [2]. Установлена также связь между минеральной плотностью кости (МПК) при остеоденситометрии и выраженностью эмфиземы по данным компьютерной томографии органов грудной клетки [3].

Остеопороз наблюдается в два – пять раз чаще у больных ХОБЛ, чем у лиц без обструкции дыхательных путей того же возраста [4]. Заболевание хуже диагностируют у мужчин. Однако предполагают, что ХОБЛ является одной из основных причин развития вторичного остеопороза у мужчин, при этом более частой, чем терапия глюкокортикостероидами и гипогонадизм. Согласно данным систематического обзора, включившего 13 исследований (775 больных ХОБЛ), частота остеопороза варьировалась от 9 до 69% (в среднем 35,1%) в зависимости от характеристики пациентов и метода остеоденситометрии [5]. Важно подчеркнуть, что МПК – ненадежный предиктор переломов. Последние могут развиваться не только при низкой плотности костной ткани, соответствующей остеопорозу, но и при более высоких ее показателях. Так, в исследовании L. Graat-Verboom и соавт. переломы позвонков диагностированы у 36,5% больных, но только у 23,6% уровень МПК соответствовал остеопорозу



(Т-критерий $\leq -2,5$ стандартного отклонения (SD)) [6]. По данным обследования 136 больных ХОБЛ, проведенного R. Watanabe и соавт., у 79,4% в анамнезе значились переломы позвонков [7]. Однако остеопороз, по данным денситометрии, был подтвержден только у 38,8%.

Улучшить качество прогноза при проведении остеоденситометрии позволяет Трабекулярный костный индекс (Trabecular Bone Score – TBS) – неинвазивный метод непрямого описания микроархитектоники костной ткани по данным стандартного исследования поясничного отдела позвоночника с помощью денситометра. TBS позволяет выявить нарушение микроархитектоники костной ткани даже при нормальных показателях МПК. Согласно результатам ряда исследований, с низкими значениями TBS ассоциировались ХОБЛ и табакокурение. Основными предикторами были показатели легочной функции, возраст, индекс массы тела и количество обострений [8]. Поэтому TBS необходимо использовать для диагностики остеопороза у больных ХОБЛ.

Переломы тел позвонков в двух третьих случаях протекают бессимптомно [9], нередко они выявляются случайно при рентгенографии или компьютерной томографии органов грудной клетки. По данным разных исследований, распространенность переломов тел позвонков варьируется от 24 до 79% [5, 10]. При этом значительно увеличивается риск повторных переломов. M.J. van Dort и соавт. установили, что у курящих и больных ХОБЛ, ранее переносивших переломы тел позвонков, частота новых переломов через год и три года достигала 29,2 и 58,5%, у пациентов с неотягощенным анамнезом в отношении переломов – 5,1 и 15,0% [11], то есть риск развития повторных переломов через год возрастал в 5,1 раза, через три года – в 3,6 раза. Риск переломов, сопровождающихся болью и другими симптомами, у пациентов с ХОБЛ повышен в 1,5–1,9 раза [12, 13].

Согласно данным К.М. Liao и соавт., у 11 312 больных наиболее частыми были переломы тел позвонков, бедренной кости, ребер и дистального отдела предплечья – 32,4, 31,0, 12,0 и 11,8% случаев соответственно [14]. В боль-

шом исследовании первичной медицинской помощи в Великобритании, проведенном J. Hippisley-Cox и соавт., показано, что при ХОБЛ риск переломов проксимального отдела бедренной кости возрастал в 1,23 раза у женщин и 1,34 раза у мужчин [15].

Влияние переломов на качество жизни и прогноз

Последствиями переломов тел позвонков и ребер являются боль, нарушение экскурсии грудной клетки, эвакуации мокроты. Спонтанные переломы ребер при кашле могут привести к развитию пневмонии и пневмоторакса. Деформация грудной клетки и выраженный грудной кифоз способствуют нарушению эффективной вентиляции и прогрессированию дыхательной недостаточности. Установлено, что у лиц, не страдающих заболеваниями органов дыхания, каждый перелом грудного позвонка снижает форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ) приблизительно на 9% [16]. Аналогичные данные получены в исследовании I. Lombardi и соавт. [17]. Ученые выявили отрицательную линейную корреляцию между углом кифоза, сформировавшегося в результате компрессионных переломов позвонков, и функциональными легочными показателями (ОФV₁, ФЖЕЛ). Сначала влияние переломов позвонков на функцию легких мало заметно. Клинически значимым оно становится у пациентов с тяжелым остеопорозом и пульмонологическими заболеваниями.

Необходимо отметить, что, с одной стороны, ХОБЛ способствует развитию и прогрессированию коморбидных заболеваний, с другой – отрицательно влияет на течение сочетанной патологии и исход. C. de Luise и соавт. выявили, что у пациентов с ХОБЛ смертность в течение года от переломов бедренной кости выше на 60–70% [18]. Согласно данным E.A. Regan и соавт., из 12 646 мужчин, прооперированных по поводу переломов шейки бедра, около половины (47%) страдали ХОБЛ, у 26% – болезнь носила тяжелый характер. 30-дневная летальность у больных ХОБЛ была почти в два раза выше, чем у лиц без ХОБЛ (11,7 против 6,8%). В послеоперационный период чаще наблюдались сердечно-легочные осложнения: пневмония, трудности

при отключении от искусственной вентиляции легких, повторная интубация в связи с респираторными и сердечно-сосудистыми проблемами, остановкой сердца. У пациентов с тяжелой формой ХОБЛ чаще происходило инфицирование ран, значительно повышалась частота развития сепсиса, летальность в течение года после операции составляла 40,2%, что значительно выше, чем у больных с легкой формой ХОБЛ и лиц без ХОБЛ (31,0 против 28,8%) [19].

Факторы риска развития остеопороза

К развитию остеопороза у пациентов с ХОБЛ приводят многие факторы. Прежде всего следует выделить ведущие. *Воспалительный процесс* при ХОБЛ затрагивает не только бронхи и легочную паренхиму, но и другие органы и системы, в том числе костную ткань. Воспалительная реакция, возникающая под воздействием различных патогенов или при повреждении тканей, включает активацию клеток (нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов и др.) и выработку ими цитокинов, медиаторов воспаления. Провоспалительные цитокины (в частности, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкины 1 и 6) стимулируют дифференцировку остеокластов и повышают активность зрелых остеокластов, способствуя резорбции костной ткани [20]. Одним из известных механизмов увеличения остеокластогенеза при системном воспалении является нарушение соотношения лиганда рецептора активатора нуклеарного фактора κB (RANKL), обнаруженного на поверхности предшественников остеокластов, и остеопротегерина. У больных ХОБЛ с низкой МПК сывороточная концентрация RANKL и соотношение «RANKL/остеопротегерин» увеличено по сравнению с пациентами с нормальной МПК [21]. При ХОБЛ также изменяется соотношение матриксных металлопротеиназ (ММП), прежде всего ММП-9, и их тканевых ингибиторов (ТИМП). ММП представляют собой протеолитические ферменты. Они участвуют в воспалительном процессе и разрушении внеклеточного матрикса. Соотношение «ММП-9/ТИМП-1» считается биомаркером деструкции/динамического восстановления легочной ткани [22]. ММП-9 продуцируется



остеокластами и их предшественниками, моноцитами. Специфическая экспрессия ММП-9 в остеокластах играет важную роль в костной резорбции, ТИМП-1, наоборот, предотвращает ее [23]. У пациентов с ХОБЛ и остеопорозом наблюдалось повышение концентрации ММП-9 и соотношения «ММП-9/ТИМП-1» в сыворотке крови. Предполагают, что ММП-9, фактор некроза опухоли альфа и система «RANK/RANKL/остеопротегерин» могут взаимодействовать в патогенезе остеопороза у больных ХОБЛ [24].

В результате системного воспалительного процесса при ХОБЛ наряду с изменением костной ткани нарушается функция периферических скелетных мышц и снижается их масса. Развивается саркопения – прогрессирующее генерализованное заболевание скелетной мускулатуры, связанное с высоким риском неблагоприятных исходов, таких как падение, перелом, инвалидизация и смерть [25]. Исследования, направленные на изучение саркопии и немощности при ХОБЛ, ограничены. Согласно данным S.E. Jones и соавт., распространенность саркопии среди пациентов со стабильной ХОБЛ составила 15% [26]. При этом частота встречаемости саркопии зависела от тяжести течения ХОБЛ. Низкий уровень витамина D. Дефицит витамина D часто обнаруживают у больных ХОБЛ. Определена связь с тяжестью основного заболевания [27]. К основным причинам дефицита относят недостаточную инсоляцию, курение, пожилой возраст, низкую физическую активность, недостаточное потребление продуктов, содержащих витамин D, применение системных глюкокортикостероидов [28]. Однако эти факторы не могут полностью объяснить столь частое развитие дефицита витамина D у больных ХОБЛ. К примеру, W. Janssens и соавт. обнаружили, что дефицит витамина D встречался намного чаще у пациентов с ХОБЛ (60–77%), чем у курящих с нормальной функцией легких (31%) [28].

Витамин D играет важную роль не только в поддержании здоровья костной ткани. Описано множество некальциемических эффектов кальцитриола, включая влияние на иммунитет, защиту от вирусных и бактериальных инфекций, регуляцию воспалительного от-

вета и ремоделирование дыхательных путей. Витамин D подавляет выработку ряда провоспалительных цитокинов и приводит к снижению активности Т-лимфоцитов, вовлеченных в патогенез ХОБЛ. Под контролем кальцитриола находятся антимикробные белки, например кателицидин, способствующий защите организма от микобактерий и ряда антибиотикорезистентных возбудителей, таких как *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* [29]. По данным ряда исследований, низкий уровень 25(ОН)D в сыворотке крови ассоциировался с более частыми респираторными инфекциями как у пациентов с ХОБЛ, так и у здоровых лиц [30]. Роль дефицита витамина D в развитии обострений ХОБЛ продолжает дискутироваться. Так, назначение добавок с витамином D не влияло на время развития первого среднетяжелого или тяжелого обострения ХОБЛ. Однако отдельный анализ данных подгруппы с исходно низкой концентрацией 25(ОН)D в сыворотке крови (менее 50 нмоль/л) показал эффективность добавок в профилактике обострений [31]. Табакокурение является основной причиной развития ХОБЛ и одновременно значимым фактором риска остеопоротических переломов. Патологические механизмы, лежащие в основе развития остеопороза у курящих, изучены недостаточно. Считается, что табакокурение увеличивает резорбцию костной ткани, влияет на абсорбцию кальция в кишечнике. У таких лиц отмечается повышение уровня эндогенного кортизола, который также способствует снижению МПК [32]. Результаты метаанализов свидетельствуют, что у курящих по сравнению с некурящими уровень минеральной плотности кости в полтора – два раза ниже, возрастает риск переломов (любой локализации в 1,25 раза, бедренной кости в 1,84 раза) [33]. У курящих риск перелома проксимального отдела бедренной кости в 60 лет увеличивался на 17%, 70 лет – на 41%, 80 лет – на 71%, 90 лет – на 108% по сравнению с некурящими [34]. У пожилых женщин один из восьми переломов бедренной кости был связан с курением. Наконец, у пожилых риск падения среди курящих оказался выше, чем среди некурящих [35]. Еще один известный фактор риска развития остеопороза – злоупотребление алкоголем. Дыхательные пути

и костная ткань подвержены токсическому воздействию не только табака, но и алкоголя. Лица с алкогольной зависимостью составляют до 17% пациентов пульмонологических отделений [36]. Влияние алкоголя на остеогенез связано с антипролиферативным эффектом на остеобласты. Приводятся данные об изменении уровня паратиреоидного гормона, кальцитонина и витамина D на фоне приема разных доз алкоголя [37], нарушении абсорбции кальция и витамина D. Очевидно, что при злоупотреблении алкоголем повышается риск падений, следовательно, возрастает риск переломов.

Низкие индексы массы тела и тощей массы достоверно повышают риск переломов, в частности шейки бедра. К возможным причинам потери массы тела при ХОБЛ относят недостаточное потребление пищи вследствие постоянной одышки, повышенный расход энергии и превалирование катаболических процессов, системное воспаление, тканевую гипоксию, медикаментозную терапию [38]. У пациентов с ХОБЛ также снижен индекс тощей массы [39]. Индексы массы тела $< 21 \text{ кг/м}^2$ и тощей массы $< 16 \text{ кг/м}^2$ у мужчин и $< 15 \text{ кг/м}^2$ у женщин считаются достаточным основанием для обследования лиц с ХОБЛ на остеопороз [5].

Низкий уровень физической активности. Многие больные ХОБЛ, имеющие тяжелую бронхиальную обструкцию и дыхательную недостаточность, вынуждены часто находиться в условиях стационара, вести малоподвижный образ жизни. Отсутствие постоянной физической нагрузки может привести к потере костной ткани. Установлено, что уровень МПК у лиц с низкой физической активностью на 30% ниже, чем у людей с нормальной физической активностью [40]. При длительном (более двух месяцев) постельном режиме ежемесячная потеря костной массы составляла 0,3–0,4%. При этом уменьшалась не только костная, но и мышечная масса, что может являться дополнительным фактором риска развития остеопороза, падений, переломов [41]. Дыхательная недостаточность (гипоксемическая и гиперкапническая) также может приводить к развитию остеопороза. В ряде исследований доказана связь между уровнем МПК и тяжестью гипоксии. Наиболее низкие



показатели МПК наблюдались у пациентов, нуждающихся в трансплантации легких [42].

Терапия глюкокортикостероидами. В Кокрановском систематическом обзоре, включившем только рандомизированные исследования небольшой продолжительности у больных бронхиальной астмой и легкой тяжестью течения ХОБЛ, эффект ингаляционных глюкокортикостероидов не был доказан [38]. Согласно данным метаанализа, объединившего не только рандомизированные клинические исследования, но и наблюдательные, риск переломов увеличивался на 9% с каждым повышением дозы ингаляционных глюкокортикостероидов на 500 мкг в эквиваленте беклометазона [43]. В последние годы ингаляционные глюкокортикостероиды реже используются в терапии ХОБЛ, уступая бронхолитикам длительного действия. Они применяются в лечении тяжелых групп пациентов с частыми обострениями и эозинофилией крови. Вероятность развития остеопороза увеличивается при частых коротких курсах пероральных глюкокортикостероидов. Показано, что четыре курса и более в течение года достоверно повышали риск нежелательных явлений такой терапии в 1,29 раза [44]. В настоящее время число больных, длительно (три месяца и более) принимающих пероральные глюкокортикостероиды, невелико. Такая терапия признана сильным и независимым от уровня МПК фактором риска переломов. В случае индуцированного приемом глюкокортикостероидов остеопороза переломы развиваются при более высоких показателях МПК, чем в случае первичного остеопороза. Риск переломов резко увеличивается после начала терапии и снижается по ее завершении [45], однако он остается выше популяционного [46].

Лечение остеопороза

Антиостеопоротические препараты должны быть назначены пациентам при наличии хотя бы одного из следующих критериев: низкоэнергетические переломы, низкие показатели МПК по данным остеоденситометрии (Т-критерий $\leq -2,5$ SD у женщин в постменопаузе и мужчин 50 лет и старше), высокий абсолютный десятилетний

риск переломов по FRAX, превышающий порог вмешательства. При расчете FRAX следует отметить «да» в пункте «вторичный остеопороз», поскольку ХОБЛ относится к основным заболеваниям, приводящим к его развитию. К сожалению, порог вмешательства, введенный в России, исходя из данных эпидемиологических исследований, недооценивает риск переломов у мужчин. Это следует учитывать при решении вопроса о назначении лечения. Поскольку переломы тел позвонков часто происходят бессимптомно, целесообразно во время процедуры двухэнергетической рентгеновской денситометрии не только оценивать МПК аксиального отдела скелета (поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости), но и проводить морфометрию позвонков. Большинство современных денситометров оснащены программой VFA (Vertebral Fracture Assessment). Женщинам в постменопаузе и мужчинам 50 лет и старше, принимающим пероральные глюкокортикостероиды три месяца и более, терапия показана при наличии даже одного из следующих критериев [47]:

- ✓ остеопоротический перелом в анамнезе;
- ✓ Т-критерий $\leq -1,5$ SD;
- ✓ высокий абсолютный риск переломов по FRAX;
- ✓ высокая доза глюкокортикостероидов ($\geq 7,5$ мг/сут в эквиваленте преднизолона);
- ✓ возраст 70 лет и старше.

Лечение больных ХОБЛ не отличается от лечения других пациентов. К препаратам первой линии относятся бисфосфонаты, деносуаб, терипаратид [таблица] [47, 48].

Прием антиостеопоротических препаратов сопровождается применением добавок с витамином D и кальцием. Рекомендуемая суточная доза кальция из продуктов питания и добавок – 1000–1200 мг, витамина D – 800–1000 МЕ. Исключение составляет альфакальцидол – препарат второго выбора для лечения глюкокортикостероидного остеопороза [47]. Его прием обычно не сочетают с применением нативного витамина D.

Учитывая высокую распространенность дефицита витамина D у больных ХОБЛ, перед началом лечения желатель-

Выбор лекарственных средств для лечения остеопороза

Остеопороз	Препараты	
	первая линия	вторая линия
Постменопаузальный	Азотсодержащие бисфосфонаты: <ul style="list-style-type: none"> ■ алендронат ■ ризедронат ■ ибандронат ■ золедроновая кислота Деносуаб Терипаратид	–
У мужчин	Азотсодержащие бисфосфонаты: <ul style="list-style-type: none"> ■ алендронат ■ ризедронат ■ золедроновая кислота Деносуаб Терипаратид	–
Глюкокортико-стероидный	Азотсодержащие бисфосфонаты: <ul style="list-style-type: none"> ■ алендронат ■ ризедронат ■ золедроновая кислота Деносуаб Терипаратид	Альфа-кальцидол

но определить уровень 25(OH)D в сыворотке крови. В соответствии с рекомендациями Российской ассоциации по остеопорозу в случае диагностики дефицита в течение нескольких недель проводят терапию высокими дозами витамина D до достижения целевого уровня 25(OH)D – минимум 50 нмоль/л (20 нг/мл), у пожилых пациентов с высоким риском падений – 75 нмоль/л (30 нг/мл). При невозможности определения 25(OH)D перед лечением золедроновой кислотой или деносуабом назначают умеренную нагрузочную дозу нативного витамина D 5000 МЕ/сут в течение десяти дней либо однократно 50 000 МЕ [49].

Большое значение имеет изменение образа жизни: прекращение табакокурения и ограничение употребления алкоголя, регулярные физические упражнения в соответствии с общим состоянием, рациональное питание с достаточным содержанием белка для поддержания нормального веса. Необходимо оценить риск падений и принять меры по его снижению.

Заключение

Остеопороз является одним из наиболее частых коморбидных заболеваний у пациентов с ХОБЛ, особенно при тя-



желом течения. Это заболевание плохо диагностируется. Переломы позвонков и ребер способствуют прогрессированию дыхательной недостаточности. ХОБЛ как сопутствующее заболевание значительно ухудшает прогноз у пациентов после операции по поводу переломов шейки бедра. Основными факторами риска остеопороза являются системный

воспалительный процесс, табакокурение, дефицит/недостаточность витамина D, низкий уровень физической активности из-за легочных симптомов, частые курсы или постоянный прием пероральных глюкокортикостероидов. В связи с высокой распространенностью дефицита витамина D среди больных ХОБЛ перед началом лечения

рекомендуется определить концентрацию 25(ОН)D в сыворотке крови. При выявлении его снижения необходима коррекция высокими дозами нативного витамина D.

Терапия остеопороза у пациентов с ХОБЛ проводится в соответствии с общепринятыми рекомендациями. ☀

Литература

1. 2019 Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD // goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf.
2. Ogura-Tomomatsu H., Asano K., Tomomatsu K. et al. Predictors of osteoporosis and vertebral fractures in patients presenting with moderate-to-severe chronic obstructive lung disease // COPD. 2012. Vol. 9. № 4. P. 332–337.
3. Bon J., Fuhrman C.R., Weissfeld J.L. et al. Radiographic emphysema predicts low bone mineral density in a tobacco-exposed cohort // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011. Vol. 183. № 7. P. 885–890.
4. Bolton C.E., Ionescu A.A., Shiels K.M. et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004. Vol. 170. № 12. P. 1286–1293.
5. Graat-Verboom L., Wouters E.F., Smeenk F.W. et al. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review // Eur. Respir. J. 2009. Vol. 34. № 1. P. 209–218.
6. Graat-Verboom L., van den Borne B.E., Smeenk F.W. et al. Osteoporosis in COPD outpatients based on bone mineral density and vertebral fractures // J. Bone Miner. Res. 2011. Vol. 26. № 3. P. 561–568.
7. Watanabe R., Tanaka T., Aita K. et al. 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. № 4. P. 392–400.
8. González J., Rodríguez-Fraile M., Rivera P. et al. Trabecular bone score in active or former smokers with and without COPD // PLoS One. 2019. Vol. 14. № 2. P. e0209777.
9. Okazaki R., Watanabe R., Inoue D. Osteoporosis associated with chronic obstructive pulmonary disease // J. Bone Miner. Res. 2016. Vol. 23. № 3. P. 111–120.
10. Inoue D., Watanabe R., Okazaki R. COPD and osteoporosis: links, risks, and treatment challenges // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2016. Vol. 11. P. 637–648.
11. Van Dort M.J., Geusens P., Driessen J.H. et al. High imminent vertebral fracture risk in subjects with COPD with a prevalent or incident vertebral fracture // J. Bone Miner. Res. 2018. Vol. 33. № 7. P. 1233–1241.
12. Dennison E.M., Compston J.E., Flahive J. et al. Effect of comorbidities on fracture risk: findings from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW) // Bone. 2012. Vol. 50. № 6. P. 1288–1293.
13. De Vries E., Van Staa T.P., Bracke M.S. et al. Severity of obstructive airway disease and risk of osteoporotic fracture // Eur. Respir. J. 2005. Vol. 25. № 5. P. 879–884.
14. Liao K.M., Liang F.W., Li C.Y. Risks of all-cause and site-specific fractures among hospitalized patients with COPD // Medicine (Baltimore). 2016. Vol. 95. № 40. P. e5070.
15. 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. Vol. 344. P. e3427.
16. Leech J.A., Dulberg C., Kellie S. et al. Relationship of lung function to severity of osteoporosis in women // Am. Rev. Respir. Dis. 1990. Vol. 141. № 1. P. 68–71.
17. Lombardi I.Jr., Oliveira L.M., Mayer A.F. et al. Evaluation of pulmonary function and quality of life in women with osteoporosis // Osteoporos. Int. 2005. Vol. 16. № 10. P. 1247–1253.
18. De Luise C., Brimacombe M., Pedersen L. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and mortality following hip fracture: a population-based cohort study // Eur. J. Epidemiol. 2008. Vol. 23. P. 115–122.
19. Regan E.A., Radcliff T.A., Henderson W.G. et al. Improving hip fractures outcomes for COPD patients // COPD. 2013. Vol. 10. № 1. P. 11–19.
20. Liang B., Feng Y. The association of low bone mineral density with systemic inflammation in clinically stable COPD // Endocrine. 2012. Vol. 42. № 1. P. 190–195.
21. 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. Vol. 12. ID 157.
22. Tanaka H., Miyazaki N., Oashi K. et al. Sputum matrix metalloproteinase-9: tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio in acute asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2000. Vol. 105. № 5. P. 900–905.
23. Hill P.A., Murphy G., Docherty A.J. et al. 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. Pt. 11. P. 3055–3064.
24. Zhang P.F., Pan L., Luo Z.Y. et al. Interrelationship of circulating matrix metalloproteinase-9, TNF- α , and OPG/RANK/RANKL systems in COPD patients with osteoporosis // COPD. 2013. Vol. 10. № 6. P. 650–656.
25. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis // Age Ageing. 2019. Vol. 48. № 4. P. 601.
26. Jones S.E., Maddocks M., Kon S.S. et al. Sarcopenia in COPD: prevalence, clinical correlates and response to pulmonary rehabilitation // Thorax. 2015. Vol. 70. № 3. P. 213–218.
27. Zhu B., Zhu B., Xiao C., Zheng Z. Vitamin D deficiency is associated with the severity of COPD: a systematic review and meta-analysis // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2015. Vol. 10. P. 1907–1916.
28. Janssens W., Lehouck A., Carremans C. et al. Vitamin D beyond bones in chronic obstructive pulmonary disease. Time to act // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2009. Vol. 179. № 8. P. 630–636.



29. Kokturk N., Baha A., Oh Y.M. et al. Vitamin D deficiency: What does it mean for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? A comprehensive review for pulmonologists // Clin. Respir. J. 2018. Vol. 12. № 2. P. 382–397.
30. Ginde A.A., Mansbach J.M., Camargo C.A. Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey // Arch. Intern. Med. 2009. Vol. 169. № 4. P. 384–390.
31. Martineau A.R., James W.Y., Hooper R.L. et al. Vitamin D3 supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ViDiCO): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial // Lancet Respir. Med. 2015. Vol. 3. № 2. P. 120–130.
32. Baron J.A., Comi R.J., Cryns V. et al. The effect of cigarette smoking on adrenal cortical hormones // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1995. Vol. 272. № 1. P. 151–155.
33. Kanis J.A., Johnell O., Oden A. et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis // Osteoporos. Int. 2005. Vol. 16. № 2. P. 155–162.
34. Law M.R., Hackshaw A.K. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect // BMJ. 1997. Vol. 315. № 7112. P. 841–846.
35. Nelson H.D., Nevitt M.C., Scott J.C. et al. Smoking, alcohol, and neuromuscular and physical function of older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group // JAMA. 1994. Vol. 272. № 23. P. 1825–1831.
36. Москаленко В.Д. Медицинские последствия наркомании и алкоголизма // Наркология. 2007. № 3. С. 25–29.
37. Лесняк О.М., Евстигнеева Л.П., Кузьмина Л.И. и др. Эпидемиология переломов позвоночника и периферических костей в старших возрастных группах жителей г. Екатеринбург // Остеопороз и остеопатии. 1999. № 2. С. 2–4.
38. Jones A., Fay J.K., Burr M. et al. Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease // J. Cochrane Database Syst. Rev. 2002. Vol. 1. ID CD003537.
39. Jorgensen N.R., Schwarz P., Holme I. et al. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross sectional study // Respir. Med. 2007. Vol. 101. № 1. P. 177–185.
40. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И., Аникин С.Г. и др. Частота переломов проксимального отдела бедренной кости и дистального отдела предплечья среди городского населения России // Остеопороз и остеопатии. 1999. № 3. С. 2–6.
41. Le Jemtel T.H., Padeletti M., Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. 2007. Vol. 9. № 2. P. 171–180.
42. Adler R.A., Funkhouser H.L., Petkov V.I. et al. Osteoporosis in pulmonary clinic patients: does point-of-care screening predict central dual-energy X-ray absorptiometry? // Chest. 2003. Vol. 123. № 6. P. 2012–2018.
43. 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. № 8. P. 699–708.
44. Sullivan P.W., Ghushchyan V.H., Globe G. et al. Oral corticosteroid exposure and adverse effects in asthmatic patients // J. Allergy Clin. Immunol. 2018. Vol. 141. № 1. P. 110–116.e7.
45. Van Staa T., Leufkens H.G.M., Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis // Osteoporos. Int. 2002. Vol. 13. № 10. P. 777–787.
46. Kanis J.A., Johansson H., Oden A. et al. Meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk // J. Bone Miner. Res. 2004. Vol. 19. № 6. P. 893–899.
47. Лесняк О.М., Баранова И.А., Торопцова Н.В. Диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин 18 лет и старше. Клинические рекомендации. Ярославль: Литера, 2013.
48. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // Проблемы эндокринологии. 2017. Т. 63. № 6. С. 392–426.
49. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция среди взрослого населения и у пациентов с остеопорозом. Рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу / под ред. О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.

Osteoporosis and Low-Energy Fractures in Pulmonological Patients: Focus on Chronic Obstructive Pulmonary Disease

I.A. Baranova, MD, PhD, Prof., A.K. Suleymanova

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Irina A. Baranova, baranova@ro.ru

Osteoporosis is a frequent but underdiagnosed disease in patients with COPD. In addition to known risk factors (age, smoking, low physical activity, alcohol abuse, low body mass index, glucocorticosteroid therapy, vitamin D deficiency), the significant role in its pathogenesis is played by the systemic inflammatory process.

The high prevalence of osteoporosis, the impact of low-energy fractures on lung function and the progression of respiratory failure, and the decline in life quality conditioned the necessity of timely diagnosis of osteoporosis in every patient with COPD.

Treatment of osteoporosis in these patients does not differ from the recommended one for the general population.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, osteoporosis, fractures, bone mineral density, sarcopenia, glucocorticosteroids