

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ
РЕСПУБЛИКИ**

**КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ ИМЕНИ И. К. АХУНБАЕВА**

Диссертационный совет Д 14.23.683

На правах рукописи

УДК [616.24]616.71-007.234 (23.07)

АСАНБАЕВА АНАРА АБДИМИТАЛИПОВНА

**ОСТЕОПЕНИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ
В УСЛОВИЯХ СРЕДНЕ И ВЫСОКОГОРЬЯ КЫРГЫЗСКОЙ
РЕСПУБЛИКИ**

14.01.22 – ревматология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Бримкулов Нурлан Нургазиевич

Бишкек – 2025

СОДЕРЖАНИЕ

СОДЕРЖАНИЕ.....	2
ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	4-9
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1. Остеопенический синдром.....	10-12
1.2. Эпидемиология и факторы риска остеопенического синдрома.....	12-18
1.3. Остеопороз в условиях гипоксии.....	18-21
1.4. Остеопенический синдром как коморбидное состояние при ХОБЛ....	
.....	21-25
ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	
2.1. Материал и методы.....	6-33
2.2. Клинико-функциональная характеристика пациентов.....	33-35
2.3. Диагностические методы выявления факторов риска ОП.....	35-39
2.4. Методика обучения в школе здоровья «Остеопороз»	39-40
2.5. Статистическая обработка полученных данных.....	40-41
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	
3.1. Особенности состояния минеральной плотности кости у жителей разных географических высот.....	43- 51
3.2. Сравнительный анализ факторов риска остеопороза у обследованных жителей разных высот проживания	51-62
3.3. Взаимосвязь течения ХОБЛ и нарушения минеральной плотности у пациентов разных высот проживания.....	62-71
3.4. Оценка эффективности обучающего вмешательства у пациентов с остеопорозом в сочетании с ХОБЛ.....	71-76
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	76-77
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	77
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	78-98
Акт внедрения научно-исследовательской работы.....	99-102

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ОП - остеопороз

ООП - остеопоротические переломы

ИМТ – индекс массы тела

КЖ – качество жизни

МПК – минеральная плотность кости

ДРА - двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

SD – стандартное отклонение

СПК – суточное потребление кальция

ГКС - глюкокортикостероиды

FRAX – Fracture Risk Assessment Test

ВГ – высокогорье

ОШ – оценка шансов

ДИ – доверительный индекс

ФЖЕЛ – форсированная жизненная ёмкость легких

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду

CAT – COPD Assessment Test

GOLD – The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

SF-36 – The Short Form-36

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации. Остеопенический синдром характеризуется нарушением минеральной плотности кости (МПК), менее выраженное чем при остеопорозе (ОП). При прогрессировании остеопении и отсутствии лечения состояние переходит в ОП. При остеопорозе нет четкой клиники, которая являлась бы характерной для данного заболевания [63; 71; 98;]. У данного заболевания нет нации, оно атакует всех независимо от этнических параметров, по факту имеются лишь уже возникшие переломы. Выявление факторов риска остеопороза позволит предотвратить ассоциированные с ним переломы, полученные при минимальной травме и высокой инвалидизацией пациентов данной когорты [10; 87; 166]. С учетом прогнозируемого роста продолжительности жизни к 2035 году частота переломов, связанных с остеопорозом, увеличится на 35–40% [28; 135].

Поэтому знание и учет всех факторов риска является одним из главных аспектов при диагностике, профилактике и определении тактики ведения пациентов [31;38]. Проведенный поиск и последующий анализ полученных данных за последние несколько лет показал нам определенные факторы риска, которые влияют на развитие остеопороза и переломы, вызванные данными изменениями в костях [37; 85].

Известно, что уровень МПК является основным диагностическим критерием ОП, то есть это важный предиктор остеопоротических переломов. В настоящее время определяют около 80 факторов, влияющих на МПК [93; 96]. Факторы, такие как географические, социально-экономические, однозначно влияют на плотность кости [35; 36].

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является третьей по распространенности причиной смертности во всем мире, на ее долю приходится 5,7% всех смертей, что приводит к значительному клиническому,

экономическому и социальному бремени [37; 38]. ОП в сочетании с ХОБЛ образуют порочный круг и создают значительное бремя для пациентов и на систему здравоохранения [89; 91; 141;154].

Научный интерес представляет изучение сочетанных патологий в условиях высокогорья, где живут около 400 млн человек во всем мире. Эти люди подвергаются воздействию специфической среды, которая характеризуется низким атмосферным давлением, повышенным ультрафиолетовым излучением, а также воздействием топлива из биомассы. Изучение клинико-функциональных особенностей течения остеопороза в сочетании с ХОБЛ, выявление факторов риска заболеваний у жителей Кыргызской Республики разных географических высот позволит своевременно проводить лечебно-диагностические мероприятия с целью улучшения качества жизни и долгосрочного прогноза, что и обуславливает актуальность настоящего исследования.

Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями, крупными научными программами (проектами), основными научно-исследовательскими работами, проводимыми образовательными и научными учреждениями. Диссертационная работа выполнена на кафедре семейной медицины постдипломного образования в рамках научно-исследовательской работы Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К.Ахунбаева.

Цель исследования.

Усовершенствовать диагностику, коррекцию и профилактику остеопороза у здоровых жителей и пациентов ХОБЛ, на основании состояния МПК, проживающих на разных высотах Кыргызской Республики (КР).

Задачи исследования:

1. Исследовать частоту нарушения минеральной плотности кости среди здоровых жителей и у лиц ХОБЛ на разных высотах КР.
2. Изучить факторы риска остеопороза среди здоровых жителей и у лиц ХОБЛ, проживающих на разных высотах КР.

3. Проанализировать взаимосвязь клинического течения ХОБЛ и нарушением МПК у жителей разных высот КР.
4. Проведение обучающего вмешательства пациентам с ОП в сочетании с ХОБЛ, с последующей оценкой ее эффективности.

Научна новизна полученных результатов.

Впервые определены предикторы развития остеопенического синдрома и остеопороза у здоровых жителей и у лиц ХОБЛ разных географических высот КР.

Впервые изучена частота нарушения минеральной плотности кости у здоровых жителей и у лиц ХОБЛ, разных географических высот КР.

Впервые проведён сравнительный анализ клинического течения остеопороза в сочетании с ХОБЛ у пациентов разных географических высот КР.

Высокая частота встречаемости остеопении и остеопороза у пациентов с ХОБЛ в системе здравоохранения в КР остается недооценённой. По литературным данным нарушения МПК у больных ХОБЛ с учетом факторов риска изучались достаточно и ранее. Однако, течения остеопении и остеопороза у больных ХОБЛ с учетом фактора проживания в горных условиях относится к разряду малоизученной. Так, проживание в условиях экстремального высокогорья более 5000 м над уровнем моря (н.у.м.) может приводить к заметному ухудшению показателей костного метаболизма, а сниженное атмосферное давление может ускорять резорбцию костной ткани за счёт формирования новых остеокластов, однако исследования по влиянию умеренного высокогорья на костный метаболизм в литературе отсутствуют. Тем не менее, есть указания на то, что даже в таких условиях показатели костного метаболизма ухудшаются. Исследование в данной области позволит расширить подход к оптимизации ведение данного контингента у жителей Кыргызстана.

Практическая значимость полученных результатов.

Вышеозначенное иллюстрирует необходимость более пристального внимания к таким пациентам и проведение периодического скрининга их состояния на уровне первичного звена. Целесообразно проведение исследований, направленных на выявление новых факторов риска ухудшающих течение заболеваний у людей, проживающих в высокогорных районах в Кыргызской Республике.

Результаты научной работы внедрены в практическую деятельность в городской клинической больнице №1 города Бишкек. Результаты настоящего исследования также используются в процессе учебной подготовки клинических ординаторов по специальности «семейный врач» на кафедре семейной медицины последипломного образования Кыргызской государственной медицинской академии имени И. К. Ахунбаева.

Экономическая значимость полученных результатов.

Повышение оптимизации профилактики и лечения остеопороза и остеопоротических переломов путём внедрения новых подходов, среди здоровых жителей и у больных с ХОБЛ, проживающих на разных высотах, позволит снизить экономический и социальный ущерб в условиях Кыргызской Республики.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. У жителей разных высот Кыргызской Республики как в здоровой популяции, так и у пациентов ХОБЛ выявлена значительная распространенность низкой МПК. Частота остеопенического синдрома у здоровых жителей в условиях среднегорья у 47,5% и высокогорья у 59,52% по сравнению с жителями низкогорья 41,25%, и остеопороз у среди жителей г. Бишкек у 11,2 %, у жителей Нарынской области у 18,7 %, у работников высокогорья у 7,1%. Эпидемиологической особенностью частоты остеопении и

остеопороза было наличие ХОБЛ у пациентов в общей популяции и местность проживания.

2. У здоровых жителей в условиях среднегорья (Нарынской области) показатели МПК по Т-критерию ($-1,91 \pm 0,76$ SD) соответствовало «остеопении». У здоровых жителей низкогогорья (г. Бишкек) показатели МПК по Т-критерию ($-0,63$ до $-2,10$ SD) были в пределах нормы, у здоровых работников высокогорья среднее значение Т-критерия ($-1,85 \pm 0,11$ SD) соответствовало нижней границе нормы. У пациентов ХОБЛ ХОБЛ низкогогорья показатель Т-критерия ($-2,03 \pm 0,12$ SD) соответствовали нижней границе нормы, что было достоверно ниже здоровых жителей г. Бишкека ($-0,98 \pm 0,25$ SD) $p=0,001$. У жителей среднегорья ХОБЛ значение Т-критерия ($-2,35 \pm 0,24$ SD) соответствовало «остеопении» и было достоверно меньше показателя здоровых жителей ($p=0,02$).
3. Результаты оценки образовательной программы школы здоровья для пациентов с сочетанием ХОБЛ и остеопороза свидетельствуют о ее эффективности, что подтверждается уменьшением факторов риск остеопороза, положительной динамикой клинического течения тяжести ХОБЛ (теста САТ, снижением числа обострений, повышением качества жизни, $p=0,02$). В группе контроля без обучения динамики по вышеуказанным параметрам выявлено не было.

Личный вклад соискателя. Автором диссертационной работы самостоятельно выполнены все этапы исследования: опрос-анкетирование, проведение пациентам остеоденситометрии, спирометрии с выездом во все регионы, проведение школы обучения для пациентов исследования. Автором выполнено анализ и обработка данных с применением методов медицинской статистики.

Апробация результатов диссертации.

Основные положения и материалы диссертационной работы доложены на: Симпозиуме III Школы Ревматолога, Ыссык-Куль, 05.09.2014-07.09.2014г.; Конкурсе молодых ученых «Дни Науки КГМА-2015», призовое место г. Бишкек, 2015г.; Съезде ВОП и семейных врачей, г. Бишкек, 29-30 октября 2015г.; Конкурсе молодых ученых «Дни науки КГМА-2016», призовое место, г. Бишкек, 13-15 апреля 2016г.; Конгрессе ЕАРО, VII конгрессе пульмонологов Центральной Азии, г. Ташкент, 25-26 мая 2016г.; Конкурсе молодых ученых «Дни науки КГМА-2021» призовое место, г. Бишкек, 14-16 апреля 2021г.; Конкурсе молодых ученых «Дни Науки КГМА-2024», призовое место, г. Бишкек, 11-12 апреля 2024г.; VII Евразийский конгресс ревматологов, 6-7 сентября, Ыссык-Кульская область, г. Бостери. Автор участвовал в разработке учебно-методического пособия для студентов, клинических ординаторов и практических врачей по ХОБЛ (Бишкек, 2015г.).

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях.

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ. Из них 2 статьи представлены в изданиях, рецензируемых в международной базе SCOPUS и 9 – в изданиях, индексируемых системой РИНЦ.

Структура и объем диссертации.

Материалы диссертации представлены на 103 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, и результатов собственных исследований, а также выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертационная работа иллюстрирует 10 таблиц и 38 рисунков. Список литературы включает 171 источник, из них 19 – отечественных и 152 – иностранных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Остеопенический синдром

Остеопения - это клинический термин, используемый для описания снижения минеральной плотности костной ткани (МПК) ниже нормальных значений, но недостаточно низко, чтобы считаться остеопорозом [33; 34 56;104]. МПК определяется с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) костей. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 1994 г. впервые предложила диагностические критерии остеопороза у женщин в постменопаузе [Error! Reference source not found.8;56;75] и предложила диагностировать остеопороз на основе Т-показателя, который представляет собой разницу между значением МПК (в г/см²) индивидуума и средним значением МПК (выраженным в единицах стандартного отклонения [SD]) молодого взрослого в популяции. Остеопения, по ВОЗ, определяется как Т-показатель от -1 до -2,5, а значения менее -2,5 являются диагностическими для остеопороза. Снижение МПК отражает нарушение микроархитектуры кости; а разница между остеопенией и остеопорозом скорее количественная (по уровню МПК), чем качественная [67; 81; 83].

Остеопороз – это заболевание, характеризующееся низкой минеральной плотностью костной ткани (МПК), ее разрушением, нарушением микроархитектоники кости, снижением прочности костей и переломами [34; 38; 58; 75; 77].

Снижение МПК является основной причиной повышенного риска переломов [Error! Reference source not found.1; 67; 89; 102;]. Многие эпидемиологические исследования показали, что значения МПК имеют тенденцию к снижению с возрастом [Error! Reference source not found.5; 4Error! Reference source not found., 38; 9Error! Reference source not found.].

Переломы, обусловленные остеопорозом, преимущественно бедренной кости и позвоночника, являются серьезной проблемой для пожилой части населения [21; 28; 34; 38]. Во всем мире бремя остеопороза отражается

постоянно растущими медицинскими и больничными расходами на лечение переломов и уход [Error! Reference source not found., 33; Error! Reference source not found.].

Что касается географической распространенности нарушений минеральной плотности костей, в Азии самые низкие Т-показатели. В Австралии частота остеопении составила 42% у мужчин и 51% у женщин. В 2005 г. в Индии зарегистрировано 52% общей заболеваемости среди населения. Наибольшее количество переломов из-за нарушенной МПК происходит в Европе, за которой следуют регион Западной части Тихого океана, Юго-Восточная Азия и Америка [89; 97; 110; 138].

Общее влияние переломов из-за низкой МПК на систему здравоохранения впечатляет. В Северной Америке в 2005 году прямые затраты на лечение, связанные только с хрупкими переломами, составили 19 миллиардов долларов, а прямые и косвенные расходы на лечение, как ожидается, превысят 25 миллиардов долларов к 2025 году. Кроме того, подобные переломы значительно снижают качество жизни, и одни только переломы бедра могут связано с годичной летальностью более 20%. [Error! Reference source not found.; 28; 54; Error! Reference source not found.].

Использование клинических факторов риска в дополнение к измерению МПК повышает точность оценки риска переломов при остеопорозе. Таким образом, был разработан ряд инструментов для расчета индивидуального риска переломов, либо на основе только клинических факторов риска, либо в сочетании с измерением МПК. Наиболее широко используемым инструментом является Инструмент оценки риска переломов – FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool) [10; 55; 156; 179].

Все чаще остеопороз признается заболеванием, ограничивающим качество жизни (КЖ). Утрата независимости в результате неспособности ходить является основным последствием переломов бедра, как из-за функциональных ограничений, так и из-за страха падения. Такая гиподинамия приводит к прогрессированию остеопороза, и еще больше

увеличивает риск падений и новых переломов [95;137;158]. После перелома бедра только 25% людей возвращаются к своей повседневной деятельности [131;142]. Пациенты с переломами испытывают психологические последствия, такие как тревога, страх, депрессия, снижение самооценки и социальную изоляцию [84].

1.2. Эпидемиология и факторы риска остеопенического синдрома.

Остеопороз поражает огромное количество людей. Более 200 млн человек в мире страдают остеопорозом. Около 70% людей старше 80 лет имеют остеопенический синдром. В развитых странах заболевание встречается у 2–8% мужчин и 9–38% женщин [27;43;58; 97;118].

Остеопороз остается заболеванием, которое недостаточно диагностируется и не лечится, несмотря на эффективные меры по предотвращению переломов [98;113;125].

Хотя остеопороз не обязательно связан с переломами, они определяют неблагоприятный прогноз заболевания [58;67;104]. Переломы бедра значительно увеличивают риск смерти в течение года и являются прогностическим фактором дополнительных переломов [51; 131; 104; 105;106].

Во всем мире ежегодно происходит около 9 млн переломов в результате остеопороза. Одна из трех женщин и каждый пятый мужчина старше 50 лет страдают от остеопоротического перелома. Районы мира с меньшим количеством витамина D из-за недостатка солнечного света, чем регионы, расположенные ближе к экватору, имеют более высокий уровень переломов по сравнению с людьми, живущими в более низких широтах [28;137;146;163].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании остеопороза с участием 677 пациентов с остеопорозом в возрасте от 28 до 88 лет уровень смертности среди больных с одним или несколькими переломами был в 4,4 раза выше, чем у обследуемых без переломов [74; 156;163].

По мере старения населения увеличивается распространенность переломов, что представляет собой серьезную проблему не только для системы здравоохранения, но и для пациентов, их семей и общества в целом [44;141;150].

В настоящее время ежегодно выявляется около 2 млн новых случаев остеопоротических переломов, что превышает число новых случаев инфаркта миокарда, рака молочной железы и рака простаты вместе взятых [28; 87; 95]. Ожидается, что к 2040 году ежегодная частота переломов увеличится на 68% и составит 3,2 млн [51; 97]. Среди взрослых европеоидной расы в США после 50-летнего возраста 50% женщин и 20% мужчин имеют 59 остеопоротические переломы [51].

Подсчитано, что 80% городского населения Индии страдает от дефицита витамина D, а переломы бедра случаются примерно на десять лет раньше, чем в западных странах [113;134].

Проведенный [84;135] метаанализ по изучению распространенности остеопороза в мире включил 86 исследований и более 103 млн человек в возрасте 15–105 лет. Согласно исследованию, распространенность остеопороза составила 18,3% в мире: 23,1% среди женщин и 11,7% среди мужчин [28; 135]. Самая высокая распространенность остеопороза зафиксирована в исследованиях, изученных в Иране – 77,3%, а самая низкая (1,07%) – в Канаде [59; 135; 139].

В исследовании [Wang L. et al., 2021] с участием 20 416 человек распространенность остеопороза в Китае среди взрослых 40 лет и старше составила 5,0% среди мужчин и 20,6% среди женщин, а распространенность переломов позвонков – 10,5% и 9,7% соответственно [59].

По данным систематического и метаанализа, проведенного в Китае, распространенность остеопороза с 2003 по 2015 года составила 20%. Среди мужского населения данный показатель составил 15,3%, среди женского – 25,4% [28; 43; 44].

При изучении распространенности остеопороза в некоторых промышленно развитых странах среди людей в возрасте 50 лет и старше, [Wade S.W. et al., 2014] выявили, что наиболее часто заболевание встречалось в Японии (26,3%) и США (21%), а реже всего – в Канаде 2,6% и Австралии (2%) [28; 156].

Анализируя динамику заболеваемости остеопороза среди взрослого населения России с 2013 по 2017 г. [2] продемонстрировали незначительное увеличение указанного показателя со 152 321 случаев до 157 791 случаев. Если в 2013 г распространенность остеопороза составила 130,9 на 100 тыс. населения, то в 2017 г – 134,6 на 100 тыс. населения. При этом 71,4% женщин имели возраст 55 лет и старше и 69,4% мужчин находились в возрастной категории старше 60 лет.

Вопросы эпидемиологии, методов профилактики и лечения остеопенического синдрома в Кыргызстане остаются актуальными и продолжают изучаться. По данным скринингового денситометрического исследования с участием 18 тысяч человек, остеопорозом могут страдать примерно 195 тысяч женщин и колот 124 тысяч мужчин в стране (в возрастной группе 50 лет и старше). Эти результаты были отражены, в материалах Аудита состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии – 2020, где одной из 8 стран была Кыргызская Республика.

В исследовании [Иманалиевой Ф. Э. и др., 2020] с участием 762 жителей г. Бишкек заболеваемость остеопорозом в возрастной группе жителей 40–49 лет составила 9,3%, а в группе ≥ 60 лет – 38,6% [7]. В исследовании с участием 270 жителей Иссык-Кульской области заболеваемость наиболее высокой остеопенией и остеопорозом зарегистрирована в старших возрастных группах. В 40–59 лет остеопения встречалась у 50,4% пациентов, остеопороз – у 7,9%, в группе ≥ 60 лет – у 57% и 14 % пациентов соответственно. У 205 жителей Нарынской области в возрастной группе 60 лет и старше показатели остеопении и остеопороза

были достоверно ниже, чем среди жителей Иссык-Кульской области этой же возрастной группы. В категориях от 18 до 59 лет достоверности различий между жителями двух областей не зафиксировано [7; 16].

В исследовании частоты остеопенического синдрома в старшей возрастной группе населения Чуйской области (963 м над уровнем моря) Кыргызстана было продемонстрировано, что среди 1988 обследованных, в возрастной группе 40–59 лет остеопороз регистрировался у 20,9% человек, остеопения – у 40,0% жителей, а нормальная МПК – у 39,1% обследуемых. В возрастной группе 60–74 года исследуемые показатели составили 30,2%, 38,9% и 30,9%, а в группе 75–90 лет – 39,9%, 34,9% и 25,2% соответственно [16].

Высокая и постоянно растущая распространенность остеопороза, развитие переломов и снижение трудоспособности определяют актуальность данного заболевания. Выявление факторов риска остеопороза позволит как можно раньше оказать медицинскую помощь пациенту [10].

Факторы риска остеопороза можно разделить на 2 категории: модифицируемые и немодифицируемые. Курение, масса тела, употребление алкоголя, отсутствие физической активности, дефицит кальция в пище и длительное применение глюкокортикоидов входят в число модифицируемых факторов риска. Возраст, пол, раса и генетические особенности относятся к немодифицируемым факторам риска остеопороза [27; 28; 57; 135].

Одним из наиболее значимых факторов риска остеопороза является курение [5; 65; 162]. Влияние курения на развитие остеопении связано с нарушением продукции паратиреоидного гормона, витамина D [113], подавлением действия эстрогенов [145], что приводит к снижению всасывания кальция, усиленной его потере. В результате указанных процессов нарушается дифференцировка остеобластов и снижается их активность [5].

Исследование, проведенное в Турции, показало, что женщины в возрасте от 18 до 49 лет, которые курят, имеют светлую кожу или

отягощенный семейный анамнез по остеопорозу, подвергаются более высокому риску развития заболевания [122; 135].

При обследовании 175 турецких женщин в постменопаузе [Ugurlu U. et al., 2016] отметили у курящих женщин достоверно ниже Т-показатели бедренной кости ($-0,78 \pm 1,07$) и Т-показатели позвонков ($-2,26 \pm 1,23$) по сравнению с некурящими ($-0,32 \pm 1,56$ и $-1,82 \pm 1,04$ соответственно). Однако значимой разницы между продолжительностью курения, количеством выкуриваемых сигарет в день и МПК не было [146].

Guo R. et al., 2018 выявили потенциальную связь между курением и более низкой МПК, особенно для пяточной кости. Однако четкой связи употребления алкоголя с МПК авторами не выявлено [64; 65].

Ряд исследований отмечает положительную связь употребления алкоголя со снижением МПК [45; 46; 76]. Однако в метаанализе [Asoudeh F. et al., 2022] с включением 38 исследований и более 5 млн участников достоверной связи между употреблением алкоголя и риском остеопоротических переломов не наблюдалось [28].

По данным исследования [16] выявлено повышение заболеваемости остеопорозом с возрастом и более высокую частоту встречаемости у женщин. Риск развития остеопороза был ниже у больных с более высокой массой тела и выполнявших физические упражнения. В то время как курение ухудшало показатели МПК, употребление алкоголя и чая не влияло на развитие остеопороза. Однако, авторы подчеркивают необходимость дальнейших исследований исходов низкой МПК в популяции жителей Кыргызстана.

При изучении факторов риска перелома шейки бедра у 124 пожилых людей 60 лет и старше [Liu P. et al., 2021] выявили, что возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), МПК, длина бедра и средняя окружность бедра были факторами, влияющими на перелом шейки бедра у обследуемых ($p < 0,05$) [105].

В исследовании [Никитинской О. А. и др., 2018] проведена оценка распространенности отдельных факторов риска остеопоротических

переломов у мужчин 40 лет и старше. Было показано, что недостаточное потребление кальция с продуктами питания (91%), курение (30%), низкоэнергетические переломы в анамнезе (20%), гиподинамия (16%) и вторичные причины (11%) были наиболее частыми факторами риска остеопороза у мужчин. Кроме того, у 5% мужчин в возрасте 50 лет и старше выявлен высокий риск остеопоротических переломов по FRAX®, а частота остеопороза по данным периферической денситометрии составила 19% [12].

Изучая различные факторы, которые могут быть ассоциированы с остеопорозом у пациенток с ревматоидным артритом [6; 8] выявили, что шанс наличия остеопенического синдрома был выше при возрасте $\geq 58,5$ лет (отношение шансов (ОШ) 1,07), ИМТ ≤ 27 кг/м² (ОШ 1,1), кумулятивной дозе глюкокортикоидов $\geq 7,6$ г (ОШ 1,09) и длительности их приема более 3 месяцев (ОШ 12,3).

Учитывая, что остеопороз часто встречается у пожилых людей, а недостаточное питание считается одним из основных факторов риска развития остеопороза [Huang W. et al.] изучили связь между гериатрическим индексом пищевого риска [The Geriatric Nutritional Risk Index, GNRI] и остеопорозом на основе большого поперечного исследования с включением 7405 пожилых людей за период 2005–2018 гг. [71; 154; 166]. Распространенность остеопороза была достоверно выше в группе с низким GNRI (12,2%), чем в группе с высоким GNRI (8,2%). Аналогичным образом были распределены и Т-показатели МПК шейки бедренной кости: $-1,09 \pm 1,42$ против $-0,91 \pm 1,31$. Однако не было существенной разницы между группами с низким и высоким GNRI по Т-показателям МПК поясничного отдела ($1,7 \pm 1,69$ и $1,85 \pm 1,72$, соответственно). Многофакторный логистический регрессионный анализ определил низкий уровень GNRI как независимый фактор риска остеопороза (ОШ 1,54; 95% ДИ: 1,18–2,02). С увеличением же GNRI риск остеопороза постепенно снижался, особенно когда GNRI был больше 100, тенденция к снижению была более значимой [166].

Van der Voort D.J. et al. [149; 150] определяли, в какой степени факторы риска снижения МПК связаны с возникновением переломов. В поперечном популяционном исследовании участвовали 4725 женщин в возрасте 50–80 лет. Переломы были классифицированы как: переломы, полученные в течение жизни пациента; переломы после 50 лет; переломы, произошедшие в течение 5 лет до проведения измерения МПК. Авторами продемонстрирована связь более пожилого возраста, положительного семейного анамнеза переломов и МПК с наличием переломов. Низкий ИМТ был статистически значимым предиктором «переломов в течение жизни пациента» и «переломов после 50 лет». Умеренные и тяжелые профессиональные нагрузки в прошлом были связаны с наличием переломов «после 50 лет» и «переломов в течение последних 5 лет». Занятия спортом в прошлом показали слегка положительную связь с наличием «переломов при жизни пациента» и «переломов после 50 лет». Следует отметить, что у нынешних курильщиков не выявлено достоверно большего количества переломов, чем у нынешних некурящих. Однако, в подгруппе нынешних курильщиков распространенность переломов была достоверно выше среди тех женщин, которые курили более 35 лет [149].

1.3. Остеопороз в условиях гипоксии.

Костная ткань является одной из наиболее метаболически активных, постоянно обновляется, поддерживая здоровье скелета. Такое непрерывное ремоделирование позволяет костям адаптироваться к изменениям, необходимым для здорового функционирования, и сохранять свою прочность [127; 147].

Ремоделирование кости необходимо для поддержания ее биомеханической стабильности и осуществляется в анатомической и функциональной структуре, называемой единицей ремоделирования кости, включающая четыре типа клеток: клетки костной оболочки, остециты, остеокласты и остеобласты [Usategui-Martín R. et al., 2022]. Выстилающие

клетки остеобластической линии покрывают поверхность кости во время стабильной фазы ремоделирования [147].

Остеоциты, встроенные в минерализованный костный матрикс, представляют собой многофункциональные клетки, выполняющие ключевые регуляторные функции в ремоделировании кости и минеральном гомеостазе. Они контролируют метаболизм костей путем регулирования остеокластов и остеобластов и представляют собой механосенсорные клетки, которые регулируют и координируют реакции скелета. Остеоциты играют важную роль в отложении кальция в костях и служат эндокринными клетками, участвующими в контроле гомеостаза фосфатов [52].

Остеокласты выполняют две основные функции: резорбцию кости и инициацию костеобразования посредством связи с остеобластами. Остеобласты представляют собой клетки, обладающие способностью синтезировать белки, такие как щелочная фосфатаза, остеокальцин и коллаген I типа, с образованием остеоида, который затем минерализуется кристаллами гидроксиапатита кальция [55; 68; 147].

Цикл ремоделирования составляет 120 дней и включает 4 фазы: фазу активации ремоделирования; фазу резорбции, во время которой остеокласты переваривают кость; реверсивную фазу, когда мезенхимальные стволовые клетки и предшественники остеобластов рекрутируются на поверхности кости; фазу формирования, при которой остеобласты активируются и образуют новую кость и фазу минерализации [67; 147].

Указанные процессы регулируются различными факторами, основными из которых являются паратиреоидный гормон, соматотропный гормон, кальцитриол, гормоны щитовидной железы, глюкокортикоиды и половые гормоны. Кроме того, в процесс также вовлечены такие регуляторы, как инсулиноподобные факторы роста, бета-фактор роста опухоли, костные морфогенетические белки, простагландины и цитокины [67; 140].

Гипоксия – это состояние, при котором функционирование клеток ограничено из-за отсутствия адекватной концентрации кислорода. Клеточная

гипоксическая реакция инициируется гипоксическими стимулами, например, низким давлением кислорода, плохой диффузией-перфузией кислорода и опосредуется факторами, индуцируемыми гипоксией [147].

Учитывая, что уровень кислорода в костной ткани составляет 6,6–8,5%, воздействие низких концентраций кислорода может влиять на костно-клеточный гомеостаз [26;109].

Результаты исследований по влиянию гипоксии на основные клетки костного ремоделирования противоречивы. Вместе с тем, показано, что воздействие гипоксии подавляет дифференцировку и активацию остеобластов и индуцирует активацию и активность остеокластов, в результате чего происходит изменение микроархитектоники кости, снижение ее прочности, что способствует повышенному риску остеопоротических переломов [88; 147].

Гипоксическая среда задерживает рост и дифференцировку остеобластов и подавляет остеобластогенез, в 10 раз снижает костеобразующую активность остеобластов [157]. Ряд исследований продемонстрировали, что воздействие 2% кислорода увеличивает активность остеокластов в 21 раз, а образование ямок резорбции – в 10 раз [148].

У человека не существует хорошей модели влияния хронической гипоксии на метаболизм костей. Кроме того, у людей существуют и другие сопутствующие факторы. Несколько исследований сообщали о связи между длительным устойчивым воздействием гипобарической гипоксии и снижением некоторых показателей здоровья костей [29; 117]. Например, [Basu M. et al., 2013] изучали группу из 221 здорового мужчины-добровольца индийской армии во время 4-месячного пребывания в условиях экстремального высокогорья (5400–6700 м). Нарушение костной ткани выявлено в проксимальной фаланге, в которой происходят ранние морфоструктурные изменения, связанные с резорбцией кости. Уровни интактного паратиреоидного гормона достоверно увеличились, а активность щелочной фосфатазы и костно-специфической щелочной фосфатазы

снизились. Такие нарушения лабораторных показателей можно объяснить необходимостью поддержания уровня кальция в крови, что подтверждается сниженными значениями витамина D и кальцитонина. Полученные данные могут свидетельствовать о негативном влиянии острой гипоксемии на костеобразование во время пребывания в экстремальном высокогорье [29].

Basu M. et al., 2014 представили также результаты исследования, посвященного оценке влияния длительного проживания (от 4 месяцев до 1 года) в условиях высокогорья на различные показатели здоровья костей. Выявлено достоверное снижение прочности лучевой кости и фаланг [29; с. 152–153; 30; с.174]. В сыворотке крови зарегистрировано статистически значимое увеличение уровней кальция и щелочной фосфатазы, снижение кальцидиола и паратиреоидного гормона. Полученные результаты позволяют предположить, что длительное пребывание в условиях гипоксии связано со снижением маркеров костеобразования и костной резорбции, что отражает более низкий обмен костной ткани в условиях высокогорья [30].

1.4. Остеопенический синдром как коморбидное состояние при ХОБЛ.

Пациенты с ХОБЛ подвергаются риску развития остеопороза, из-за самого заболевания, а также продолжающегося курения и лечения системными кортикостероидами [80]. Эти два заболевания образуют порочный круг и создают значительное бремя для пациентов и их семей. Остеопороз у больных ХОБЛ протекает бессимптомно и часто не диагностируется до тех пор, пока не возникнут переломы костей [72; 99; 170].

Распространенность остеопороза при ХОБЛ в 2–5 раз выше, чем у здоровых лиц соответствующего возраста [38; 102; 103]. Недавнее исследование показало, что низкая МПК присутствует у 58% всех пациентов с ХОБЛ и у 84% больных с очень тяжелой формой ХОБЛ [40; 77].

Результаты метаанализа с участием 3815 пациентов с ХОБЛ продемонстрировали наличие остеопороза в 14–66 % случаев, а остеопении – в 18–65% случаев (33; 99).

В работе [Jeeyavudeen M.S. et al., 2023] среди пациентов с ХОБЛ остеопороз был зарегистрирован в 61% случаев, остеопения – в 33% случаев, что было достоверно выше в сравнении с контрольной группой – в 20% и 58% случаев соответственно [78]. Исследование [Ezponda A. et al., 2022] позволило выявить 25,7% случаев остеопороза среди 379 больных ХОБЛ [41; 56]. По данным [Щегорцовой Ю. Ю. и др., 2019] у мужчин с ХОБЛ остеопороз был выявлен в 36% случаев, остеопения – в 30% случаев. У 10% обследуемых из группы контроля встречалась только остеопения [19]. В исследовании [Чистяковой Е. М., 2009] наличие остеопенического синдрома по данным денситометрии поясничного отдела позвоночника и проксимальных отделов бедра было зафиксировано в группе больных ХОБЛ (41,3% и 38,1% соответственно), что достоверно выше показателей контрольной группы – 15,6% и 12,5% [18]. Ряд исследований продемонстрировали корреляцию снижения ОФВ1 с более низкой МПК (71; 86 ;117; 160].

Механизмы развития остеопороза у больных ХОБЛ в основном неизвестны [Li Y. et al., 2022]. Однако клинические данные указывают на то, что остеопороз и другие системные сопутствующие заболевания ХОБЛ связаны с общими специфичными для заболевания факторами риска [43; 70; 157].

Курение является распространенным фактором риска развития как ХОБЛ, так и остеопороза. Пациенты с ХОБЛ, как правило, курят в течение длительного времени. Многие исследования показали, что у курильщиков снижается МПКТ и повышается риск переломов по сравнению с некурящими (32; 122;165; 166].

В исследовании [Wang H. et al., 2023] было показано, что профили инфильтрации иммунных клеток играют значительную роль в общем патогенезе остеопороза и ХОБЛ, связанных с курением [157].

Физическая активность играет важную роль в регулировании роста, развития и метаболизма костей [135; 167]. Пациенты с ХОБЛ часто остаются

дома из-за одышки и дыхательной недостаточности [Li Y. et al., 2022], а значительное снижение толерантности к физической нагрузке является наиболее важной причиной потери костной массы [98]. Индекс массы тела тесно связан с МПК. Многие исследования подтвердили, что низкий ИМТ связан с остеопорозом и переломами при ХОБЛ. Низкий ИМТ и мышечная атрофия часто наблюдаются при тяжелой ХОБЛ [85; 94; 101;102].

Большинство пациентов с ХОБЛ имеют низкую массу тела, что может быть связано с гипоксией, застойными явлениями в желудочно-кишечном тракте, снижением аппетита и нарушением процессов пищеварения и всасывания. Исследование с участием 104 пациентов с ХОБЛ продемонстрировало, что ИМТ ≤ 22 кг/м² связан с заболеваемостью остеопорозом. Низкий ИМТ изменяет уровень гормонов, отвечающих за поддержание метаболизма костных клеток, и изменяет скорость обновления костной ткани [98; 110;131].

Системная воспалительная реакция считается ключевым моментом в сочетанном развитии ХОБЛ и остеопороза [101]. Нейтрофилы, макрофаги, Т-лимфоциты и другие воспалительные клетки участвуют в патогенезе ХОБЛ. Многие цитокины (интерлейкины 6, 17, фактор некроза опухоли и др.), индуцируемые воспалительными клетками, тесно связаны с возникновением остеопороза вследствие индукции остеокластов [98; 132; 152].

Наиболее частой причиной вторичного остеопороза является длительное применение глюкокортикоидов – эффективного средства лечения ХОБЛ [25; 50;143] установили, что самая быстрая скорость потери костной массы наблюдалась через 3-6 месяцев после лечения глюкокортикоидами и увеличивалась с повышением кумулятивной дозы [143].

Ингаляционные кортикостероиды (ИГКС) широко используются для регулярного лечения ХОБЛ. Однако исследования, изучавшие влияние ИГКС на кости у пациентов с ХОБЛ, показали противоречивые результаты. Прием ИГКС во время обострений, согласно рекомендациям руководства

GOLD, относительно лишен этих побочных эффектов, и не связан со снижением МПК у пациентов с ХОБЛ [64 98 161].

Однако, согласно метаанализу [100;101] включающему 16 рандомизированных клинических испытаний с участием 17 513 участников и 7 обсервационных исследований с 69 000 участников, было обнаружено, что прием ИГКС ассоциирован со значительным риском переломов (ОШ = 1,27) [102; 103;104].

У пациентов с ХОБЛ чаще, чем у здоровых людей, встречается дефицит витамина D [Kokturk N. et al., 2018], который связан с неправильным питанием, снижением синтетической способности из-за старения кожи, уменьшением пребывания на солнце из-за ограничения физической активности, дисфункцией почек и увеличением метаболизма витамина D из-за использования глюкокортикоидов [89]. В результате нарушается потребление, синтез, хранение, метаболизм витамина D и гомеостаз кальция. Минерализованная коллагеновая матрица в кости разлагается, функции антиоксиданта и защиты от инфекций теряются, что приводит к снижению МПК [104; 106].

ХОБЛ характеризуется большим количеством поражений альвеол и капилляров, уменьшением диффузионной площади, нарушением вентиляции и соотношения кровотока. Вентиляционная дисфункция приводит к гипоксии и задержке углекислого газа, а также вызывает разную степень гипоксемии и гиперкапнии [Gorissen B. et al., 2018]. Снижение же концентрации кислорода оказывает существенное влияние на образование остеокластов, синтез коллагена и активность остеобластов [61].

У пациентов с ХОБЛ часто наблюдается анемия, связанная с системным воспалением. Уменьшенный объем крови стимулирует пролиферацию гемопоэтических клеток, в том числе остеокластов, что приводит к резорбции кости. Образование остеобластов также индуцируется анемией, однако стимулированная резорбция кости может препятствовать циклам ремоделирования и приводить к истощению остеобластов.

Хроническая гипоксия усиливает окислительный стресс, а закисление внеклеточного матрикса ухудшает метаболизм костной ткани [65].

Исследование [Jeeyavudeen M.S. et al., 2023] позволило выявить связь ухудшения здоровья костей у больных ХОБЛ с возрастом, низким ИМТ, низким ОФВ1 и дефицитом тестостерона [77].

В исследовании у 80% больных ХОБЛ страдали табакозависимостью, причем 74,3% пациентов выкуривали 10 и более пачек в день. Отсутствие постоянной физической нагрузки регистрировалось у 62,9% обследуемых. У 70% больных ХОБЛ применялись кортикостероиды. Аатравматические переломы в анамнезе отмечались у 44,2% пациентов с ХОБЛ и у 15,7% практически здоровых обследуемых. Аналогичная тенденция отмечалась в отношении 10-летнего риска развития основных остеопоротических переломов: у больных ХОБЛ он находился на уровне 18,0%, что было достоверно выше показателя группы контроля – 6,6% [15].

В исследовании [19] установили, что в группе пациентов с остеопорозом и ХОБЛ достоверно чаще, чем у пациентов без ХОБЛ, встречались такие факторы риска как курение, гиподинамия, недостаточное употребление молока и молочных продуктов без заместительного приема кальция. Гипоинсоляция без заместительного приема витамина D выявлена только у пациентов с ХОБЛ - 32%. Авторами отмечено, что 86% больных ХОБЛ имели 2 и более факторов риска остеопороза [Щегорцова Ю.Ю. и др., 2019].

Таким образом, полиморбидность пациентов с ХОБЛ определяет необходимость ранней диагностики и адекватного лечения не только заболеваний легких, но и сопутствующей внелегочной патологии. Высокая распространенность остеопороза среди больных ХОБЛ во всем мире, повышение риска переломов и снижение качества жизни обосновывает важность изучения обоих заболеваний. Общим фактором риска развития как ХОБЛ, так и остеопороза является воздействие гипобарической гипоксии на высокогорье. Сочетанное течение обоих заболеваний в условиях

высокогорья может иметь выраженные особенности, однако остается не изученным.

ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материал и методы

Научная работа была проведена на кафедре семейной медицины постдипломного образования Кыргызской государственной медицинской академии, на базе городской клинической больницы №1 (отделение экстренной терапии, ревматологии), в центре костной-суставной патологии города Бишкек, в Нарынской областной больнице города Нарын.

Дизайн исследования: одномоментно-поперечное.

Проведение исследования основывалось на этических принципах научных исследований с включением людей (Хельсинский декларация) и положений рекомендаций надлежащей клинической практики (GCP - good clinical practice). Дизайн исследования утвержден этическим комитетом Кыргызской государственной медицинской академии имени И. К. Ахунбаева (протокол №5 от 29.10.2014 г.).

Объект исследования.

Для достижения цели и решения поставленных задач проведено комплексное углубленное 358 человек в возрасте от 50 до 80 лет, здоровых жителей высокогорья и низкогорья, и пациентов ХОБЛ (сопоставимые по возрасту и полу). Диагностические критерии остеопороза определяли согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Всеми участниками исследования были подписаны информированное согласие на участие в исследовании.

Пациенты были распределены по географической местности и по наличию ХОБЛ. Первую группу составили 150 жителей низкогорья (город Бишкек, Чуйская долина, 780 м н.у.м.), из них 80 вошли в здоровую группу (соотношение мужчин и женщин: 42/38) и 70 пациентов ХОБЛ (соотношение мужчин и женщин 29/41).

Вторую группу составили 150 жителей среднегорья (Нарынская область, 1500–2500 м н.у.м.), из них 80 здоровых респондентов (мужчины и женщины: 45/35) и 70 пациентов ХОБЛ (мужчины/женщины: 25/45).

И третью группу составили 58 работников высокогорного рудника, (на высоте 3800–4500 м н.у.м., Иссык-кульская область), работающих в условиях периодической интермиттирующей гипоксии вахтовым методом. Здоровую группу составили 42 человек (соотношение мужчин и женщин: 31/11), и 16 из них с диагнозом ХОБЛ (мужчин и женщин 12/4).

Таблица 2.1. - Средний стаж работы сотрудников составил $10 \pm 9,1$ лет (макс. 20 лет, минимум 1 год)

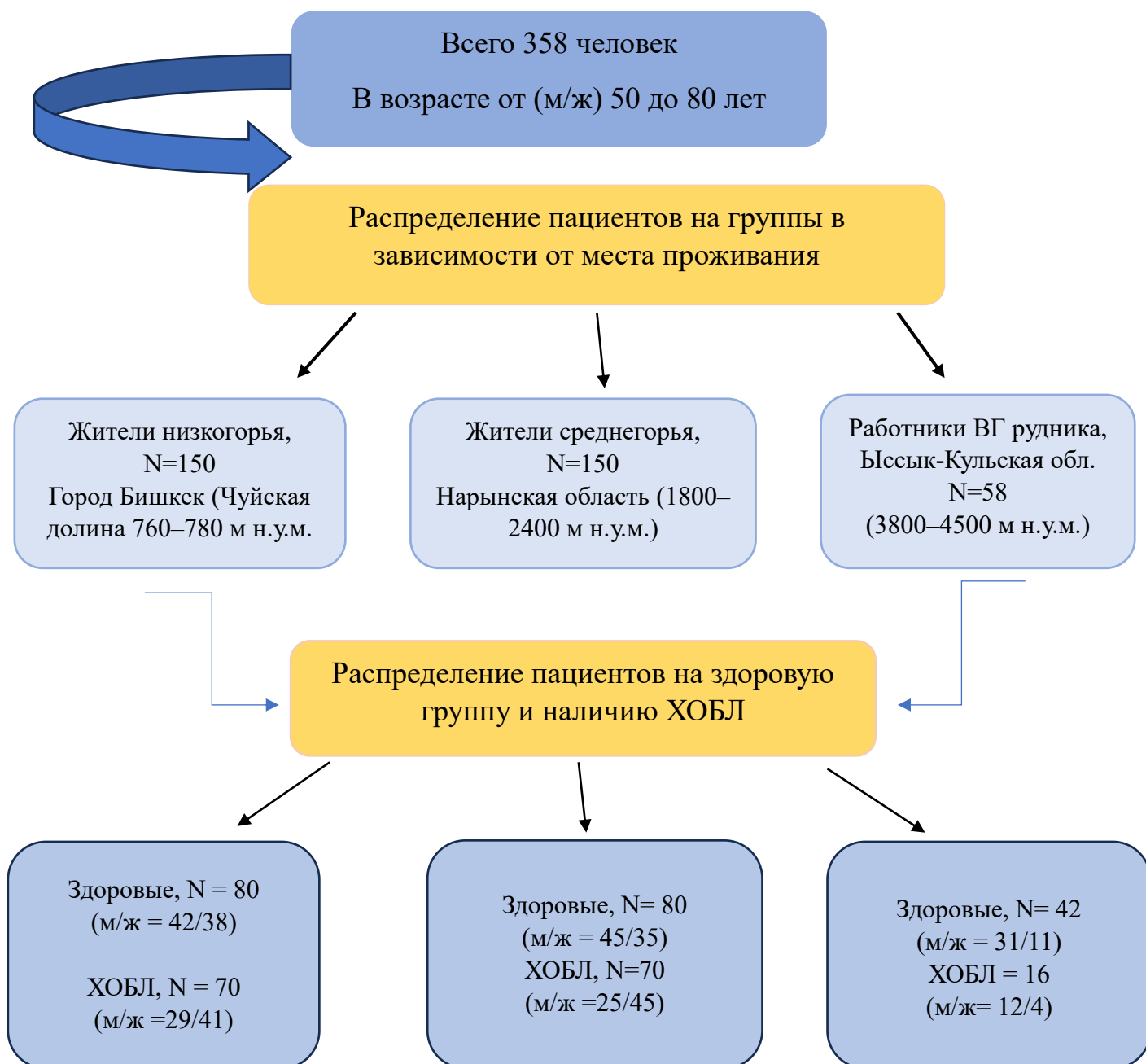
Распределение работников высокогорного предприятия по профессии	стаж (%)
Операторы разных отделов	20,7
Водители	17,6
Горничные	11,3
Машинисты разных отделов	8,7
Кухонные работники	7,6
Работники горного отдела	5,2
Страпольщик	3,5
Инженеры	2,8
Инструкторы	2,6
Взрывники	2,3
Геологи	2
Автоэлектрик, бурильщик, грузчики, дворники	2
Работники других отделов (отдел кадров, секьюрити, склада)	1,5

Критерии включения были следующими: пациенты, постоянно проживающие в Кыргызской Республике, возраст старше 50 лет, здоровая контрольная группа без легочной патологии и пациенты с диагностированной ХОБЛ вне обострения согласно GOLD, наличие добровольного информированного согласия на участие.

Критерии исключения из исследования: тяжелая сопутствующая патология, терапия антиостеопоротическими препаратами в течение последних 5 лет, прием кальция и витамина Д на момент исследования,

наличие других заболеваний или состояний, вызывающих развитие вторичного остеопороза.

Рисунок 2.1.- Дизайн исследования.

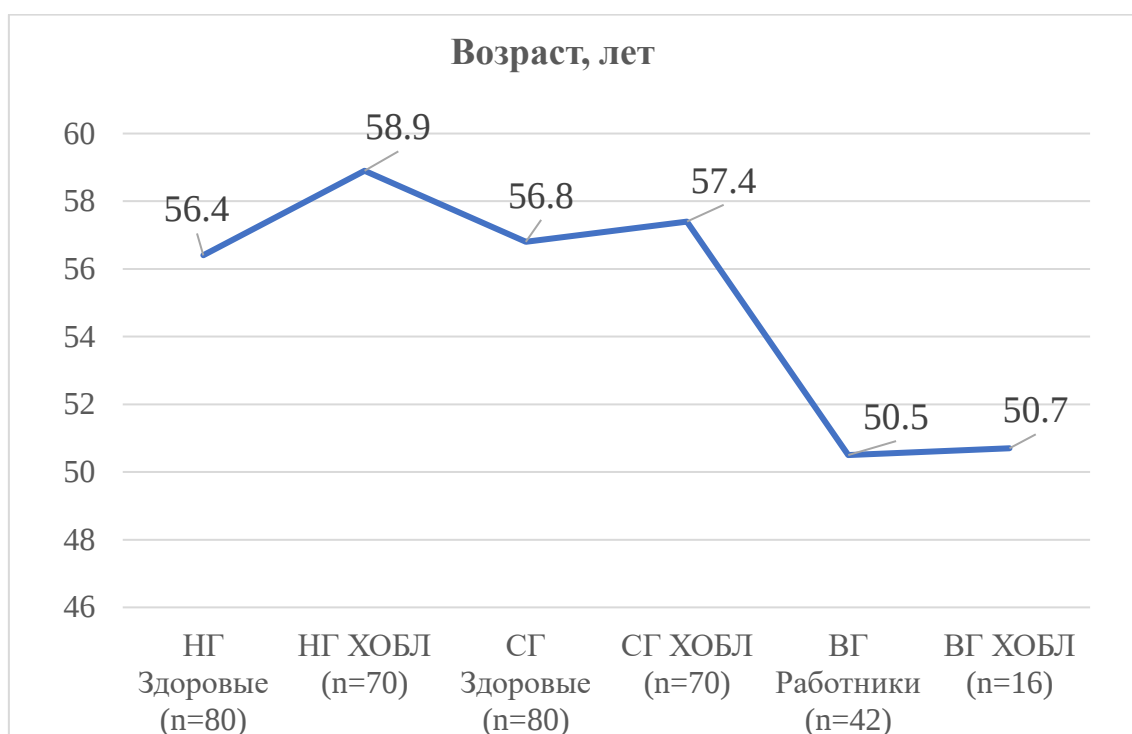


2.2. Клинико-функциональная характеристика пациентов

Возраст пациентов сравниваемых групп варьировал от 50 до 80 лет, и в среднем составил $57,0 \pm 5,7$ лет (от 52 до 79 лет).

На рисунке 2.2.1. представлены данные о среднем возрасте у обследованного контингента.

Рисунок 2.2.1. - Распределение по возрасту у обследованного контингента (n=358)



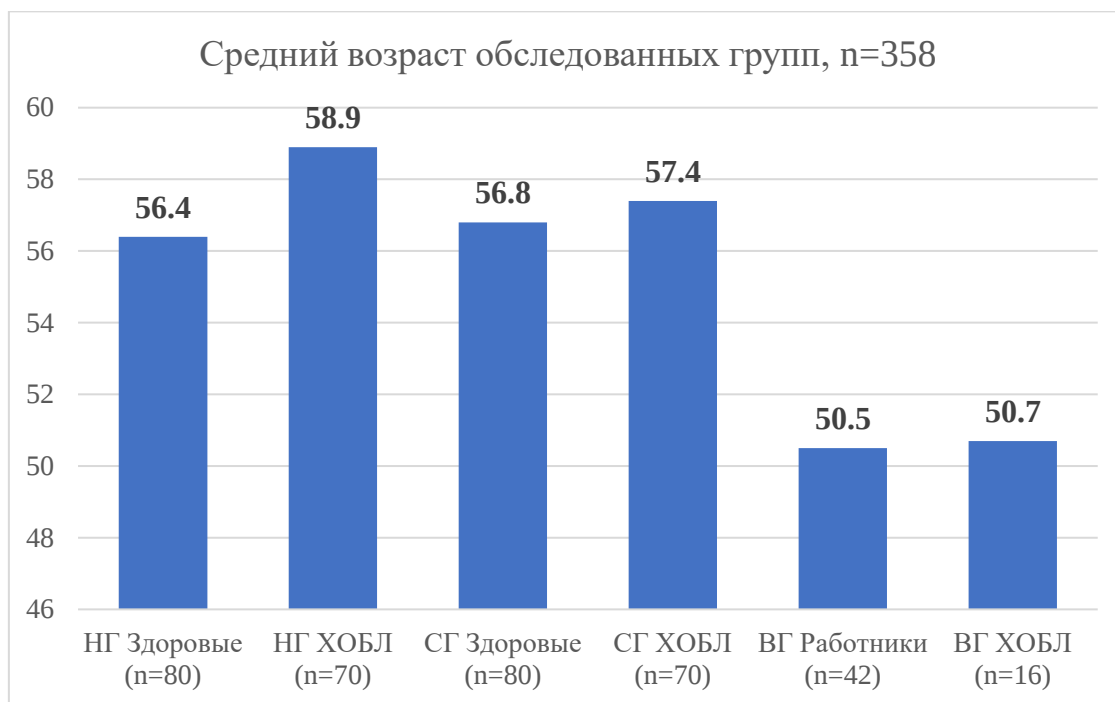
У обследованных в группе низкогогорья (НГ) показатель среднего возраста среди здоровых жителей составил $56,45 \pm 9,67$ лет, у пациентов ХОБЛ $58,94 \pm 11,9$ лет.

В группе здоровых среднегорье (СГ) средний возраст здоровых составил $56,82 \pm 9,9$ лет, в группе пациентов ХОБЛ $57,40 \pm 10,8$ лет.

Возраст работников высокогорного рудника (ВГ) оказалось моложе $50,52 \pm 7,12$ год среди здоровых, и $50,71 \pm 8,54$ лет у лиц с ХОБЛ. Таким

образом, средний возраст работников ВГ, была достоверно меньше по сравнению с жителями средне и низкогогорья ($p < 0,05$).

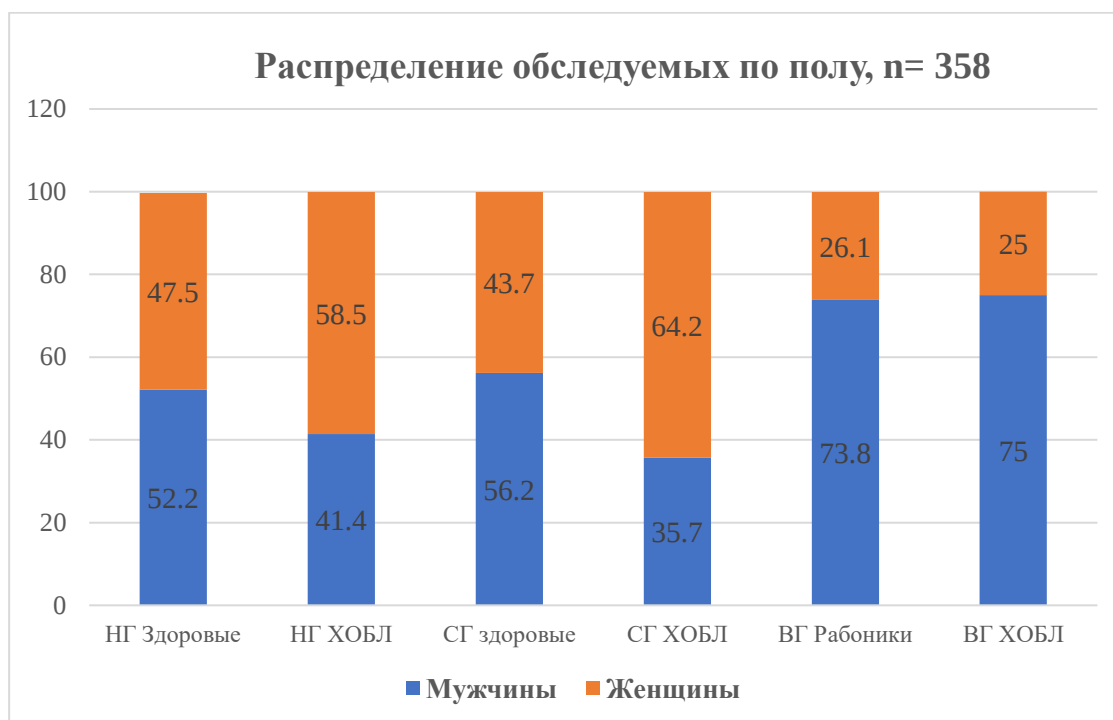
Рисунок 2.2.2.- Средний возраст обследованных групп (n=358)



По данным эпидемиологии остеопороз чаще всего представляют патологию, значительно преобладающее у лиц женского пола (у женщин старше 40 лет он встречается раза в 3 чаще) и остеопоротические переломы, распространенную у женщин в климактерическом периоде, а также в пожилом возрасте и [58; с. 2178; 145; с.117].

Среди обследованных респондентов было отмечено незначительное преобладание женского пола от 52,0 % до 55,8 % во всех группах исследования. Результаты анализа гендерной характеристики обследованного контингента представлены на рисунке 2.2.3.

Рисунок 2.2.3. - Распределение обследованных по полу (n=358).

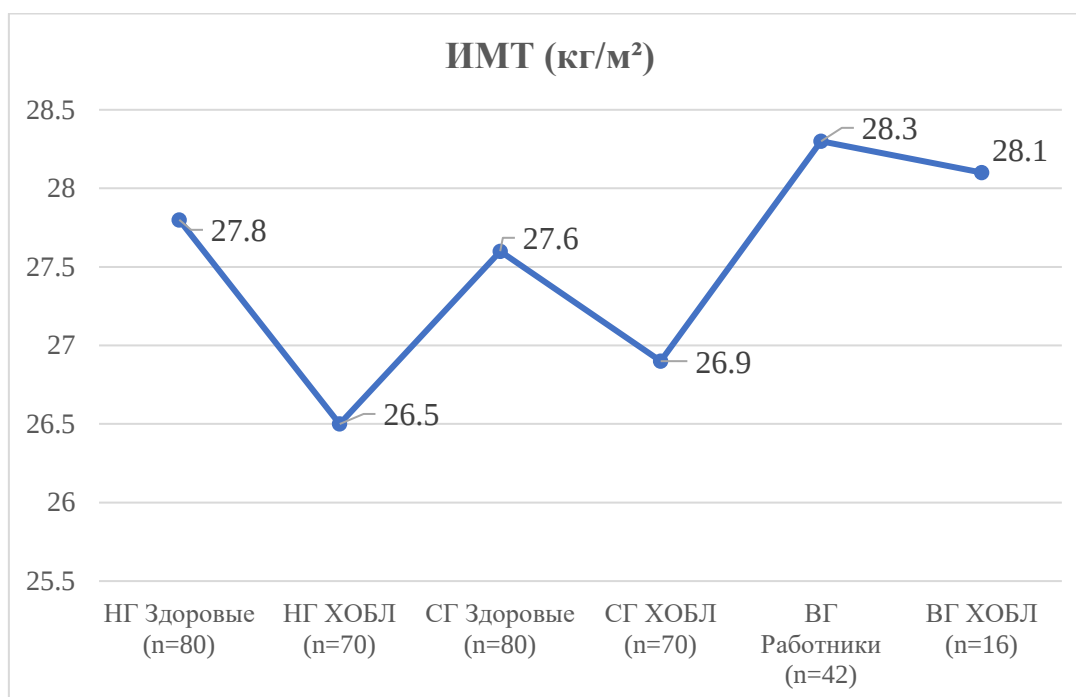


На рисунке 2.2.4. представлены данные о среднем значении индекса массы тела (ИМТ) у обследуемого контингента.

В группе НГ здоровых среднее значение ИМТ составило $27,82 \pm 5,05$ кг/м², в группе НГ ХОБЛ $26,57 \pm 5,59$ кг/м². В группе здоровых респондентов СГ средний показатель ИМТ был на уровне $27,61 \pm 5,74$ кг/см², у пациентов ХОБЛ $26,95 \pm 5,8$ кг/см². У работников ВГ средние показатели ИМТ составили группе здоровых $28,38 \pm 3,96$ кг/м², у лиц ХОБЛ $28,05 \pm 2,85$ кг/м², таким образом данная группа по показателю ИМТ была больше, по сравнению с группами средне и низкогорья (($p < 0,05$)).

Факторы риска остеопороза можно разделить на 2 категории: модифицируемые и немодифицируемые. Курение, масса тела, употребление алкоголя, отсутствие физической активности, дефицит кальция в пище и длительное применение глюкокортикоидов входят в число модифицируемых факторов риска. Возраст, пол, раса и генетические особенности относятся к немодифицируемым факторам риска остеопороза [27; с. 862; 57; с. 147; 135 с. 605].

Рисунок 2.2.4. - Средний показатель ИМТ обследованных групп (n=358).



Результаты анализа частоты курения у обследованного контингента представлены на рисунке 2.2.5.



Такой фактор как табакокурение было распространено во всех группах, среди жителей разных высот. Частота курения была достоверно выше среди пациентов с ХОБЛ, в группе жителей среднегорья 42,5 % против 15,5%, в группе высокогорья в сравнении со здоровой контрольной группой – 35,9 против 18,1% ($p < 0,05$). Такая же тенденция была документирована среди пациентов ХОБЛ низкогорья, по сравнению со здоровыми жителями 44,2% соответственно 19,1% ($p < 0,05$).

Клинические методы исследования

Документами, которые использовались для детального исследования пациентов, были «Медицинская карта стационарного больного» и специально разработанная «Индивидуальная карта обследования жителей разных географических местностей», которая включали анкетные данные: возраст, пол, антропометрические параметры, семейный анамнез (в том числе перенесенные переломы у родителей). Уменьшением роста считалось 3 см. и более за последний год. При наличии факта падения более 2-х раз в течение года или однократное падение (без обращения за медицинской помощью) определялся суммарный риск.

Выявлялись особенности образа жизни факта: низкая физическая активность с помощью международного опросника по физической активности - IPAQ (www.ipaq.ki.se), низкую инсоляцию как недостаточное пребывание под солнечными лучами (связанные с периодами климато-географических сезонов, длительное нахождение в закрытых помещениях), фактора курения (в прошлом или в настоящем времени) с проведением спирометрии всем участникам. Отмечались сопутствующие заболевания, информация о приеме медикаментов, в том числе приема ГКС (преднизолона или его эквивалентов, в пероральной или ингаляционной форме более 3-х месяцев). С учетом результатов периферической двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, по результатам оценивалось

индивидуальный прогноз вероятности развития переломов в ближайшие 10 лет.

При клиническом осмотре пациентов проводился тщательный сбор анамнеза заболевания, антропометрическое исследование. Проводили объективный осмотр всех органов и систем с заполнением индивидуальной карты пациента.

Определение массы тела проводили на выверенных весах с точностью до 0,1 кг. Длину тела измеряли стандартным ростомером с точностью до 0,1 см. Индекс массы тела рассчитывали по формуле:

$$ИМТ = \text{Масса тела} / \text{рост}^2,$$

(1) где ИМТ – индекс массы тела; масса тела – вес человека, кг; рост – рост человека, м.

Оценку минеральной плотности костной ткани среди обследованных проводили согласно рекомендациям Международного общества по клинической денситометрии (International Society for Clinical Densitometry <https://iscd.org>) по Т-критерию, поскольку средний возраст нашего контингента превышал 50 лет. Для интерпретации полученных результатов использовали следующие значения Т-критерия:

- от +2,5 до -0,9 SD (стандартных отклонений) считали МПК «нормальной»;
- от -1 до -2,5 SD – «остеопения»;
- менее -2,5 SD – «остеопороз»;
- менее -2,5 SD и перелом при минимальной травме – «тяжелый остеопороз».

Измерение данного критерия осуществляли в области дистального отдела предплечья и пяточной кости с помощью периферической двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Это простой, быстрый и неинвазивный метод, при котором происходит облучение отдельных частей тела очень малым количеством ионизирующих лучей.

Данное исследование мы проводили при помощи денситометра ЕХА 3000 (Южная Корея), рисунок 2.2.6.



Рисунок 2.3.1 - Денситометр ЕХА3000.

Костный рентгеновский денситометр ЕХА-3000 позволяет исследовать не только пяточную область, но и кости предплечья, он оснащен удобным подъемником — элеватором, необходимый для позиционирования предплечья (верхнее положение) и пятки (нижнее положение). Работа прибора не требует расходных материалов.

Уникальная технология цифрового радиологического луча обеспечивает максимально высокую скорость, отличную точность изображения и анализа. Так, сканирование предплечья и пятки происходит всего за 5 секунд. Скорость данного аппарата в 50 раз выше скорости обычных денситометров, что делает его уникальным в своем роде.

Технология ЦР луча и автоматизированный анализ в комбинации позволяют проводить гарантированно точное и высокоскоростное исследование. Результат обследования готов уже после 5 секунд сканирования. Анализ происходит на основе ВМД измерения – самого сильного и надежного прогностического индикатора будущих переломов и разрывов.

2.4. Диагностические методы выявления факторов риска остеопороза (ОП)

Оценку факторов риска ОП мы проводили при помощи унифицированной анкеты разработанная Международным фондом Остеопороза (с переводом на кыргызский язык), в которой учитывались возрастные, гендерные, антропометрические параметры, а также сопутствующие заболевания, приём медикаментов, алиментарный фактор и семейный анамнез по случившимся переломам у родителей; прием ГКС > 3 мес. в любой период жизни или в настоящее время. Кроме того, анкета включала вопросы о питании для оценки суточного потребления кальция с пищей с помощью калькулятора кальция IOF (<http://international.osteoporosis.foundation>).

Для определения вероятности перелома в 10-летней перспективе использовали электронную анкету FRAX. Компьютерная программа имеется в свободном доступе на сайте Шеффилдского университета (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>). Результатом подсчета FRAX являются два показателя: 1) 10-летний абсолютный риск основных остеопоротических переломов (проксимального отдела бедра, дистального отдела предплечья, плеча и клинически манифестного перелома позвоночника); 2) 10-летний риск перелома проксимального отдела бедра. С 2020г. для Кыргызской Республики используется суррогатная модель FRAX - на основе данных Казахстана [17].

Рисунок 2.4.1. - Вопросы 10-летнего риска возникновения ООП по калькулятору FRAX

Возраст	Программа рассчитает вероятность для 40 или 90 лет соответственно
Пол	мужской или женский
ИМТ	(кг/ см)
Предшествующий перелом	перенесённый перелом означает ранее имевший место перелом у взрослого, в результате высоты собственного роста или при минимальной травме

Перелом бедра у родителей	анамнестически переломы родителей, и родных братьев и сестёр "да" или "нет".
Курение в настоящее время	"да" или "нет" в зависимости от того, является ли сейчас пациент курильщиком
Глюкокортикостероиды	"да", если пациент принимает ГКС per os в настоящее время либо принимал ГКС per os более 3 мес. в дозе 5 мг по преднизолону и больше (или эквивалентные дозы других КГС).
Ревматоидный артрит	"да", если у пациента есть подтвержденный диагноз "ревматоидный артрит".
Вторичный остеопороз	"да", если пациент имеет заболевание с доказанной ассоциацией с остеопорозом. Это могут быть сахарный диабет I типа (инсулин-зависимый сахарный диабет), несовершенный остеогенез у взрослого, длительно нелеченный гипертиреоз, гипогонадизм или ранняя менопауза (<45 лет), мальабсорбция, заболевания печени
Алкоголь от 3 единиц и более в день	"да", если пациент употребляет в день 3 или более единицы алкоголя. Единица алкоголя незначительно варьируется в разных странах от 8 до 10 г алкоголя. Это соответствует стандартному бокалу пива (285 мл), одной стандартной порции крепкого спиртного (30 мл), бокалу вина средних размеров (120 мл) или одной порции аперитива (60 мл) (
Минеральная плотность кости (МПК)	при наличии вводятся показатели МПК (шейки бедра в г/см ²)

Определение функции внешнего дыхания

Для оценки функции внешнего дыхания был проведен анализ следующих показателей:

1. Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1).
2. Форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ)
3. Индекс Тиффно.

Рассчитывали процентное снижение всех показателей от должной величины по нормативам Европейского респираторного общества (www.ersnet.org).

Спирометрические показатели оценивались с помощью портативного прибора для определения функции внешнего дыхания SpirolabIII (Италия), маневр проводился утром натощак в положении сидя после 15-минутного отдыха. Инструкции по выполнению дыхательных маневров давались на русском, а при необходимости – и на кыргызском языках. Для исключения случаев обратимой обструкции пациентам с ОФВ1/ФЖЕЛ менее 70% проводили бронходилатационную пробу (200 мкг сальбутамолом через спейсер). Пациенты с приростом ОФВ1 15% и более были исключены из исследования, как имеющие бронхиальную астму.

Уровень насыщения крови кислородом проводили путем пульсоксиметрии при помощи портативного пульсоксиметра «Окситест-1» (Россия).



Рисунок 2.4.2. Портативный пульсоксиметр «Окситест-1» (Россия).

Для оценки влияния ХОБЛ на качество жизни больных был использован опросник САТ (<https://www.catestonline.org/>). Тест оценки САТ-COPD Assessment Test для ХОБЛ состоит из 8 пунктов вопросов выраженности симптомов, информируя течение ХОБЛ на качество жизни пациентов. Определение влияния заболевания на качество жизни пациентов осуществляется соответственно полученной сумме баллов: 0-10 баллов -

незначительное влияние; 11-20 - умеренное; 21-30 - выраженное; 31-40 - очень серьезное.

Рисунок 2.4.3.- Вопросы показателя состояния здоровья САТ-теста

Я никогда не кашляю	0 1 2 3 4 5	Я постоянно кашляю	
У меня в легких совсем нет мокроты (слизи)	0 1 2 3 4 5	Мои легкие наполнены мокротой (слизью)	
У меня совсем нет ощущения сдавления в грудной клетке	0 1 2 3 4 5	У меня очень сильное ощущение сдавления в грудной клетке	
Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня нет одышки	0 1 2 3 4 5	Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня возникает сильная одышка	
Моя повседневная деятельность в пределах дома не ограничена	0 1 2 3 4 5	Моя повседневная деятельность в пределах дома очень ограничена	
Несмотря на мое заболевание легких, я чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома	0 1 2 3 4 5	Из-за моего заболевания легких я совсем не чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома	
Я сплю очень хорошо	0 1 2 3 4 5	Из-за моего заболевания легких я сплю очень плохо	
У меня много энергии	0 1 2 3 4 5	У меня совсем нет энергии	

Выраженность одышки оценивалось при помощи шкалы Modified Medical Research Council - mMRC (модифицированный опросник Британского медицинского исследовательского совета) по 4-х бальной оценке согласно Глобальной инициативы по обструктивной болезни лёгких (www.copd.org).

Оценка качества жизни

Для оценки показателей качества жизни использован неспецифический опросник "SF-36". Методика Medical Outcomes Study 36-Item Short Form health survey (SF-36) была создана в CILIA для оценки степени функционирования и благополучия в исследовании страхования здоровья (Rand Corporation, Santa Monica, California, USA) (Ware J.E., 1992).

Вопросник SF-36 содержит 36 вопросов, охватывающих 8 категорий качества жизни:

1. Физическое функционирование (Physical Functioning – PF) (вопросы 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12).
2. Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning – RP) (вопросы 13, 14, 15, 16).
3. Интенсивность боли (Bodily pain – BP) (вопросы 21, 22).
4. Общее состояние здоровья (General Health – GH) (вопросы 1, 33, 34, 35, 36).
5. Жизненная активность (Vitality – VT) (вопросы 23, 27, 29, 31).
6. Социальное функционирование (Social Functioning – SF) (вопросы 20, 32).
7. Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional – RE) (вопросы 17, 18, 19).
8. Психическое здоровье (Mental Health – MH) (вопросы 24, 25, 26, 28, 30).

В исследовании шкалы группировались в два показателя: физический компонент здоровья (физическое и ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли, общее состояние здоровья) и психологический компонент здоровья (психическое здоровье, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, социальное функционирование, жизненная активность).

2.4. Методика обучения в школе здоровья «Остеопороз».

Пациенты 3 раза в неделю по 30 минут посещали школу здоровья «Остеопороз», организованной Кыргызской ассоциацией по остеопорозу, каждое занятие включало лекционный материал, практические занятия и тестирование. Образовательная программа состояла из следующих циклов: информирование об особенностях заболеваний, профилактика модифицируемых факторов риска, обучение правильной эксплуатации

дозированного аэрозольного ингалятора и небулайзера. Программа занятий индивидуального или групповых состояла их практической части, лекции и тестирования пациентов. Эффективность обучения оценивалась через 6 месяцев по нескольким параметрам: выраженность симптомов ХОБЛ, интенсивность боли, минеральная плотность костной ткани (МПК), качество жизни, число обострений за период наблюдения. Оценка осведомленности участников об остеопорозе выявила низкий уровень информированности населения 15 (6,8%).

2.5. Статистические методы оценки полученных результатов

Для первичной обработки данных использован пакет прикладных программ MS Excel 2000. Первичная обработка данных включала: отбор, стандартизацию данных для проведения анализа, анализ однородности выборок, определение типа распределения.

Обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Statistica 10.0. и StatTech v. 1.2.0. Распределение полученных данных на нормальность оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для определения формы распределения показателей использовались метод построения гистограмм и частотного анализа.

Полученные результаты, которые не подчинялись закону нормального распределения, были представлены с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха (25 и 75 перцентили), среднего значения (M), стандартной ошибки среднего (m), стандартного отклонения (SD).

Критерий Шапиро–Уилка был использован для оценки соответствия количественных параметров закону нормального распределения: при согласованности данных производился подсчет среднего значения и стандартного отклонения, а при отсутствии его – медианы и 25% и 75% квартилей.

Неоднородность независимых друг от друга переменных проверялась с помощью коэффициента Манна-Уитни, а для оценки однородности

исследуемых параметров был использован ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса.

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентов. Сравнение процентных долей при анализе таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Апостериорные сравнения выполнялись с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов с 95% доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ).

Для корреляционного анализа показателей использовали коэффициент Спирмена ($r = 0 \pm 0,25$). Наличие прямой корреляционной зависимости устанавливали при положительных значениях r , обратная - при отрицательных. Сила обнаруженного корреляционной связи оценивалась следующим образом:

- при r от 0,76 до 1,0 (от -0,76 до -1,0) - как сильная;
- при r от 0,51 до 0,75 (от -0,51 до -0,75) - как средняя;
- при r от 0,26 до 0,5 (от -0,26 до -0,5) - как умеренная;

Монофакторный анализ и проводился с помощью метода ANOVA.

Связь между низким МПК и ХОБЛ исследовалась с использованием множественного логистического анализа. Модель включала остеопению/остеопороз как зависимую переменную, а другие показатели как ковариаты (независимые переменные).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Особенности состояния минеральной плотности кости у жителей разных географических высот

В данном исследовании проведено комплексное углубленное 358 человек, в возрасте от 50 до 80 лет (на протяжении 2015–2020 гг.) у жителей, проживающих на разных географических высотах Кыргызской Республики. Участники исследования были распределены по местности проживания и по наличию хронической обструктивной болезни легких (I–III стадии по GOLD). Обследуемые группы были сопоставимы по возрасту и полу. Согласно разработанному дизайну исследования первую группу низкогогорья (НГ) составили 150 жителей (город Бишкек, Чуйская долина, 780 м н.у.м.), из них 80 здоровые лица (соотношение мужчин и женщин: 42/38) и 70 пациентов ХОБЛ (соотношение мужчин и женщин 29/41).

Вторую группу среднегорья (СГ) составили 150 жителей (Нарынская область, 1500–2500 м н.у.м.), из них 80 здоровых респондентов (мужчины и женщины: 45/35) и 70 пациентов ХОБЛ (мужчины/женщины: 25/45).

И третью группу высокогорья (ВГ) составили 58 работников высокогорного рудника, (на высоте 3800–4500 м н.у.м., Иссык-кульская область), из них 42 здоровые лица (соотношение мужчин и женщин: 31/11), и 16 работников с диагнозом ХОБЛ (соотношение мужчин и женщин: 12/4).

Таблица 3.1.1 - Общая клиническая характеристика у обследованного контингента, проживающих на разных географических высотах

Всего (n=358)	НГ Здоровые (n= 80)	НГ ХОБЛ (n=70)	СГ Здоровые (n=80)	СГ ХОБЛ (70)	ВГ Работн. (n= 42)	ВГ ХОБЛ (n=16)
Возраст средний, г.	56,45 ± 9,67	58,94 ± 11,91	56,82 ± 9,93	57,40 ± 10,80	50,52 ± 7,12	50,71 ± 8,54

Мужчины	42 (52,5)	29 (41,43)	45 (56,2)	25 (35,71)	31 (73,81)	12 (75)
Женщины	38 (47,5)	41 (58,57)	35 (43,75)	45 (64,29)	11 (26,19)	4 (25)
Индекс массы тела (кг/м ²)	27,82 ±5,05	26,57 ±5,59	27,61 ±5,74	26,95 ±5,83	28,38 ±3,96	28,15 ±2,85
СПК (мг.сутки)	596±128,48	568,1 ±146,97	529,4 ±149,09	509,6 ±108,91	639,3 ±110,92	627 ±46,9
Семейный анамнез	1,0±0,9	3,0±1,7	2,0±1,1	5,0±4,2	1,5±2,0	1,2±1,0
Перенесенные переломы	11,0±3,1	12,0±3,2	11,0±3,1	18,1±4,5	4,7±2,3	4,7±2,3
Курение %	19,1±4,5	44,2±5,4	15,5±5,2	42,5±4,9	35,84 ±5,4	18,0±5,4
Употребление алкоголя	11,6±4,5	19,0±3,9	9,7±3,5	10,5±3,3	21,0±4,1	5,6±4,5
Частые падения	6,0±2,4	22,0±4,1	9,7±5,2	19,8±4,3	0,0±0,0	0,0±0,0
Снижен. роста (3см и более)	10,0±4,0	13,0±3,4	8,4±4,6	18,6±5,0	4,4±7,5	2,4 ±3,2
Гиподинамия	48,0±5,0	29,1±4,9	46,0±5,0	29,1±4,9	16,2±7,9	8,1 ±4,6
Низкая инсоляция	25,8±2,5	44,0±5,0	10,2±2,5	31,0±4,9	9,2±3,6	4,2 ±2,5
Приём ГКС	19,0±3,9	4,0±2,0	15,1±3,9	9,7±3,5	0,0±0,0	0,0 ±0,0
Сопутствующие заболевания	7,0±2,6	93,0±2,6	14,0±3,7	86,0±3,7	0,0±0,0	6,0 ±3,7
Норма	47,5 ±4,4	41,43±4,4	33,75±3,6	25,71±4,7	33,3±4,9	31,2±6,4
Остеопения	41,25±4,7	42,86±5,4	47,5±4,9	60,0±5,8	59,5±5,5	56,2±6,2

Остеопороз	11,25±2,6	15,9±4,7	18,4±5,0	10,5±5,3	7,14±4,7	12,5±3,6
Абсолютный риск ОО	9,0±4,3	21,4±5,6	16,2±7,1	30,2±10,5	5,6±5,4	3,4±2,5
Риск ПШБ	3,2±1,1	8,7 ± 6,4	4,3±3,2	9,8 ± 8,6	4,4 ± 3,2	2,3±1,3

Примечание: Значения представлены в виде чисел или средних $\pm$ стандартное отклонение; СПК – суточное потребление кальция; ООП- основные остеопоротические переломы; ПШБ – перелом шейки бедра.

Мы выявили, что у жителей, низкогогорья среднее значение Т-критерия варьировало от - 0,63 до - 2,10 SD и в среднем составлял - 0,95 $\pm$ 1,87 SD, что соответствовало нижней границе нормы. У жителей, проживающих среднегорья среднее значение Т-критерия составляло - 1,91 $\pm$ 0,76 SD, что соответствовало «остеопении» (варьировало от -1,22 до -3,18 SD). У высокогорцев среднее значение Т-критерия варьировало от -1,22 до -2,29 SD и в среднем составило -1,48 $\pm$ 0,12 SD, что также соответствовало нижней границе нормы. Значения были достоверно различны в группах сравнения ($p=0,001$).

Таблица 3.1.2 - Показатели состояния МПК (данные о значениях Т-критерия) обследованных групп

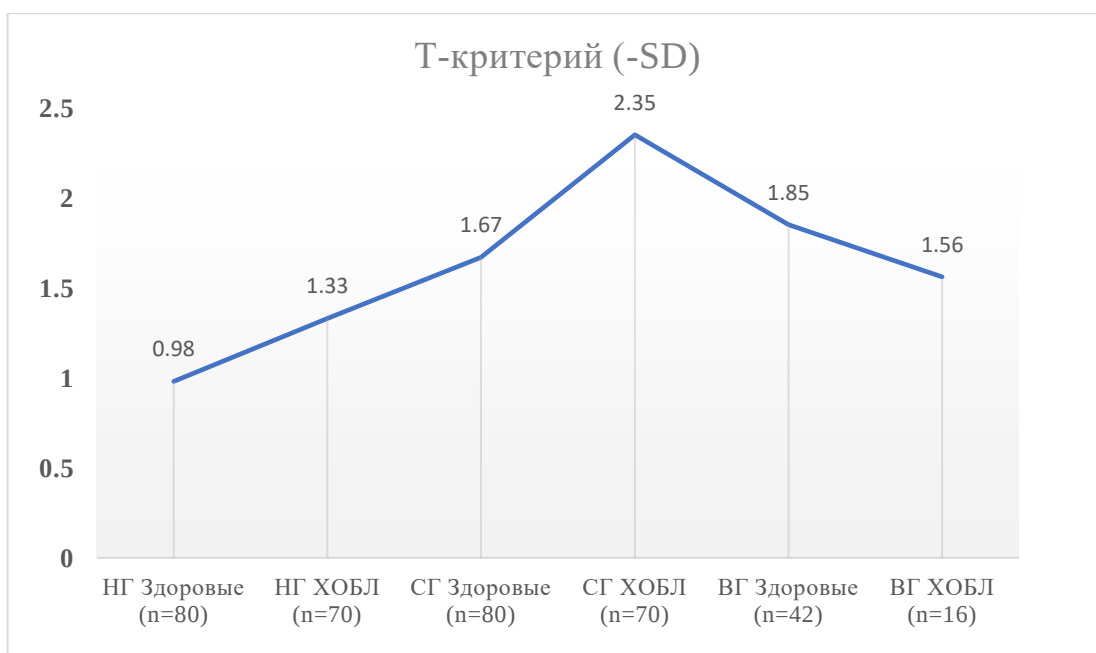
Показатели МПК (n=358)	НГ Здоровые (n=80)	НГ ХОБЛ (n=70)	СГ Здоровые (n =80)	СГ ХОБЛ (n=70)	ВГ Работники (n=42)	ВГ ХОБЛ (n=16)	P
Т-score (среднее)	- 0,70 $\pm$ 0,78	-1,67 $\pm$ 0,83	-1,65 $\pm$ 0,79	-1,90 $\pm$ 0,96	-1,82 $\pm$ 0,1	-1,59 $\pm$ 1,52	$p > 0,05$
Норма частота % (абс.)	- 1,70 $\pm$ 0,68 47,5 (38)	- 1,41 $\pm$ 0,709 41,43 (29)	- 0,89 $\pm$ 0,574 33,75 (27)	-0,85 $\pm$ 0,83 25,71 (18)	-1,50 $\pm$ 0,77 33,3 (14)	- 1,54 $\pm$ 0,95 31,25 (5)	$p < 0,05$

Остеопения частота, (%) абс.	-1,47 ±0,660 41,25(33)	-1,92 ±0,678 42,86 (30)	-2,02 ±0,675 47,5 (38)	-2,05 ±0,606 60 (42)	-1,18 ±0,882 59,52 (25)	- 2,01 ±1,469 56,25 (9)	p=0,001
Остеопороз частота, (%) абс.	- 2,03 ±0,504 11,25 (9)	-2,74 ±0,709 11,4(8)	-2,06 ±0,805 12,5(10)	-2,97 ±1,069 10 (7)	-2,01 ±0,119 7,14(3)	- 2,05 ±1,528 12,5(2)	p >0,05
Тяжелый остеопороз частота (%), абс.	0,0±0,0	-3,25 ±0,675 4,29 (3)	0,0±0,0 15 6,25(5)	-3,95 ±0,788 4,29 (3)	0,0±0,0	0,0±0,0	p <0,05

Примечание: Значения представлены как среднее ± стандартное отклонение и среднее (95% ДИ).

У обследованных пациентов ХОБЛ низкогорья показатель Т-критерия в среднем составило $-2,03 \pm 0,12$ SD (нижняя граница норма), что было достоверно ниже здоровых жителей г. Бишкека $-0,98 \pm 0,25$ SD ($p=0,001$). У жителей среднегорья ХОБЛ значение Т-критерия в среднем составляло $-2,35 \pm 0,24$ SD («остеопения»), что было достоверно меньше показателя здоровых жителей Нарынской области $-1,67 \pm 0,77$ SD ($p=0,02$). У пациентов ХОБЛ высокогорья показатель Т-критерия было $-1,56 \pm 0,57$ SD, у здоровых горцев $-1,85 \pm 0,11$ SD (нижняя граница нормы).

Рисунок 3.1.1 – средние показатели Т-критерия у обследуемого контингента (n=358)

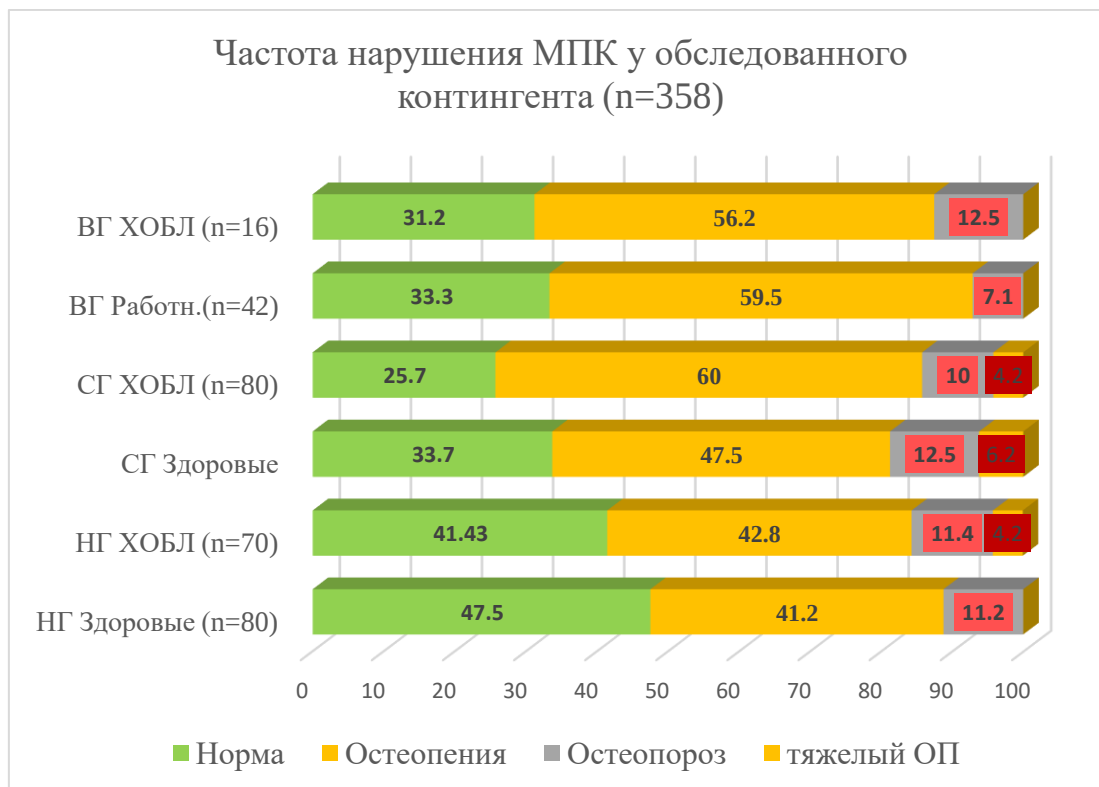


Частота остеопении документирована достоверно чаще ($p=0,001$) у жителей среднегорья 47,5% ($n=38$) и высокогорья 59,52% ($n=25$) в сравнении с проживающими в условиях низкогорья 41,25% ($n=33$). Полученные результаты позволяют предположить, что длительное пребывание в условиях гипоксии связано со снижением маркеров костеобразования и костной резорбции, что отражает более низкий обмен костной ткани в условиях высокогорья [29; с.153; 30; с.174].

У больных ХОБЛ, проживающих в условиях средне и высокогорья, были документированы наиболее выраженные изменения МПК среди обследованного контингента. Остеопения была выявлена у 60 % ($n=42$) и остеопороз у 11,43% ($n=8$), из них тяжелый остеопороз 4,29 % ($n=3$) в группе среднегорья. В группе высокогорья ХОБЛ остеопения выявлена у 56,25 % ($n=9$) и остеопороз у 12,5 ($n=2$). У пациентов ХОБЛ низкогорья остеопения была диагностирована в 42,86% ($n=30$), остеопороз в 11,43% ($n=8$), из них тяжелый ОП - 4,29 % ($n=3$). Нормальные показатели были зарегистрированы чаще среди пациентов низкогорья 41,43 % ($n=29$), у жителей Нарынской области 25,71% ($n=18$), в группе высокогорцев 31,25% ($n=5$). В группе

здоровых респондентов документировано в условиях низкогорья до 47,5 % (n=38), среднегорье 33,75%(n=27), и среди горцев 33,33%(n=14).

Рисунок 3.1.2 - Частота изменения МПК у обследованного контингента



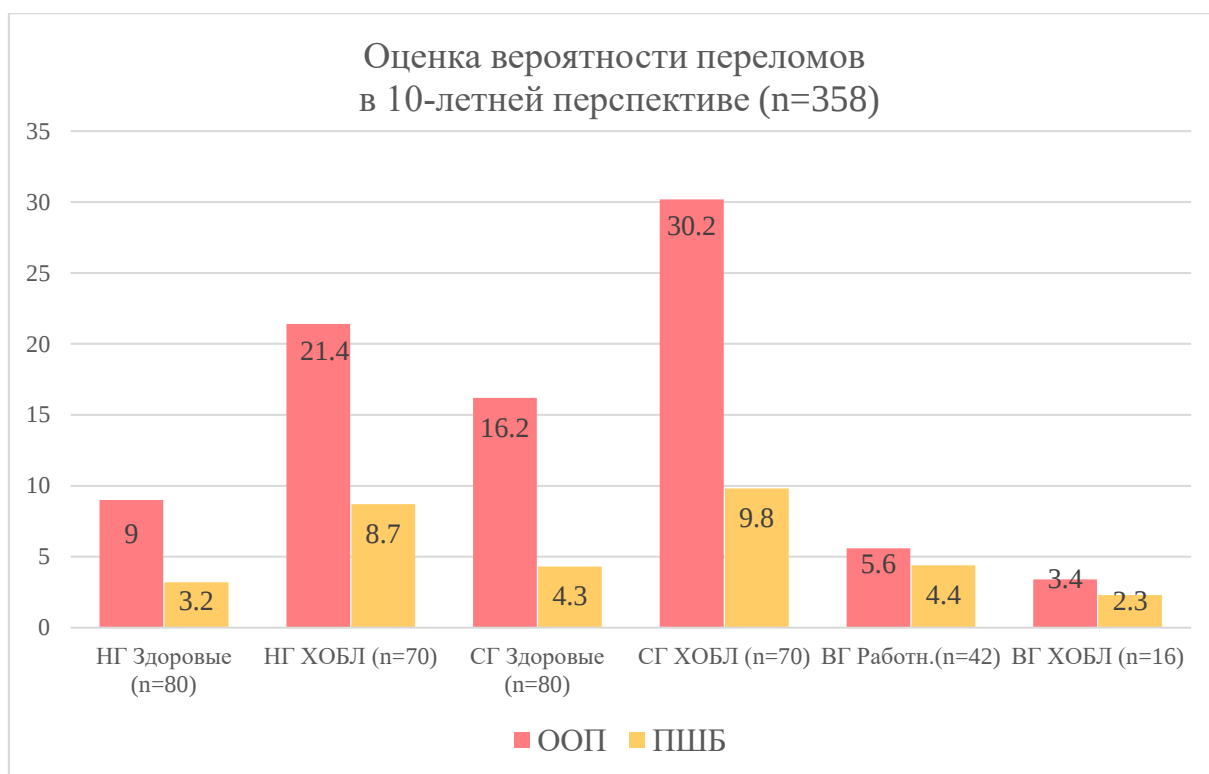
Нарушения МПК у пациентов с ХОБЛ I ст. были документированы в 81,5% случаев в группе низкогорья и в группе СГ -71,4%. Нарушения МПК у пациентов с ХОБЛ II ст. были документированы в 90,2% случаев в группе НГ, что было достоверно чаще в сравнении с показателем группы СГ 75,7% ($p < 0,05$). У пациентов с ХОБЛ III ст. нарушения МПК были документированы в 87,8% случаев в группе НГ, что было достоверно чаще в сравнении с показателем группы СГ (58,0%, $p < 0,05$).

Остеопороз у пациентов с ХОБЛ III ст., проживающих в условиях среднегорья, был диагностирован в 2,5 раза достоверно чаще ($p < 0,05$), в сравнении с обследованными из г. Бишкек (62,5% и 25,0%, соответственно). Наибольшая частота остеопении у пациентов подгруппы низкогорья (48,1%) документирована при I ст. ХОБЛ, в группе среднегорье – при II ст. ХОБЛ

(43,2%). Обращает внимание резкое достоверное нарастание частоты остеопороза у пациентов Нарынской области с 35,7% при переходе ХОБЛ I-й стадии до 62,5% на III-ю стадию лёгочной патологии. При этом в подгруппе жителей г. Бишкек отмечалась обратная тенденция – снижение данного показателя с 33,3% при I-й стадии до 25,0% при II-й стадии ХОБЛ.

Учитывая, что уровень кислорода в костной ткани составляет 6,6-8,5%, воздействие низких концентраций кислорода может влиять на костно-клеточный гомеостаз [26; с.107; 26; с. 108; 109; с.210] , что особенно характерно для больных ХОБЛ и жителей высокогорья, чем и можно объяснить полученные нами данные, которые также согласуются с работами других авторов. В когорте среди пациентов с ХОБЛ остеопороз был зарегистрирован в 61% случаев, остеопения – в 33% случаев, что было достоверно выше в сравнении с контрольной группой – в 20% и 58% случаев соответственно [78; с.68-69], результаты метаанализа с участием 3815 пациентов с ХОБЛ продемонстрировали наличие остеопороза в 14-66% случаев, а остеопении – в 18-65% случаев [33; с. 315; 65; с. 504].

Рисунок 3.1.3 – Оценка вероятности ООП в 10-летней перспективе у обследованного контингента (n=358)



В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании остеопороза с участием 677 пациентов с остеопорозом в возрасте от 28 до 88 лет уровень смертности среди больных с одним или несколькими переломами был в 4,4 раза выше, чем у обследуемых без переломов [75 с. 1258; 135; с. 608]. При изучении факторов риска перелома шейки бедра у 124 пожилых людей (60 лет и старше) [105 с. 270] выявили, что возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), МПК, длина бедра и средняя окружность бедра были факторами, влияющими на перелом шейки бедра у обследуемых ($p < 0,05$) [104; с. 1160; 106 с. 1858].

При расчете вероятности развития остеопоротических переломов среди жителей разных высот в 10-летней перспективе, основной ООП был высокий в группе пациентов ХОБЛ. У жителей в условиях среднегорья достигал до $30,2 \pm 10,5 \%$, в низкогорье до $21,4 \pm 5,6 \%$, показатели были статистически различны по сравнению со здоровой популяцией и жителями высокогорья ХОБЛ $5,6 \pm 5,4 \%$ и $3,4 \pm 2,5 \%$, соответственно.

Риск перелома шейки бедра был документирован у пациентов ХОБЛ Нарынской области у $9,8 \pm 8,6 \%$, среди пациентов г. Бишкек у $8,7 \pm 6,4 \%$

случаев, что было достоверно больше ($p < 0,05$) показателей здоровой популяции Нарынской области $4,3 \pm 3,2\%$ и г. Бишкек $3,2 \pm 1,1\%$.

Результаты опросника FRAX у обследованного контингента свидетельствовали о достоверности различия ($p < 0,05$) в частоте риска 10-летнего перелома между больными ХОБЛ 30,2 %, и здоровыми жителями, проживающими в условиях среднегорья 16,2 %. Среди пациентов ХОБЛ в условиях низкогогорья у 21,4 % и в здоровой популяции жителями г. Бишкек у 9,0 %. Риск перелома шейки бедра был документирован только в 3,2% случаев у здоровых жителей низкогогорья и у пациентов ХОБЛ - 8,7 %, что было достоверно ниже ($p < 0,05$) чем у показателей в условиях среднегорья ХОБЛ у 9,8 % и у здоровых жителей (Нарынской области) у 4,3 %. Распространенность ХОБЛ, согласно данным [70; с. 162.] была достоверно ниже у участников, живущих на большой высоте (8,5%), по сравнению с жителями низкогогорья (9,9%). Факторы риска ХОБЛ встречались значительно реже на большой высоте.

3.2. Сравнительный анализ факторов риска остеопороза у обследованных пациентов, проживающих на разных высотах

На следующем этапе нашего исследования мы изучили влияние возможных факторов на развитие остеопении / остеопороза при помощи простого логистического анализа (таблица 3.2.1).

Высокая и постоянно растущая распространенность остеопороза, развитие переломов и снижение трудоспособности определяют актуальность данного заболевания. Выявление факторов риска остеопороза позволит как можно раньше оказать медицинскую помощь пациенту [34 с. 845].

К таким предикторам были отнесены возраст, пол, ИМТ проживание в условиях высокогорья, факт курения, злоупотребление алкоголем, наличие ХОБЛ, наличие ревматологических заболеваний, переломов в анамнезе, отягощенной наследственности относительно изучаемой патологии, прием стероидных препаратов, гипоинсоляция, показатель суточного потребления кальция.

Таблица 3.2.1 - Оценка вклада каждого из предикторов в развитие нарушения МПК (остеопения или остеопороз) у исследуемого контингента (n=358)

Предиктор	Достоверность		
	ОШ	ДИ	P
Возраст	1,032	1,01-1,054	0,003
Пол	1,0	0,648-1,543	0,999
ИМТ	0,973	0,935-1,013	0,185
Курение	1,135	0,729-1,766	0,576
Алкоголь	1,002	0,553-1,817	0,995
ХОБЛ	3,25	2,065-5,113	0,000
Высота проживания	2,887	1,815-4,592	0,000
Ревматологические заболевания	3,852	1,759-8,439	0,001
Наследственность	0,989	0,424-2,306	0,979
Переломы в анамнезе	3,888	1,908-7,920	0,000
Прием стероидных препаратов	3,976	1,509-10,477	0,005
Гиподинамия	1,031	0,651-1,632	0,898
Гипоинсоляция	0,611	0,375-0,995	0,048
СПК	0,997	0,996-0,999	0,001

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный индекс; p – достоверность различий (критерий Фишера).

У пациентов группы низкогогорья достоверно чаще ($p < 0,05$), в сравнении с показателями группы средне и высокогорья были выявлены такие предикторы нарушения МПК как гиподинамия 46,0 % и 29,1 %, соответственно), и гипоинсоляция 41,0 % и 5,8 %, соответственно ($p=0,001$).

Во всем мире ежегодно происходит около 9 млн переломов в результате остеопороза. Одна из трех женщин и каждый пятый мужчина старше 50 лет страдают от остеопоротического перелома. Районы мира с меньшим количеством витамина D из-за недостатка солнечного света, чем регионы, расположенные ближе к экватору, имеют более высокий уровень переломов по сравнению с людьми, живущими в более низких широтах [124].

Как представлено в таблице 3.2.1 была установлена достоверность следующих предикторов в развитии остеопении/остеопороза: возраст (ОШ 1,032, ДИ 1,01-1,054, $p=0,003$), проживание в условиях высокогорья (ОШ 2,887 ДИ 1,815-146592, $p=0,000$) наличие ХОБЛ (ОШ 3,25, ДИ 2,065-5,113, $p=0,000$), ревматологических заболеваний (ОШ 3,852, ДИ 1,759-8,439, $p=0,001$), переломы в анамнезе (ОШ 3,888, ДИ 1,908-7,920, $p=0,000$), прием стероидных препаратов (ОШ 3,976, ДИ 1,509-10,477, $p=0,005$), гипоинсоляция (ОШ 0,611, ДИ 0,375-0,995, $p=0,048$), суточное потребление кальция (ОШ 0,997, ДИ 0,966-0,999, $p=0,001$).

В таблице 3.2.2 представлены результаты сравнительного анализа частоты факторов риска развития нарушения МПК у пациентов групп исследования. У пациентов низкогорья были документированы достоверно реже, в сравнении с показателями группы 2, такие факторы риска развития нарушения МПК, как гиподинамия 15,8 % и 47,0 % ($p=0,001$) и гипоинсоляция 3,2% и 42,5% ($p=0,001$).

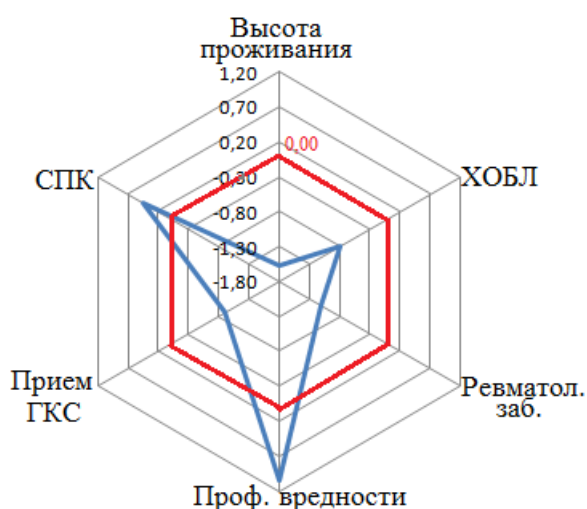
Таблица 3.2.2 - Частота предикторов нарушения МПК у исследуемого контингента (n=358)

Факторы риска	Низкогорье (n=150)		Среднегорье (n=150)		Высокогорье (n=58)		P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Ревматологические заболевания	28	17,7	27	13,5	3	5,7	0,30

Наследственность	14	8,9	11	5,5	2	3,4	0,29
Переломы в анамнезе	32	20,3	35	17,5	11	18,9	0,59
Прием стероидов	14	8,9	23	11,5	4	6,9	0,49
Гиподинамия	25	15,8	94	47,0	9	15,5	0,001
Гипоинсоляция	5	3,2	85	42,5	5	8,6	0,001

Примечание: р – достоверность различий между группами сравнения рассчитана при помощи t-критерия Стьюдента.

Рисунок 3.1 – Значимость факторов снижения МПК у обследованного контингента



Для определения взаимосвязи МПК с исследуемыми факторами риска с учетом высот проживания был проведен многофакторный логистический анализ. В модель были включены показатели, представленные в рисунке 3.1.

Обращает внимание, что показатели суточного потребления кальция были снижены во всех исследуемых группах (от рекомендованной суточной нормы для взрослого человека от 800 -1200 мг в сутки). Поэтому нами было проанализированы данные в здоровой популяции, проживающих в разных

географических местностях, в зависимости от пола, возраста и состояния МПК. Наибольшие показатели были у работников высокогорного предприятия, от 635 до 967 мг в сутки, вероятнее это связано со сбалансированным питанием у сотрудников во время нахождения вахтовым методом на руднике ($p=0,002$). У здоровых жителей Нарынской области этот показатель составил в среднем $530,50 \pm 14,0$ мг в сутки, в группе жителей равнины (города Бишкек) средний показатель составил $597 \pm 12,8$ мг в сутки.

Таблица 3.2.3 - Показатели СПК (мг/сутки) в здоровой популяции среди жителей разных высот ($n=202$)

Показатели СПК	Низкогорье Здоровые	Среднегорье Здоровые	Высокогорье Работники	$M \pm tm$
оба пола	$n = 80$	$n = 80$	$n = 42$	
средн. макс. мин.	$596 \pm 12,8$ 967 283	$529,4 \pm 14,0$ 912 352	$639 \pm 11,8$ 967 403	$p < 0,05$
мужчины	$n = 42$	$n = 45$	$n = 31$	$p < 0,05$
средн. макс. мин.	$509 \pm 70,4$ 967 288	$640 \pm 26,2$ 859 356	$493 \pm 70,8$ 867 401	
Женщины	$n = 38$	$n = 35$	$n = 11$	$p < 0,05$
средн. макс. мин.	$538 \pm 41,3$ 935 308	$638 \pm 36,9$ 912 352	$627 \pm 46,9$ 952 475	
Норма	$n = 38$	$n = 27$	$n = 14$	
средн. макс. мин.	$521 \pm 91,8$ 967 303	$655 \pm 29,6$ 912 352	$529 \pm 14,0$ 968 476	$p < 0,05$
Остеопения	$n = 33$	$n = 41$	$n = 25$	
средн. макс. мин.	$532 \pm 51,8$ 967 238	$509,6 \pm 10,9$ 863 356	$493 \pm 70,8$ 967 283	$p < 0,05$
Остеопороз	$n = 9$	$n = 12$	$n = 3$	
средн.	$529 \pm 52,8$	$596 \pm 12,4$	$627 \pm 46,9$	$p < 0,05$

макс. мин.	781 411	794 356	867 352	
45–60 лет	n=50	N=55	n=40	
средн. макс. мин.	536 ± 48,9 905 289	652 ± 22,3 912 468	632 ± 11,4 969 501	p < 0,05
60 и старше	n=13	n=5	n=2	
средн. макс. Мин	560 ± 85,4 821 337	571 ± 187,4 794 356	651 ± 126,2 875 397	p < 0,05

Таблица 3.2.4 - Взаимосвязь между нарушениями МПК (остеопения или остеопороз) и возможными факторами риска. Простой (одновариантный) логистический анализ

Показатель	ОШ (95%-ДИ)	P
Возраст	1,032 (1,01-1,054)	0,003
Пол	1,0 (0,648-1,543)	0,999
ИМТ	0,973 (0,935-1,013)	0,185
Курение	1,135 (0,729-1,766)	0,576
Алкоголь	1,002 (0,553-1,817)	0,995
ХОБЛ	3,25 (2,065-5,113)	0,000
Высокогорье	2,887 (1,815-4,592)	0,000
Ревматол.заболевания	3,852 (1,759-8,439)	0,001
Наследственность	0,989 (0,424-2,306)	0,979
Переломы в анамнезе	3,888 (1,908-7,920)	0,000
Прием стероидов	3,976 (1,509-10,477)	0,005
Гиподинамия	1,031 (0,651-1,632)	0,898
Гипоинсоляция	0,611 (0,375-0,995)	0,048
СПК	0,997 (0,996-0,999)	0,001

При простом логистическом анализе выявлены статистически значимая взаимосвязь остеопении/остеопороза с возрастом, наличием ХОБЛ, ревматологических заболеваний, переломов в анамнезе, приемом стероидных препаратов, гипоинсоляцией, а также с суточным потреблением кальция (таблица 3.2.4). Эти восемь показателей были отобраны для следующего этапа – множественного логистического анализа. Было показано, что 6 из них являются независимыми предикторами остеопении/остеопороза (см. табл.5), включая наличие ХОБЛ (ОШ 2,40; 95%ДИ 1,45–3,97) и проживание на высокогорье (ОШ 2,85; 95%ДИ 1,73–4,69). Другими независимыми предикторами нарушений МПК были возраст, переломы в анамнезе, прием стероидов и потребление кальция, причем потребление кальция было защитным фактором, то есть уменьшало вероятность остеопении или остеопороза.

Таблица 3.2.5 - Независимые факторы риска нарушениями МПК (остеопения или остеопороз) по данным множественного логистического анализа

Показатель	ОШ (95%-ДИ)	Р
Возраст	1,04 (1,01-1,06)	0,003
ХОБЛ	2,40 (1,45-3,97)	0,001
Высокогорье	2,85 (1,73-4,69)	<0,001
Переломы в анамнезе	2,60 (1,22-5,52)	0,013
Прием стероидов	3,41 (1,22-9,55)	0,02
СПК	0,997 (0,996-0,999)	0,032
$R^2 = 0,26$		

Была разработана прогностическая модель для определения вероятности снижения МПК в зависимости от Т-критерия, СПК, высоты проживания

методом бинарной логистической регрессии. Число наблюдений составило 358. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = 2,097 - 1,430X_{\text{Т-критерий}} - 0,005X_{\text{СПК}} + 1,210X_{\text{Высокогорье}}$$

где P – вероятность снижения МПК, $X_{\text{Т-критерий}}$ – Т-критерий, $X_{\text{СПК}}$ – СПК, $X_{\text{Высокогорье}}$ – Высота проживания (0 – Низкогорье, 1 – Высокогорье).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 69,5% наблюдаемой дисперсии анализа МПК.

Таблица 3.2.6 – Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления снижения МПК

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
Т-критерий	0,246; 0,188 – 0,323	< 0,001	0,239; 0,179 – 0,320	< 0,001
СПК	0,997; 0,995 – 0,998	< 0,001	0,995; 0,993 – 0,998	0,001
Высота проживания	4,013; 2,408 – 6,686	< 0,001	3,354; 1,542 – 7,294	0,002

При увеличении Т-критерия на 1 шансы снижения МПК уменьшались в 4,180 раза. При увеличении СПК на 1 шансы снижения МПК уменьшались в 1,005 раза. При оценке группы шансы снижения МПК увеличивались при проживании в высокогорных районах в 3,354 раза.

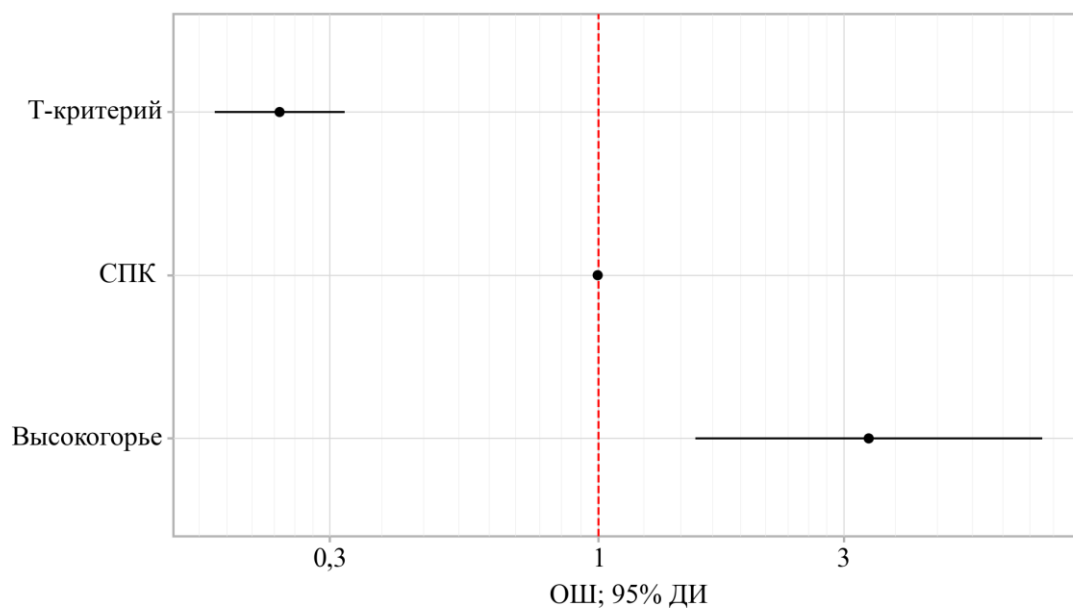


Рисунок 3.2 – Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов снижения МПК

При оценке зависимости вероятности снижения МПК от значения логистической функции Р с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая.

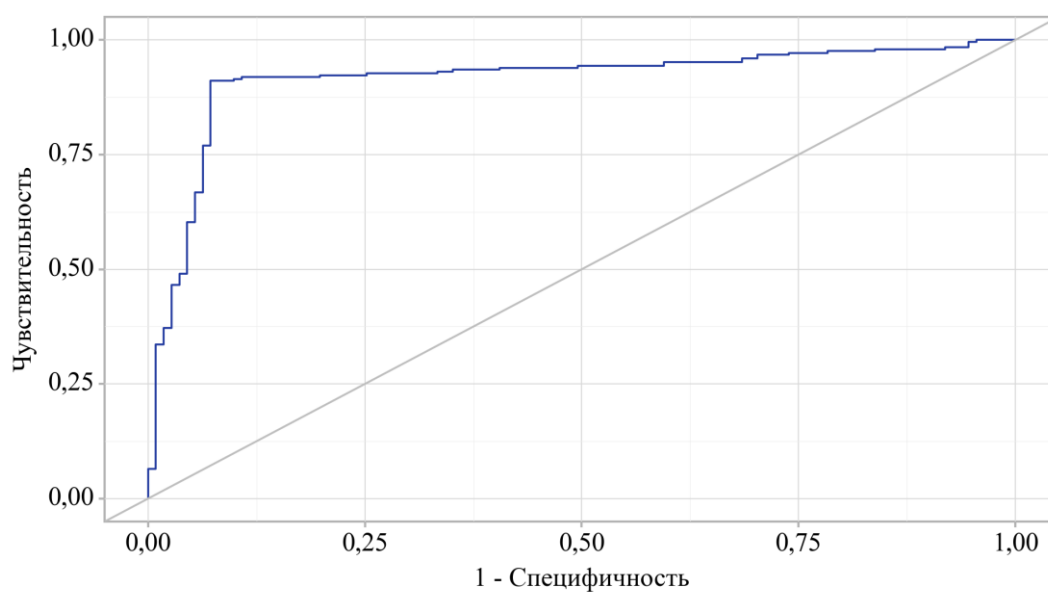


Рисунок 3.3 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности снижения МПК от значения логистической функции Р

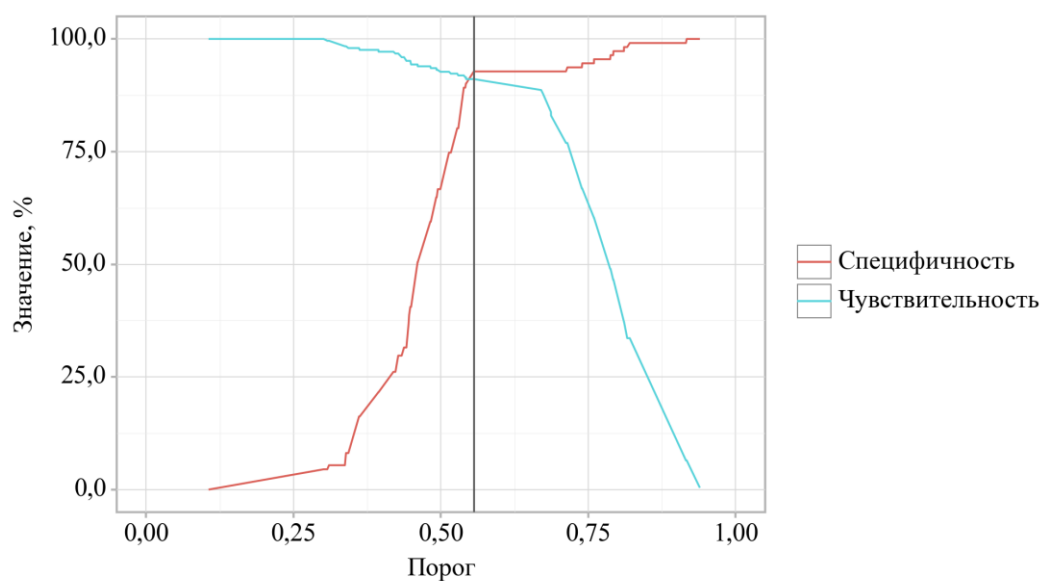


Рисунок 3.4 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции Р

Таблица 3.2.6 – Пороговые значения логистической функции Р

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
0,760	60,3	95,5	93,1	70,6
0,760	60,3	94,6	91,8	70,5
0,740	66,8	94,6	92,5	74,0
0,739	66,8	93,7	91,4	73,8
0,715	76,9	93,7	92,4	80,2
0,712	76,9	92,8	91,4	80,1
0,687	83,0	92,8	92,0	84,5
0,687	83,8	92,8	92,1	85,1
0,673	87,9	92,8	92,4	88,4
0,670	88,7	92,8	92,5	89,1
0,556	91,1	92,8	92,7	91,2
0,543	91,1	90,1	90,2	91,0

0,543	91,5	90,1	90,2	91,4
0,541	91,5	89,2	89,4	91,3
0,539	91,9	89,2	89,5	91,7
0,530	91,9	80,2	82,3	90,8
0,528	92,3	80,2	82,3	91,2
0,517	92,3	74,8	78,5	90,7
0,514	92,7	74,8	78,6	91,1
0,499	92,7	66,7	73,6	90,1
0,495	93,1	66,7	73,6	90,6
0,493	93,1	64,9	72,6	90,4
0,492	93,5	64,9	72,7	90,9
0,483	93,5	59,5	69,8	90,2
0,482	93,9	59,5	69,9	90,7
0,461	93,9	50,5	65,5	89,3
0,460	94,3	50,5	65,6	89,9

Площадь под ROC-кривой составила $0,915 \pm 0,014$ с 95% ДИ: 0,886–0,943 (таблица 3.2.6). Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение логистической функции Р в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,556. снижение МПК прогнозировалось при значении логистической функции Р выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 91,1% и 92,8%, соответственно.

Наиболее частой причиной вторичного остеопороза является длительное применение глюкокортикоидов – эффективного средства лечения ХОБЛ [50 с. 12-13; 25 с. 1715; 144; с. 650] установили, что самая быстрая скорость потери костной массы наблюдалась через 3-6 месяцев после лечения глюкокортикоидами и увеличивалась с повышением кумулятивной дозы [144 с.162]. Ингаляционные кортикостероиды (ИГКС) широко используются для

регулярного лечения ХОБЛ. Однако исследования, изучавшие влияние ИГКС на кости у пациентов с ХОБЛ, показали противоречивые результаты. Прием ИГКС во время обострений, согласно рекомендациям руководства GOLD, относительно лишен этих побочных эффектов, и не связан со снижением МПК у пациентов с ХОБЛ [163 с. 288; 99; с. 491]. Нами также показано, что наличие ХОБЛ и прием ГКС являются факторами снижения МПК (коэффициент В 1,45 и 0,445, соответственно).

3.3. Взаимосвязь течения ХОБЛ и нарушения МПК у жителей разных высот проживания

У обследованного контингента с ХОБЛ наибольшей частотой, как у жителей низкогорья 50 % (35 больных), так и у жителей среднегорья 48,5 % (34 больных) была диагностирована II-я стадия ХОБЛ. В обследованных группах у основной части участников показатели ОФВ₁ составили от должного индекса Тиффно от 68,18 % до 77,52 %, что соответствовало среднетяжёлой степени обструкции. У каждого третьего пациента, проживающего в условиях НГ, была выявлена I-я стадия ХОБЛ 38,57 % (27 пациентов), в группе СГ 34,29 % (24 пациентов). Третью стадию ХОБЛ имели 11,43 % (8 человек) из группы НГ, и 17,14 % (12 человек) в группе СГ. У контингента работников высокогорья наиболее часто диагностирована I -я стадия ХОБЛ 68,75 % (11 пациентов) и II -я стадия ХОБЛ 31,25 % (5 пациентов), что соответствовало лёгкой и средней степени тяжести бронхиальной обструкции.

Ряд авторов отмечают, что одним из наиболее часто встречающимся коморбидных состояний у больных ХОБЛ является остеопения [2; с.80; 51; с.2378). Низкая МПК присутствует у 58% всех пациентов с ХОБЛ и у 84% больных с очень тяжелой формой ХОБЛ [77; с.650].

Таблица 3.3.1. - Характеристика течения ХОБЛ у обследованных пациентов

(n= 156)

ФВД	НГ ХОБЛ (n= 70)	СГ ХОБЛ (n= 70)	ВГ ХОБЛ (n =16)	P
ЧДД в мин.	20,9 ± 0,3	16,7±2,8	15,4 ± 0,8	p=0,000
ПСВ	74,7 ± 1,7	51,43 ± 7,6	55,25 ± 2,3	p=0,001
SpO2	95,1 ± 0,4	93,6 ± 0,4	95,2± 1,1	
Индекс курение, почка/лет	27,5 ± 9,4	21,3 ± 8,2	18 ,1± 1,7	p>0,05
ЖЕЛ, % от должного	75,2 ± 1,8	66,4± 1,9	68,7 ±2,1	p>0,05
ФЖЕЛ, % от должного	74,1 ± 2,2	63,7± 1,8	69,1 ± 2,6	p>0,05
ОФВ ₁ % от должного	74,5 ± 2,3	63,7 ± 2,0	69,3 ±1,2	p=0,001
Индекс Тиффно	77,52 ± 0,9	68,18 ± 0,7	71,58± 0,8	p>0,05
Тяжесть ХОБЛ по GOLD				
лёгкая степень	38,57 (27)	34,29 (24)	68,75 (11)	p>0,05
средняя степень	50 (35)	48,57 (34)	31,25 (5)	p>0,05
тяжелая степень	11,43 (8)	17,14 (12)	0	p>0,05
mMRC, оценка одышки	1,2± 1,5	1,5± 1,3	1,1 ± 1,0	p>0,05
САТ-тест (оценочный тест ХОБЛ)	25,5 ± 1,7	23,7 ± 1,3	14,0 ± 4,0	p <0,05

Примечание: Значения представлены в виде чисел или средних ± стандартное отклонение; ОФВ₁ — объём форсированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких; Индекс Тиффно (ОФВ₁/ФЖЕЛ); mMRC — модифицированная оценка одышки Совета медицинских исследований; САТ — оценочный тест ХОБЛ.

У жителей среднегорья частота дыхания варьировала от 15 в мин. до 18 в мин. и в среднем составляла $16,7 \pm 2,8$ в мин., в группе высокогорья составляло $15,4 \pm 0,8$ в мин., что было достоверно меньше значения пациентов с ХОБЛ, проживающих в условиях низкогорья $20,9 \pm 0,3$ в мин., от 17 в мин. до 22 в мин. ($p=0,000$).

При сравнительном анализе показателей спирометрии было установлено, что у жителей среднегорья и высокогорья показатель ПСВ в среднем составлял $51,43 \pm 2,3$ % и 55,25 % соответственно, что было достоверно меньше значения пациентов с ХОБЛ, проживающих в условиях низкогорья $74,20 \pm 1,7$ % ($p=0,001$). Достоверности различий значений ЖЕЛ, ФЖЕЛ и ОФВ₁ в группах разных сравнения установлено не было. У пациентов ХОБЛ среди жителей низкогорья и среднегорья с наибольшей частотой была диагностирована умеренная выраженность вентиляционных нарушений (50 % и 48,5%, соответственно). Обследованные, проживающие в условиях высокогорья имели достоверно чаще легкую степень нарушений, в сравнении с показателем жителей низкогорья 68,7 % и 38,5 % ($p < 0,05$). Среднетяжелое нарушение вентиляционной функции легких было выявлено у 48,5 % в группе среднегорья и у 31,2 % – в группе высокогорья.

Таблица 3.3.2. - Стадии ХОБЛ у обследованных пациентов (n=156)

Стадии	Низкогорье (n=70)		Среднегорье (n=70)		Высокогорье (n=16)		Р
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
I	27	31,4	14	14,0	11	68,7	<0,05
II	51	59,3	74	74,0	5	31,2	>0,05
III	8	9,3	12	12,0	0	0	>0,05

Примечание: р – достоверность различий между группами сравнения рассчитана при помощи t-критерия Стьюдента.

В таблице 3.3.2 представлено распределение пациентов групп сравнения в зависимости от стадии ХОБЛ.

Среди больных обследованных групп низкогогорья и среднегорья курильщиками были 44,2 % и 42,5 % обследованных, у работников высокогорья 18% соответственно. Достоверности различий исследованных показателей в группах исследования установлено не было.

Влияние курения на развитие остеопении связано с нарушением продукции паратиреоидного гормона, витамина D [113 с. 130–131], подавлением действия эстрогенов [145; с. 385], что приводит к снижению всасывания кальция, усиленной его потере. В результате указанных процессов нарушается дифференцировка остеобластов и снижается их активность [5; с. 105; 88].

В группе низкогогорья среднее значение индекса курящего человека составляло $27,5 \pm 9,4$ «пачка/лет», в группе среднегорья $21,3 \pm 8,2$ «пачка/лет». У обследованных высокогорья обсуждаемый показатель был на уровне $18,1 \pm 1,7$ «пачка/лет». Достоверности различий данного показателя в группах исследования установлено не было.

Таблица 3.3.3. – Частота курения и индекс курящего человека у обследуемого контингента

Показатель	Низкогогорье ХОБЛ (n=70)	Среднегорье ХОБЛ (n=70)	Высокогогорье ХОБЛ (n=16)	P
Длительность, года	$12,3 \pm 3,0$	$12,7 \pm 2,8$	$17,8 \pm 7,6$	<0,05
Число обострений за последние 6 мес.	$1,24 \pm 0,21$	$1,20 \pm 0,21$	$1,20 \pm 0,21$	<0,05

В таблице 3.3.3. представлены данные об индексе курящего человека у обследуемого контингента.

Поэтому представляло научный интерес монофакторный анализ показателей спирометрии от факта курения. В группе низкогогорья ХОБЛ

средняя длительность ХОБЛ составляла $12,3 \pm 3,0$ лет, группе среднегорья ХОБЛ $12,7 \pm 2,8$ года, в группе высокогорья ХОБЛ $10,2 \pm 1,5$ лет. Зависимости значений показателей спирометрии от факта курения, как у жителей высокогорья с ХОБЛ, так и у обследованных, проживающих в условиях низко и среднегорья установлено не было. Известно, что, ключевым фактором риска развития ХОБЛ является курение сигарет [5; 65; с. 550; 162]. Для курильщиков характерна более высокая распространенность респираторных симптомов и нарушений функции легких, более высокий годовой темп снижения ОФВ₁ и более высокий уровень смертности от ХОБЛ, чем у некурящих [23; 24 с.520-521].

Число обострений ХОБЛ за последние 6 месяцев у жителей высокогорья составляло $1,24 \pm 0,21$, у пациентов подгруппы 2А – $1,20 \pm 0,21$. Базисные препараты (бронходилататоры) по лечению ХОБЛ получала лишь малая часть пациентов (менее 15%) всех пациентов.

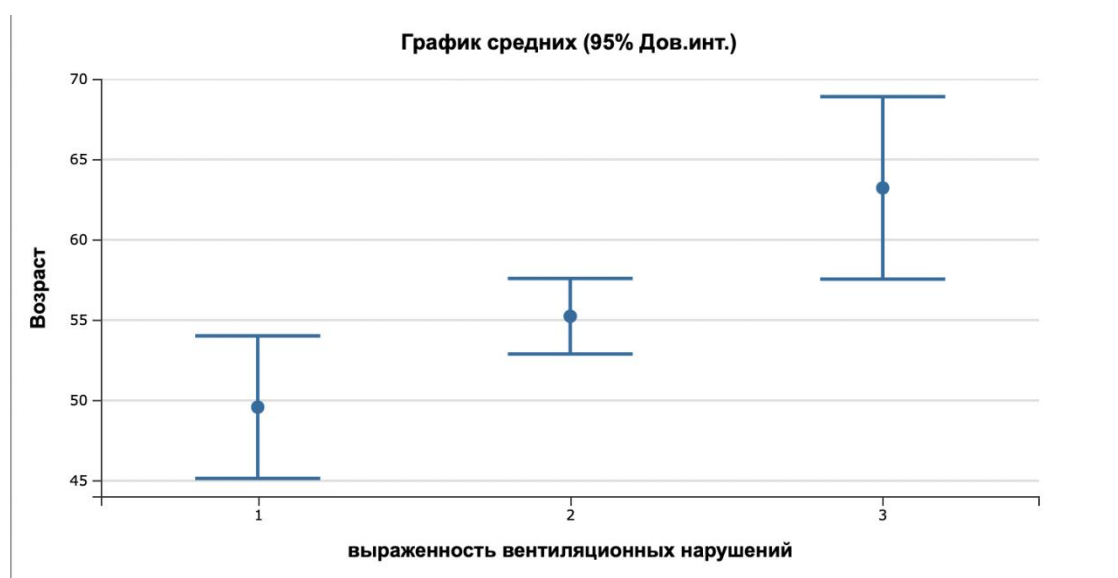
Таблица 3.3.4.- Средний возраст пациентов в зависимости от стадии ХОБЛ

Стадии	Средний возраст (М $\pm$ SD, года)
I	$49,6 \pm 11,2$
II	$55,3 \pm 8,4^*$
III	$63,3 \pm 6,8^*$

Примечание: * – значение достоверно отлично от показателя легкой степени выраженности (достоверность рассчитана при помощи критерия Фишера).

У жителей среднегорья была документирована зависимость выраженности вентиляционных нарушений от возраста: больные ХОБЛ с умеренной и среднетяжелой выраженностью вентиляционных нарушений были достоверно ($p < 0,05$) старше обследованных с легкой степенью ($55,3$ года, $63,3$ года и $49,6$ лет, соответственно). У жителей низкогорья зависимости вентиляционных нарушений от возраста установлено не было.

Рисунок 3.3.1. - Нарушение вентиляции легких от возраста пациентов



Как представлено на рисунке пациенты группы низкогогорья умеренной и тяжелой степенью ХОБЛ были достоверно ($p < 0,05$) старше обследованных с легкой степенью (55,3 года, 63,3 года и 49,6 лет, соответственно). По мере старения населения увеличивается распространенность переломов, что представляет собой серьезную проблему не только для системы здравоохранения, но и для пациентов, их семей и общества в целом [28 ; с. 5635; 152 с. 2549; 20; с. 330].

У жителей высокогорья частота дыхания была чаще $20,9 \pm 0,3$ значения пациентов с ХОБЛ, проживающих в условиях средне и высокогорья против $16,7 \pm 2,8$ и $15,4$ и $15,4 \pm 0,8$ ($p = 0,000$, критерий Манна-Уитни). Зависимости значений показателей спирометрии от факта курения, как у жителей высокогорья с ХОБЛ, так и у обследованных, проживающих в условиях низкогогорья установлено не было.

У жителей среднегорья количество баллов по САТ в среднем составлял $23,7 \pm 1,3$, что достоверно не отличалось от показателя пациентов с ХОБЛ, проживающих в условиях низкогогорья $25,5 \pm 1,7$ ($p > 0,05$). С

наибольшей частотой у пациентов ХОБЛ как в низкогорье, так и среднегорья был диагностирован риск низкий риск обострений с большим количеством симптомов «В» 59,3% и 62,0%, соответственно. Только у жителей низкогорья был документирован высокий риск обострений с большим количеством симптомов («D» 4,0%). В группе высокогорцев этот показатель имел наименьшие значения риск обострения по ХОБЛ («В» 14,5 %).

Исследовалось корреляционная взаимосвязь между показателями функции внешнего дыхания: ЧДД, SpO₂, ПСВ (Мсв), ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁ и Т-критерием, в зависимости от высоты проживания обследованных участников.

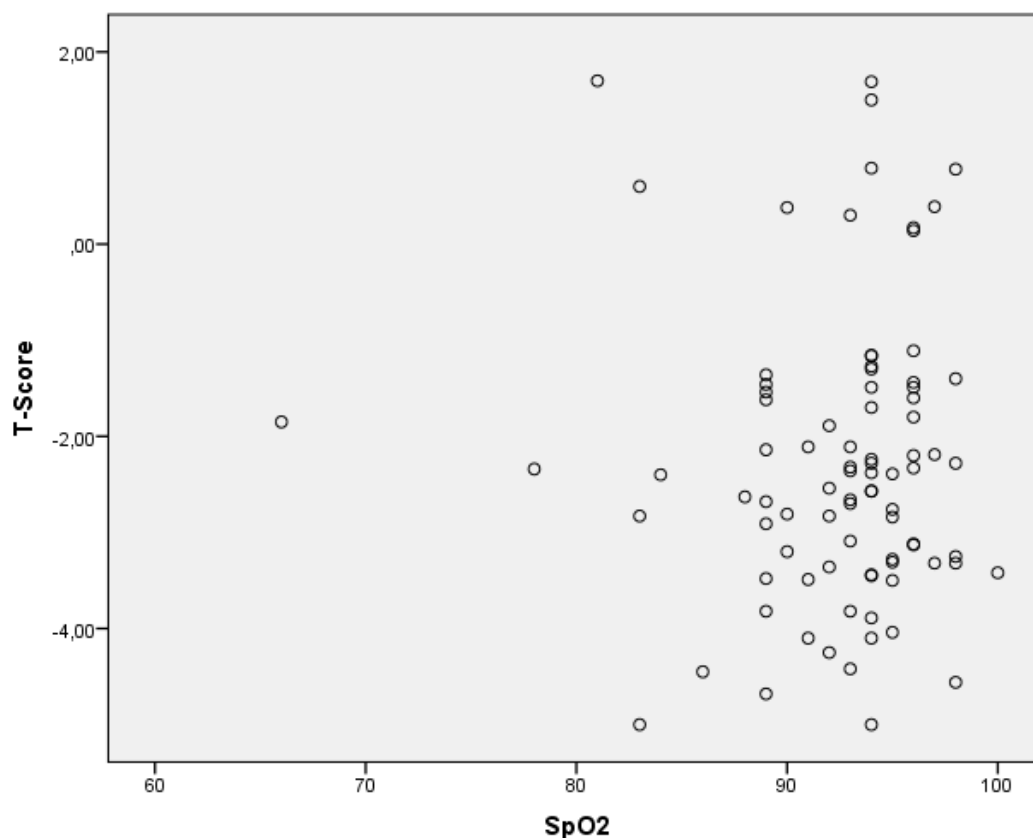


Рисунок 3.3.2 - Диаграмма рассеяния корреляционной связи между показателями функции внешнего дыхания и Т-score (критерий).

В группе пациентов ХОБЛ низкогорья корреляционная связь между значением Т-критерия и показателями ЧДД ($p=0,202$), SpO₂ ($p=0,364$), ПСВ

(Мсв) ($p=0,142$), ЖЕЛ ($p=0,075$), ФЖЕЛ ($p=0,067$), ОФВ₁ ($p=0,885$) не выявлен. В группе пациентов ХОБЛ среднегорье корреляционная связь между значением T-Score и показателями ЧДД ($p=0,319$), SpO₂ ($p=0,929$), ПСВ (Мсв) ($p=0,400$), ЖЕЛ ($p=0,349$), ФЖЕЛ ($p=0,609$), ОФВ₁ ($p=0,063$) не выявлен. В группе здоровых жителей среднегорье корреляционная связь между значением T-Score и показателями ПСВ (Мсв) ($p=0,137$), ЖЕЛ ($p=0,373$), ФЖЕЛ ($p=0,137$), ОФВ₁ ($p=0,144$) не выявлен.

В группе работников высокогорного рудника корреляционная связь между значением T-Score и показателями ЧДД ($p=0,213$), ПСВ (Мсв) ($p=0,321$), ЖЕЛ ($p=0,931$), ФЖЕЛ ($p=0,374$), ОФВ₁ ($p=0,458$) выявлена слабая положительная корреляция между значением T-Score и SpO₂ ($r=0,211$, $p=0,035$).

И на последнем этапе был проведен сравнительный анализ частоты предикторов нарушения МПК у пациентов с ХОБЛ, проживающих в разных географических условиях, результаты которого представлены в табл. 4.3.

Таблица 3.3.5. - Частота предикторов нарушения МПК у пациентов с ХОБЛ

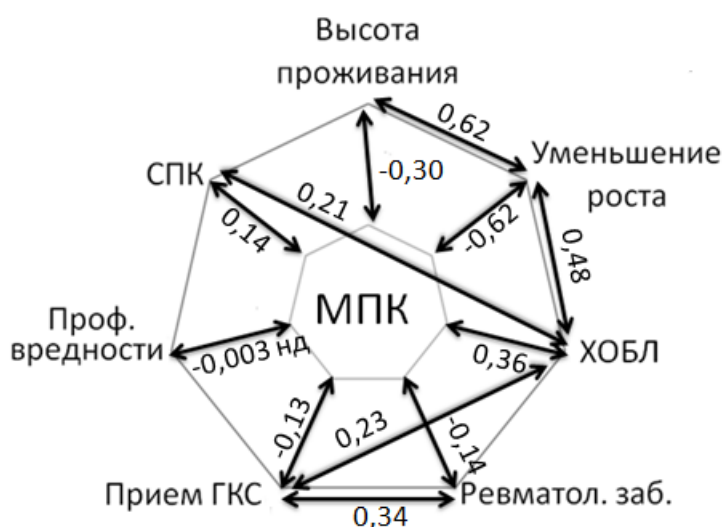
Факторы риска ОП	Низкогорье ХОБЛ (n=70)		Среднегорье ХОБЛ (n=70)		Высокогорье ХОБЛ (n=16)		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Сопутствующие заболевания	21	24,4	23	23,0	0	4,2	>0,05
Наследственность	0	0	1	1,0	0	1,2	>0,05
Переломы в анамнезе	18	20,9	26	26,0	1	4,7	>0,05
Прием глюкокортикостероидов	13	15,1	19	19,0	0	0	>0,05
Гиподинамия	46	46,0	25	29,1	3	8,1	<0,05
Гипоинсоляция	41	41,0	5	5,8	1	6,2	<0,05
Эндокринные заболевания	11	12,6	7	7,0	1	1,3	>0,05
Частые падения	17	19,8	22	22,0	0	0	>0,05

Злоупотребление алкоголем	9	10,5	19	19,0	2	6,5	>0,05
------------------------------	---	------	----	------	---	-----	-------

Примечание: р – достоверность различий между группами сравнения рассчитана при помощи Хи-квадрата.

Как представлено в таблице 3.3.5 у пациентов низкогогорья ХОБЛ достоверно чаще ($p < 0,05$), в сравнении с показателями группы среднегогорья были выявлены такие предикторы нарушения МПК, как гиподинамия (46,0% и 29,1%, соответственно), и гипоинсоляция (41,0% и 5,8%, соответственно). В группе высокогорцев высокогорья выявлялись такие поведенческие факторы как низкая физическая активность и употребление алкоголя (8,1% и 6,5%, соответственно).

Рисунок 3.3.3 - факторы нарушения МПК у пациентов ХОБЛ на основе многофакторного логистического анализа.



На следующем этапе нашего исследования с целью определения взаимосвязи низкой МПК с ХОБЛ и учета влияния исследуемых факторов риска был проведен множественный логистический анализ. В модель были включены такие показатели как, возраст, пол, ИМТ, курение, прием алкоголя, наличие ХОБЛ, ревматологические болезни, наследственность, прием ГКС, суточное потребление кальция (табл. 4.4).

Таблица 3.3.6 - Независимые факторы остеопении/остеопороза у обследованного контингента (n=156)

Показатель (предиктор)	Коэффициент В	Критерий Вальда	Р	ОШ	95%ДИ
Возраст, лет	0,041	6,567	0,01	1,04	1,01- 1,08
ИМТ, кг/м ²	-0,058	3,150	0,076	0,94	0,88-1,01
ХОБЛ	0,445	5,248	0,023	1,56	1,10-2,59
Прием ГКС	1,457	5,439	0,020	4,29	1,26-14,6
СПК, мг/сут	-0,004	9,836	0,002	0,996	0,993-0,998

Примечание: р – достоверность определена при помощи Хи-квадрата.

Согласно данным таблице наличие ХОБЛ является фактором снижения МПК (коэффициент В 1,45). Также прием ГКС является предиктором развития нарушения МПК (коэффициент В 0,445).

Возраст обследованных лиц также был ассоциирован с низкой МПК (ОШ 1,04; 1,01–1,08). Высокое суточное потребление кальция с пищей напротив, достоверно снижало риск остеопении/остеопороза (ОШ 0,996; 95% ДИ 0,993–0,998). Остальные, исследуемые в нашей работе факторы риска, включая ИМТ (ОШ 0,94; 95% ДИ 0,88–1,01), не показали своего влияния на МПК при множественном логистическом анализе.

3.4. Оценка эффективности образовательной программы обучения пациентов с остеопорозом в сочетании с ХОБЛ

На заключительном этапе нашего исследования мы провели оценку образовательной программы у 56 больных ХОБЛ с сочетанием остеопороза. Основную группу составили 30 пациентов, которые 3 раза в неделю по 30 минут посещали школу здоровья «Остеопороз», группу контроля – 26 больных без обучения. Эффективность обучения оценивалась через 6 месяцев по нескольким параметрам: выраженность симптомов ХОБЛ,

интенсивность боли, минеральная плотность костной ткани (МПК), качество жизни, число обострений за период наблюдения.



Через 6 месяцев у пациентов после обучения (основная группа) было констатировано достоверное увеличение значения ОФВ1 с $73,4 \pm 4,1\%$ до $82,7 \pm 6,1\%$, и соотношения ОФВ1/ФЖЕЛ (индекс Тиффно) с $66,5 \pm 6,5\%$ до $85,2 \pm 2,5\%$ от должных величин ($p < 0,05$), когда в контроле отмечалась отрицательная динамика обсуждаемых показателей, что представлено на рисунке 3.4.1.

Рисунок 3.4.1.- Показатели ФВД у обследованных до и после обучения

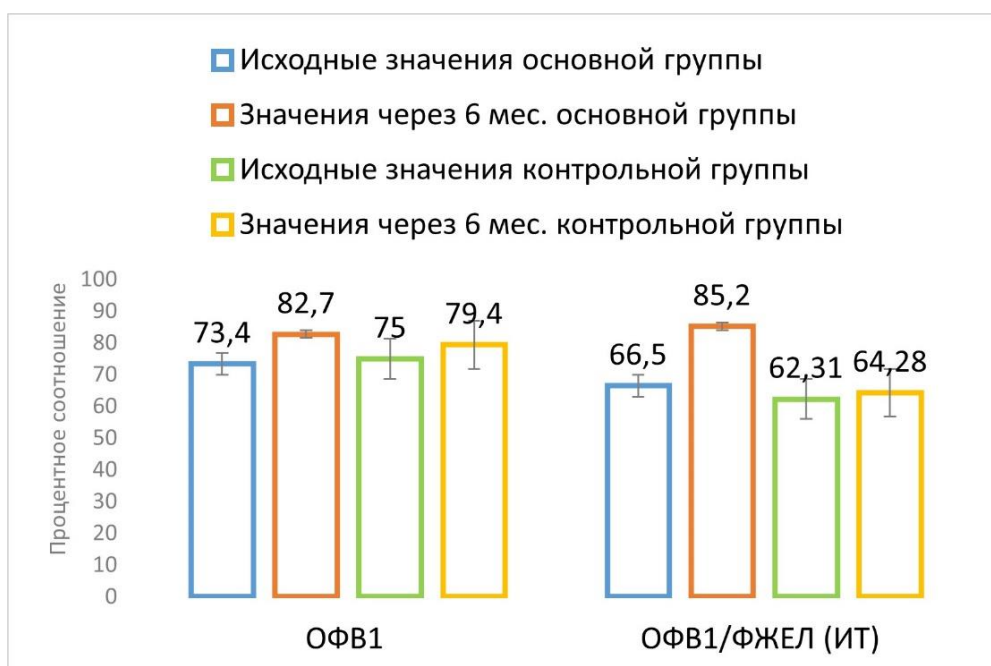


Таблица 3.4.1. - Клинико-функциональные показатели у обследованных пациентов в группах сравнения до и после обучения (n=56)

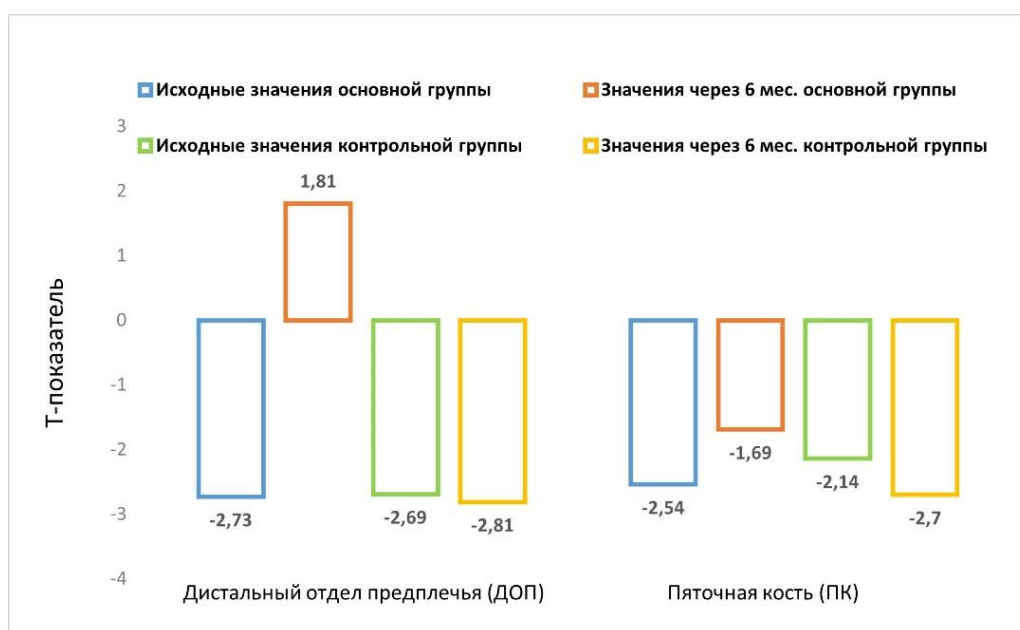
Показатели	Основная группа (n=30)			Контрольная группа (n=26)		
	Исходно	через 6 мес.	p	Исходно	через 6 мес.	P
Тест САТ (баллы)	13,7±8,0	9,6±1,2	<0,05	12,3±7,3	10,6±8,4	>0,05
Шкала mMRC (баллы)	2,5±0,3	0,1±0,3	>0,05	2,6±0,8	2,2±0,2	>0,05
Число обострений ХОБЛ за 6 мес.	1,24±0,21	0,68±0,13	<0,05	1,00±0,13	1,28±0,16	>0,05
SF-36 PCS	39,3±1,7	50,4±1,2	<0,05	41,8±1,7	44,8±1,4	>0,05
SF-36 MCS	40,9±2,1	54,1±1,2	<0,05	42,1±1,3	42,4±1,2	>0,05
ВАШ, мм	78,8±6,5	29,6±1,4	<0,05	76,4±3,4	35,3±1,6	<0,05

Примечание: p – достоверность различий между группами сравнения.

В таблице 3.4.1. отображены значения клинико-функциональных показателей обследованных групп сравнения до и после проведенного обучения.

У пациентов основной группы через 6 месяцев после проведенного обучения было установлено достоверное ($p < 0,05$) снижение значения теста САТ (с $13,7 \pm 8,0$ б. до $9,6 \pm 1,2$ б.), показателя шкалы mMRC (с $2,5 \pm 0,3$ б. до $0,1 \pm 0,3$ б.), числа обострений ХОБЛ с (1,24 до 0,68). Также у пациентов этой группы было документировано достоверное ($p < 0,05$) увеличение значений физического компонента здоровья по опроснику SF-36 (с $39,3 \pm 1,7$ до $50,4 \pm 1,2$) и психологического (с $40,9 \pm 2,1$ до $54,1 \pm 1,2$). В группе контроля достоверности различий за период наблюдения по вышеуказанным параметрам доказано не было. В основной группе было выявлено достоверное увеличение Т-критерия с $-2,73 \pm 1,8$ до $-1,81 \pm 1,17$ в дистальной области предплечья, а также в области пяточной кости с $-2,54 \pm 1,2$ до $-1,69 \pm 0,99$ SD ($p < 0,05$) до значений остеопении (рисунок 3.4.2.). В группе контроля достоверности различий исходных значений и после периода наблюдения достигнуто не было.

Рисунок 3.4.2.- Показатели состояния МПК у обследованных до и после обучения



В таблице 3.4.2. отображены показатели приверженности приему препаратов кальция и витамина D среди обследованных групп сравнения до и после проведенного обучения. У пациентов основной группы через 6 месяце после проведенного обучения было установлено достоверное ($p < 0,05$) увеличение показателя суточного потребления кальция (с 619 ± 260 мг/сут до 852 ± 314 мг/сут). Также у пациентов этой группы было документировано достоверное ($p < 0,05$) увеличение количества пациентов, принимающих препараты кальция и витамина D (с 55,1% до 95,5%). В группе контроля достоверности различий за период наблюдения по вышеуказанным параметрам доказано не было.

Таблица 3.4.2.- Показатели приверженности приему препаратов кальция и витамина D среди обследованных пациентов в группах сравнения до и после обучения

Показатели	Основная группа (n=30)			Контрольная группа (n=26)		
	Исходно	через 6 мес.	p	Исходно	через 6 мес.	p
Потребление кальция с пищей, мг/сут	619±260	852±314	<0,05	641±263	651±236	>0,05
Количество принимающих препараты кальция и витамина D	16 (55,1%)	28 (95,5 %)	<0,05	14 (62,0%)	15 (65,6%)	>0,05

Примечание: p – достоверность различий между группами сравнения

У пациентов с ХОБЛ чаще, чем у здоровых людей, встречается дефицит витамина D [90; с. 394], который связан с неправильным питанием, снижением синтетической способности из-за старения кожи, уменьшением пребывания на солнце из-за ограничения физической активности, дисфункцией почек и увеличением метаболизма витамина D из-за

использования глюкокортикоидов. В результате нарушается потребление, синтез, хранение, метаболизм витамина D и гомеостаз кальция. Минерализованная коллагеновая матрица в кости разлагается, функции антиоксиданта и защиты от инфекций теряются, что приводит к снижению МПК [99; с. 494]. Согласно клиническим рекомендациям ввиду высокой распространённости дефицита кальция и витамин D, данные препараты показаны всем пациентам получающим остеопоротическую терапию всем пациентам [8; с.58; 124].

Оценка качества жизни, связанного со здоровьем, считается важным маркером диагностики пациентов с остеопорозом и переломами [107; с.1311], поэтому мы также исследовали этот показатель, изучая эффективность предложенной программы обучения. У пациентов основной группы было документировано достоверное ($p < 0,05$) увеличение значений физического компонента здоровья по опроснику SF-36 (с $39,3 \pm 1,7$ до $50,4 \pm 1,2$) и психологического (с $40,9 \pm 2,1$ до $54,1 \pm 1,2$). В группе контроля достоверности различий за период наблюдения по вышеуказанным параметрам доказано не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ (ВЫВОДЫ)

1. Частота остеопении документирована чаще у жителей среднегорья (47,5) и высокогорья (59,5) в сравнении с проживающими в условиях низкогогорья (41,2 %). У больных ХОБЛ, проживающих в условиях средне и высокогорья, были документированы наиболее выраженные изменения МПК среди обследованного контингента ($p=0,001$). Риск основных переломов и вероятность перелома шейки бедра в ближайшие 10 лет у них также была выше.
2. У здоровых жителей низкогогорья в сравнении с жителями высокогорья, были выявлены такие предикторы нарушения МПК как гиподинамия (46,0% и 29,1%, соответственно) и низкая инсоляция (41,0% и 5,8%,

соответственно, $p < 0,05$). Было доказано, что наличие ХОБЛ и прием глюкокортикостероидов являются факторами снижения МПК (коэффициент В 1,45 и 0,445, соответственно). Показатели суточного потребления кальция в пищевом рационе были снижены во всех исследуемых группах.

3. Разработка и внедрение структурированной образовательной программы оказались эффективным инструментом для улучшения прогноза и течения остеопороза в сочетании с ХОБЛ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Здоровым жителям проживающих в условиях низко и среднегорья, и пациентам ХОБЛ рекомендованы профилактические мероприятия, направленные на гиподинамию, низкую инсоляцию, недостаточного потребления суточного кальция в пищевом рационе и контроль лечения глюкокортикостероидами,
2. Здоровым жителям проживающих средне и высокогорья, и пациентам ХОБЛ для выявления групп риска рекомендовано проводить оценку индивидуального риска остеопоротических переломов. При переходе ХОБЛ в более тяжелое течение, необходимо проведения остеоденситометрии у данной категории пациентов.
3. Использование обучающего вмешательства у пациентов с сочетанной патологией, показало эффективность как метод управления модифицируемых факторов и улучшения клинического течения остеопороза в сочетании ХОБЛ.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Евразийского региона [Текст] / [А. Г. Закроева, В. Н. Бабалян, Г. Х. Габдулина Г. Х. и др.]. Остеопороз и остеопатии, 2020. – Т. 23. - № 4. - С. 19–29.
2. Балабанова, Р. М. Динамика пятилетней заболеваемости болезнями костно-мышечной системы и их распространенности среди взрослого населения России за 2013–2017 гг. [Текст] / [Р. М. Балабанова, Т. В. Дубинина А. Б. Демина и др.]. - Современная ревматология, 2019. – Т. 13, № 4. – С. 11–17.
3. Боль в спине и остеопороз [Текст] / [А. И. Исайкин, О. Ю. Исайкина, Т. И. Шадыжева и др.]. - Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – Т. 11. - № 3. – С. 63–68.
4. Булгакова, С. В. Качество жизни пациентов с остеопорозом [Текст] / [С. В. Булгакова, И. А. Шафиева, Н. В. Морковских]. - Научно-практическая ревматология. – 2006. – Т. 44. -№ 2. – С. 78а-78.
5. Гальченко, А. В. Влияние факторов образа жизни на метаболизм костной ткани и риск развития остеопороза [Текст] / [А. В. Гальченко]. - Профилактическая медицина. – 2022. – Т. 25. -№ 6. – С. 96–107.
6. Изучение факторов риска развития остеопороза при ревматоидном артрите в реальной клинической практике [Текст] / [Е. В. Папичев, Ю. Р. Ахвердян, Ю. В. Полякова и др.]. - Медицинский совет. – 2021. – № 19. – С. 170–176.
7. Иманалиева, Ф. Э. Диагностика остеопороза в разных возрастных группах населения города Бишкек с использованием ультразвуковой денситометрии [Текст] / [Ф. Э. Иманалиева, С. М. Маматов, М. А. Арстанбекова]. Клиническая геронтология. – 2020. – Т. 26. - № 3–4. – С. 16–20.

8. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis [Text] / C.L. Gregson, D.J. Armstrong, J. Bowden et.al. // *Arc Osteoporos.* - 2022. – Vol.17. - № 1. – P.58.
9. Kanis, J. A. A brief history of FRAX [Text] / J.A. Kanis, A. Oden, E. V. McCloskey et.al. // *Arch.Osteoporos.* 2018. -Vol. 13. - P.118.
10. Кудайбердиев, З. М. Клинико-функциональные особенности легочного сердца, развившегося в условиях высокогорья в результате хронического бронхита [Текст] / З. М. Кудайбердиев // *Терапевтический архив.* – 1986. – № 3. – С. 56–59.
- 11.Лесняк, О. М. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом [Текст] / О. М. Лесняк. – Ярославль: ИПК «Литера», 2013.
- 12.Миррахимов, М. М. Пульмонология в республиках Центральной Азии: состояние и будущие перспективы [Текст] / М. М. Миррахимов, А. М. Убайдуллаев, Н. Н. Бримкулов // *Центральноазиатский медицинский журнал.* – 1997. – № 3 (1). – С. 79–85.
- 13.Никитинская, О. А. Факторы риска остеопороза у мужчин 40 лет и старше: результаты программы "Остеоскрининг-Россия" [Текст] / О. А. Никитинская, Н. В. Торопцова, Е. Л. Насонов // *Современная ревматология.* – 2018. – Т. 12, № 3. – С. 76–81.
- 14.Новик, А. А. Остеопороз и качество жизни [Текст] / А. А. Новик, Е. Н. Цыган, Т. И. Ионова // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 20–26.
- 15.Платицына, Н. Г. Остеопороз и хроническая обструктивная болезнь легких: факторы риска, особенности сочетанного течения [Текст] / Н. Г. Платицына, Т. В. Болотнова // *Врач.* – 2014. – № 11. – С. 48–50.
- 16.Тагаев, Т. Ж. Распространённость остеопенического синдрома и остеопороза у жителей старшей возрастной группы Кыргызстана [Текст] / Т. Ж. Тагаев, Ф. Э. Иманалиева, С. М. Маматов и др. // *Acta*

- Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). – 2022. – Т. 7, № 4. – С. 130–137.
17. Kanis, J.A. A surrogate FRAX model for the Kyrgyz Republic [Text] / [O.M. Lesnyak, O. A.G. Zakroyeva, O.V. Lobanchenko et.al.] // Arch Osteoporos. – 2020. - V. 15 (1). - P. 68.
18. Чистякова, Е. М. Состояние минеральной плотности костной ткани у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст]: автореф. дис. канд. мед. наук / Е. М. Чистякова. – Москва, 2009. – 24 с
19. Щегорцова, Ю. Ю. Состояние костной ткани и факторы риска остеопороза у мужчин, больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / [Ю. Ю. Щегорцова, В. И. Павленко, С. В. Нарышкина] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2019. – № 74. – С. 45–52.
20. Aaron, S. D. Diagnostic instability and reversals of chronic obstructive pulmonary disease diagnosis in individuals with mild to moderate airflow obstruction [Text] / S. D. Aaron, W. C. Tan, J. Bourbeau и др. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2017. – V. 196. – P. 306–314.
21. Adachi, J. D. The influence of osteoporotic fractures on health-related quality of life in community-dwelling men and women across Canada [Text] / J. D. Adachi, G. Loannidis, C. Berger и др. // Osteoporos Int. – 2001. – V. 12 (11). – P. 903–908.
22. Adeloye, D. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis [Text] / D. Adeloye, P. Song, Y. Zhu и др. // Lancet Respir. Med. – 2022. – V. 10 (5). – P. 447–458.
23. Agustí, A. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary [Text] / A. Agustí, B. R. Celli, G. J. Criner и др. // Eur. Respir. J. – 2023. – V. 61 (4). – P. 2300239.
24. Agustí, A. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene–environment interactions across the

- lifespan [Text] / A. Agustí, E. Melén, D. L. DeMeo и др. // *Lancet Respir. Med.* – 2022. – V. 10. – P. 512–524.
25. Amiche, M. A. Fracture risk in oral glucocorticoid users: a Bayesian meta-regression leveraging control arms of osteoporosis clinical trials [Text] / M. A. Amiche, J. M. Albaum, M. Tadrous и др. // *Osteoporos Int.* – 2016. – V. 27 (5). – P. 1709–1718.
26. Arnett, T. R. Acidosis, hypoxia and bone [Text] / T. R. Arnett // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2010. – V. 503. – P. 103–109.
27. Askari, M. Survey of osteoporosis risk factors (review article) [Text] / M. Askari, M. H. Lotfi, M. B. Owlia и др. // *J. Sabzevar Univ. Med. Sci.* – 2019. – V. 25 (6). – P. 854–863.
28. Asoudeh, F. A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies on the association between alcohol intake and risk of fracture [Text] / F. Asoudeh, A. Salari-Moghaddam, B. Larijani, A. Esmailzadeh // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* – 2022. – V. 62 (20). – P. 5623–5637.
29. Basu, M. Determination of bone mass using multisite quantitative ultrasound and biochemical markers of bone turnover during residency at extreme altitude: A longitudinal study [Text] / M. Basu, A. S. Malhotra, K. Pal и др. // *High Alt. Med. Biol.* – 2013. – V. 14. – P. 150–154.
30. Basu, M. Alterations in different indices of skeletal health after prolonged residency at high altitude [Text] / M. Basu, A. S. Malhotra, K. Pal и др. // *High Alt. Med. Biol.* – 2014. – V. 15. – P. 170–175.
31. Benjamin, E. J. Heart disease and stroke statistics – 2018 update: a report from the American Heart Association [Text] / E. J. Benjamin, S. S. Virani, C. W. Callaway и др. // *Circulation.* – 2018. – V. 137 (12). – P. e67–e492.
32. Bijelic, R. Risk factors for osteoporosis in postmenopausal women [Text] / R. Bijelic, S. Milicevic, J. Balaban // *Med. Arch. (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina).* – 2017. – V. 71 (1). – P. 25–28.
33. Bitar, A. N. Osteoporosis among patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of prevalence,

- severity, and therapeutic outcomes [Text] / A. N. Bitar, S. A. Syed Sulaiman, I. A. H. Ali и др. // J. Pharm. Bioallied Sci. – 2019. – V. 11 (4). – P. 310–320.
34. Borhan, S. Incident Fragility Fractures Have a Long-Term Negative Impact on Health-Related Quality of Life of Older People: The Canadian Multicentre Osteoporosis Study [Text] / S. Borhan, A. Papaioannou, O. Gajic-Veljanoski и др. // J. Bone Miner. Res. – 2019. – V. 34 (5). – P. 838–848.
35. Bose, S. Lifetime lung function trajectories and COPD: when the train derails [Text] / S. Bose, C. Pascoe, C. McEvoy // Lancet Respir. Med. – 2023. – V. 11. – P. 221–222.
36. Bourbeau, J. Ambient air pollution and dysanapsis: associations with lung function and chronic obstructive pulmonary disease in the Canadian Cohort Obstructive Lung Disease Study [Text] / J. Bourbeau, D. Doiron, S. Biswas и др. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2022. – V. 206. – P. 44–55.
37. Brakema, E. A. High COPD prevalence at high altitude: does household air pollution play a role? [Text] / E. A. Brakema, A. Tabyshova, M. J. Kasteleyn и др. // Eur. Respir. J. – 2019. – V. 53 (2). – P. 1801193.
38. Burge, R. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005–2025 [Text] / R. Burge, B. Dawson-Hughes, D. H. Solomon и др. // J. Bone Miner. Res. – 2007. – V. 22 (3). – P. 465–475.
39. Burtscher, M. Effects of living at higher altitudes on mortality: a narrative review [Text] / M. Burtscher // Aging Dis. – 2013. – V. 5 (4). – P. 274–280.
40. Caballero, A. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study) [Text] / A. Caballero, C. A. Torres-Duque, C. Jaramillo и др. // Chest. – 2008. – V. 133(2). – P. 343–349.
41. Calverley, P. M. A. Contemporary Concise Review 2022: Chronic obstructive pulmonary disease [Text] / P. M. A. Calverley, P. P. Walker // Respirology. – 2023. – V. 28 (5). – P. 428–436.

42. Celli, B. Definition and nomenclature of chronic obstructive pulmonary disease: time for its revision [Text] / B. Celli, L. Fabbri, G. Criner и др. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2022. – V. 206 (11). – P. 1317–1325.
43. Chen, P. Prevalence of osteoporosis in China: a meta-analysis and systematic review [Text] / P. Chen, Z. Li, Y. Hu // *BMC Public Health.* – 2016. – V. 16 (1). – P. 1039.
44. Chen, Y. Prevalence and risk factors for osteoporosis in individuals with COPD: a systematic review and meta-analysis [Text] / Y. Chen, A. Ramsook, H. Coxson и др. // *Chest.* – 2019. – V. 156 (6). – P. 1092–1110.
45. Cho, Y. Association between alcohol consumption and bone mineral density in elderly Korean men and women [Text] / Y. Cho, S. Choi, K. Kim и др. // *Arch. Osteoporos.* – 2018. – V. 13 (1). – P. 46.
46. Choi, C. K. Association between alcohol and bone mineral density in a Mendelian randomization study: the Dong-gu study [Text] / C. K. Choi, S. S. Kweon, Y. H. Lee и др. // *J. Bone Miner. Metab.* – 2022. – V. 40 (1). – P. 167–173.
47. Christenson, S. A. Chronic obstructive pulmonary disease [Text] / S. A. Christenson, B. M. Smith, M. Bafadhel, N. Putcha // *Lancet.* – 2022. – V. 399 (10342). – P. 2227–2242.
48. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis [Text]. – 2013. – 54 p.
49. Cohen, J. E. Hypsographic demography: the distribution of human population by altitude [Text] / J. E. Cohen, C. Small // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1998. – V. 95. – P. 14009–14014.
50. Compston, J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update [Text] / J. Compston // *Endocrine.* – 2018. – V. 61 (1). – P. 7–16.
51. Cosman, F. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis [Text] / F. Cosman, S. J. de Beur, M. S. LeBoff и др. // *Osteoporos. Int.* – 2014. – V. 25 (10). – P. 2359–2381.

52. Dallas, S. L. The osteocyte: an endocrine cell ... and more [Text] / S. L. Dallas, M. Prideaux, L. F. Bonewald // *Endocr. Rev.* – 2013. – V. 34 (5). – P. 658–690.
53. De Matteis, S. The occupations at increased risk of COPD: analysis of lifetime job-histories in the population-based UK Biobank Cohort [Text] / S. De Matteis, D. Jarvis, A. Darnton и др. // *Eur. Respir. J.* – 2019. – V. 54. – P. 1900186.
54. Dharmage, S. C. Lifetime spirometry patterns of obstruction and restriction, and their risk factors and outcomes: a prospective cohort study [Text] / S. C. Dharmage, D. S. Bui, E. H. Walters и др. // *Lancet Respir. Med.* – 2023. – V. 11. – P. 273–282.
55. Dirckx, N. The role of osteoblasts in energy homeostasis [Text] / N. Dirckx, M. C. Moorer, T. L. Clemens, R. C. Riddle // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2019. – V. 15. – P. 651–665.
56. Ezponda, A. Chest CT-assessed comorbidities and all-cause mortality risk in COPD patients in the BODE cohort [Текст] / A. Ezponda, C. Casanova, M. Divo и др. // *Respirology*. – 2022. – V. 27 (4). – P. 286–293.
57. Faisal-Cury, A. Osteoporosis: prevalence and risk factors among > 49-year-old women in private practice environment [Text] / A. Faisal-Cury, K. P. Zachello // *Acta Ortop. Bras.* – 2007. – V. 15 (3). – P. 146–150.
58. Fechtenbaum, J. The severity of vertebral fractures and health-related quality of life in osteoporotic postmenopausal women [Text] / J. Fechtenbaum, C. Cropet, S. Kolta и др. // *Osteoporos. Int.* – 2005. – V. 16 (12). – P. 2175–2179.
59. Ferrari, R. Prevalence of osteoporosis in men aged 65–75 in a primary care setting: a practice audit after application of the Canadian 2010 guidelines for osteoporosis screening [Text] / R. Ferrari // *Clin. Rheumatol.* – 2015. – V. 34 (3). – P. 523–527.
60. Galsworthy, T. D. Osteoporosis. It steals more than bone [Text] / T. D. Galsworthy, P. L. Wilson // *Am. J. Nurs.* – 1996. – V. 96 (6). – P. 26–34.

- 61.GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [Text] // *Lancet Respir. Med.* – 2017. – V. 5 (9). – P. 691–706.
- 62.Gorissen, B. Hypoxia negatively affects senescence in osteoclasts and delays osteoclastogenesis [Text] / B. Gorissen, A. de Bruin, A. Miranda-Bedate и др. // *J. Cell Physiol.* – 2018. – V. 234 (1). – P. 414–426.
- 63.Gruffydd-Jones, K. Utility of COPD Assessment Test (CAT) in primary care consultations: a randomised controlled trial [Text] / K. Gruffydd-Jones, H. C. Marsden, S. Holmes и др. // *Prim. Care Respir. J.* – 2013. – V. 22 (1). – P. 37–43.
- 64.Guo, C. Effect of long-term exposure to fine particulate matter on lung function decline and risk of chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan: a longitudinal, cohort study [Text] / C. Guo, Z. Zhang, A. K. H. Lau и др. // *Lancet Planet Health.* – 2018. – V. 2. – P. e114–e125.
- 65.Guo, R. Is there causal relationship of smoking and alcohol consumption with bone mineral density? A Mendelian randomization study [Text] / R. Guo, L. Wu, Q. Fu // *Calcif. Tissue Int.* – 2018. – V. 103 (5). – P. 546–553.
- 66.Gurevitch, O. The hematological etiology of osteoporosis [Text] / O. Gurevitch, S. Slavin // *Med. Hypotheses.* – 2006. – V. 67 (4). – P. 729–735.
- 67.Hadjidakis, D. J. Bone remodeling [Text] / D. J. Hadjidakis, I. I. Androulakis // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2006. – V. 1092. – P. 385–396.
- 68.Henriksen, K. Osteoclast activity and subtypes as a function of physiology and pathology – implications for future treatments of osteoporosis [Text] / K. Henriksen, J. Bollerslev, V. Everts, M. A. Karsdal // *Endocr. Rev.* – 2011. – V. 32. – P. 31–63.
- 69.Hnizdo, E. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey

- [Text] / E. Hnizdo, P. A. Sullivan, K. M. Bang и др. // *Am. J. Epidemiol.* – 2002. – V. 156. – P. 738–746.
70. Horner, A. Altitude and COPD prevalence: analysis of the PREPOCOL-PLATINO-BOLD-EPI-SCAN study [Text] / A. Horner, J. B. Soriano, M. A. Puhon и др. // *Respir. Res.* – 2017. – V. 18 (1). – P. 162.
 71. Huang, W. Association of geriatric nutritional risk index with the risk of osteoporosis in the elderly population in the NHANES [Text] / W. Huang, Y. Xiao, H. Wang, K. Li // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. – 2022. – V. 13. – P. 965487.
 72. Inoue, D. COPD and osteoporosis: links, risks, and treatment challenges [Text] / D. Inoue, R. Watanabe, R. Okazaki // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2016. – V. 11. – P. 637–648.
 73. Ioannidis, G. Quality of life in osteoporosis [Text] / G. Ioannidis, M. Gordon, J. D. Adachi // *Nurs. Clin. North Am.* – 2001. – V. 36 (3). – P. 481–ix.
 74. Irani, A. D. Prevalence of osteoporosis in Iran: a meta-analysis [Text] / A. D. Irani, J. Poorolajal, A. Khalilian и др. // *J. Res. Med. Sci.* – 2013. – V. 18 (9). – P. 759.
 75. Jalava, T. Association between vertebral fracture and increased mortality in osteoporotic patients [Text] / T. Jalava, S. Sarna, L. Pylkkänen и др. // *J. Bone Miner. Res.* – 2003. – V. 18 (7). – P. 1254–1260.
 76. Jang, H. D. Relationship between bone mineral density and alcohol intake: a nationwide health survey analysis of postmenopausal women [Text] / H. D. Jang, J. Y. Hong, K. Han и др. // *PLoS One*. – 2017. – V. 12 (6). – P. e0180132.
 77. Jaramillo, J. D. Reduced bone density and vertebral fractures in smokers. Men and COPD patients at increased risk [Text] / J. D. Jaramillo, C. Wilson, D. S. Stinson и др. // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2015. – V. 12 (5). – P. 648–656.
 78. Jeeyavudeen, M. S. Bone health in ambulatory male patients with chronic obstructive airway disease – a case control study from India [Text] / M. S.

- Jeeyavudeen, S. G. Hansdek, N. Thomas и др. // Aging Med. (Milton). – 2023. – V. 6 (1). – P. 63–70.
- 79.Jiang, Z. Clinical and radiological features between patients with stable COPD from plateau and flatlands: a comparative study [Text] / Z. Jiang, X. Wang, L. Zhang и др. // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2023. – V. 18. – P. 849–858.
- 80.Johansen, N. J. Udredning for osteoporose hos patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom [Text] / N. J. Johansen, T. Harsløf, A. P. Hermann и др. // Ugeskr. Laeger. – 2018. – V. 180 (40). – P. 2–5.
- 81.Kanis, J. A. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK [Текст] / J. A. Kanis, O. Johnell, A. Oden и др. // Osteoporos. Int. – 2008. – V. 19 (4). – P. 385–397.
- 82.Kanis, J. A. The diagnosis of osteoporosis [Text] / J. A. Kanis, L. J. Melton, C. Christiansen и др. // J. Bone Miner. Res. – 1994. – V. 9 (8). – P. 1137–1141.
- 83.Kanis, J. A. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women [Text] / J. A. Kanis, A. Oden, O. Johnell и др. // Osteoporos. Int. – 2007. – V. 18 (8). – P. 1033–1046.
- 84.Khadka, B. Correlates of Biochemical Markers of Bone turnover among Post-Menopausal Women [Text] / B. Khadka, M. L. Tiwari, R. Gautam и др. // JNMA J Nepal Med Assoc. – 2018. – V. 56 (212). – P. 754–758.
- 85.Khakban, A. Ten-year trends in direct costs of COPD: a population-based study [Text] / A. Khakban, D. D. Sin, J. M. FitzGerald и др. // Chest. – 2015. – V. 148. – P. 640–646.
- 86.Kim, S. W. Association between vitamin D receptor polymorphisms and osteoporosis in patients with COPD [Text] / S. W. Kim, J. M. Lee, J. H. Ha и др. // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2015. – V. 10. – P. 1809–1817.

- 87.Kjensli, A. High prevalence of vertebral deformities in COPD patients: relationship to disease severity [Text] / A. Kjensli, J. A. Falch, M. Ryg и др. // Eur. Respir. J. – 2009. – V. 33 (5). – P. 1018–1024.
- 88.Knowles, H. J. Distinct roles for the hypoxia-inducible transcription factors HIF-1 α and HIF-2 α in human osteoclast formation and function [Text] / H. J. Knowles // Sci. Rep. – 2020. – V. 10. – P. 21072.
- 89.Kohansal, R. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort [Text] / R. Kohansal, P. Martinez-Camblor, A. Agusti и др. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2009. – V. 180. – P. 3–10.
- 90.Kokturk, N. Vitamin D deficiency: what does it mean for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? A comprehensive review for pulmonologists [Text] / N. Kokturk, A. Baha, Y. M. Oh и др. // Clin. Respir. J. – 2018. – V. 12 (2). – P. 382–397.
- 91.Lange, P. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease [Text] / P. Lange, B. Celli, A. Agusti и др. // N. Engl. J. Med. – 2015. – V. 373. – P. 111–122.
- 92.Laniado-Laborin, R. High altitude and chronic obstructive pulmonary disease prevalence: a casual or causal correlation? [Text] / R. Laniado-Laborin, A. Rendón, F. Batiz и др. // Arch. Bronconeumol. – 2012. – V. 48 (5). – P. 156–160.
- 93.Lawlor, D. A. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis [Text] / D. A. Lawlor, S. Ebrahim, G. Davey Smith // Thorax. – 2005. – V. 60. – P. 851–858.
- 94.LeBoff, M. S. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis [Text] / M. S. LeBoff, S. L. Greenspan, K. L. Insogna и др. // Osteoporos. Int. – 2022. – V. 33 (10). – P. 2049–2102.
- 95.Lee, S. H. Prevalence of osteoporosis in Korean patients with chronic obstructive pulmonary disease and their health-related quality of life

- according to the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008–2011 [Text] / S. H. Lee, H. Y. Kwon // J. Bone Metab. – 2017. – V. 24 (4). – P. 241–248.
96. Lemos, M. C. D. Qualidade de vida em pacientes com osteoporose: correlação entre OPAQ e SF-36 [Text] / M. C. D. Lemos, S. T. Miyamoto, V. Valim, J. Natour // Rev. Bras. Reumatol. – 2006. – V. 46. – P. 323–328.
 97. Lewiecki, E. M. Healthcare policy changes in osteoporosis can improve outcomes and reduce costs in the United States [Text] / E. M. Lewiecki, J. D. Ortendahl, J. Vanderpuye-Orgle и др. // JBMR Plus. – 2019. – V. 3 (9). – P. e10192.
 98. Li, J. Major air pollutants and risk of COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis [Text] / J. Li, S. Sun, R. Tang и др. // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2016. – V. 11. – P. 3079–3091.
 99. Li, Y. Osteoporosis in COPD patients: Risk factors and pulmonary rehabilitation [Text] / Y. Li, H. Gao, L. Zhao, J. Wang // Clin. Respir. J. – 2022. – V. 16 (7). – P. 487–496.
 100. Liang, Y. Clinical and Radiological Features of COPD Patients Living at ≥ 3000 m Above Sea Level in the Tibet Plateau [Text] / Y. Liang, D. Yangzom, L. Tsokyi и др. // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2021. – V. 16. – P. 2445–2454.
 101. Lima, M. G. Impact of chronic disease on quality of life among the elderly in the state of São Paulo, Brazil: a population-based study [Text] / M. G. Lima, M. B. Barros, C. L. César и др. // Rev. Panam. Salud Publica. – 2009. – V. 25 (4). – P. 314–321.
 102. Lin, C. H. Risk factors for osteoporosis in male patients with chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan [Text] / C. H. Lin, K. H. Chen, C. M. Chen и др. // PeerJ. – 2018. – V. 6. – P. e4232.
 103. Lin, C. W. Prevalence, risk factors, and health-related quality of life of osteoporosis in patients with COPD at a community hospital in Taiwan

- [Text] / C. W. Lin, Y. Y. Chen, Y. J. Chen и др. // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2015. – V. 10. – P. 1493–1500.
104. Liu, J. State of the art in osteoporosis risk assessment and treatment [Text] / J. Liu, E. M. Curtis, C. Cooper, N. C. Harvey // *J. Endocrinol. Invest.* – 2019. – V. 42 (10). – P. 1149–1164.
 105. Liu, P. Risk factors for femoral neck fracture in elderly population [Text] / P. Liu, Y. Zhang, B. Sun и др. // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2021. – V. 46 (3). – P. 272–277.
 106. Liu, S. K. Quality of osteoporosis care of older Medicare recipients with fragility fractures: 2006 to 2010 [Text] / S. K. Liu, J. C. Munson, J. E. Bell и др. // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2013. – V. 61 (11). – P. 1855–1862.
 107. Madureira, M. M. Quality of life measurements in patients with osteoporosis and fractures [Text] / M. M. Madureira, R. M. Ciconelli, R. M. Pereira // *Clinics (Sao Paulo).* – 2012. – V. 67 (11). – P. 1315–1320.
 108. Magaziner, J. Predictors of functional recovery one year following hospital discharge for hip fracture: A prospective study [Text] / J. Magaziner, E. M. Simonsick, M. Kashner и др. // *J. Gerontol.* – 1990. – V. 45 (3). – P. 101–107.
 109. Marenzana, M. The Key Role of the Blood Supply to Bone [Text] / M. Marenzana, T. R. Arnett // *Bone Res.* – 2013. – V. 1. – P. 203–215.
 110. Martin, A. R. The impact of osteoporosis on quality-of-life: the OFELY cohort [Text] / A. R. Martin, E. Sornay-Rendu, J. M. Chandler и др. // *Bone.* – 2002. – V. 31 (1). – P. 32–36.
 111. McEvoy, C. Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / C. McEvoy, K. Ensrud, E. Bender и др. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998. – V. 157 (3). – P. 704–709.
 112. Mei, F. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) mortality trends worldwide: An update to 2019 [Text] / F. Mei, M. Dalmartello, M. Bonifazi и др. // *Respirology.* – 2022. – V. 27 (11). – P. 941–950.

113. Melhus, H. Smoking, Antioxidant Vitamins, and the Risk of Hip Fracture [Text] / H. Melhus, K. Michaëlsson, L. Holmberg и др. // J. Bone Miner. Res. – 1999. – V. 14 (1). – P. 129–135.
114. Mithal, A. The Asia-Pacific Regional Audit—Epidemiology, Costs, and Burden of Osteoporosis in India 2013: a report of International Osteoporosis Foundation [Text] / A. Mithal, B. Bansal, C. S. Kyer, P. Ebeling // Indian J Endocrinol Metab. – 2014. – V. 18 (4). – P. 449.
115. Mohammed, Z. A. Prevalence of fracture and osteoporosis and awareness of osteoporosis among general population of Majmaah City in 2018 [Текст] / Z. A. Mohammed, M. A. Almeshal, S. A. Aldawsari и др. // Indo Am J Pharmaceut Sci. – 2019. – V. 6 (1). – P. 357–361.
116. Nevitt, M. C. The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: a prospective study [Text] / M. C. Nevitt, B. Ettinger, D. M. Black и др. // Ann. Intern. Med. – 1998. – V. 128 (10). – P. 793–800.
117. O'Brien, K. A. Human physiological and metabolic responses to an attempted winter crossing of Antarctica: The effects of prolonged hypobaric hypoxia [Text] / K. A. O'Brien, R. D. Pollock, M. Stroud и др. // Physiol. Rep. – 2018. – V. 6. – P. e13613.
118. Ogura-Tomomatsu, H. Predictors of osteoporosis and vertebral fractures in patients presenting with moderate-to-severe chronic obstructive lung disease [Text] / H. Ogura-Tomomatsu, K. Asano, K. Tomomatsu и др. // COPD. – 2012. – V. 9 (4). – P. 332–337.
119. Oleksik, A. M. Impact of incident vertebral fractures on health related quality of life (HRQOL) in postmenopausal women with prevalent vertebral fractures [Text] / A. M. Oleksik, S. Ewing, W. Shen и др. // Osteoporos Int. – 2005. – V. 16 (8). – P. 861–870.
120. Park, S. B. Prevalence and incidence of osteoporosis and osteoporotic vertebral fracture in Korea: nationwide epidemiological study focusing on

- differences in socioeconomic status [Text] / S. B. Park, J. Kim, J. H. Jeong и др. // Spine. – 2016. – V. 41 (4). – P. 328–336.
121. Paulin, L. M. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / L. M. Paulin, G. B. Diette, P. D. Blanc и др. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2015. – V. 191. – P. 557–565.
122. Pinar, G. The prevalence and risk factors for osteoporosis among 18- to 49-year-old Turkish women [Text] / G. Pinar, S. Kaplan, T. Pinar и др. // Women Health. – 2017. – V. 57 (9). – P. 1080–1097.
123. Pompe, E. Bone density loss on computed tomography at 3-year follow-up in current compared to former male smokers [Text] / E. Pompe, J. Bartstra, H. J. Verhaar и др. // Eur J Radiol. – 2017. – V. 89. – P. 177–181.
124. Porter, J. L. Osteoporosis [Text] / J. L. Porter, M. Varacallo // In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. – [Updated 2023 Aug 4]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441901/>
125. Prince, R. L. Adding Lateral Spine Imaging for Vertebral Fractures to Densitometric Screening: Improving Ascertainment of Patients at High Risk of Incident Osteoporotic Fractures [Text] / R. L. Prince, J. R. Lewis, W. H. Lim и др. // J Bone Miner Res. – 2019. – V. 34 (2). – P. 282–289.
126. Rachner, T. D. Novel therapies in osteoporosis: PTH-related peptide analogs and inhibitors of sclerostin [Text] / T. D. Rachner, L. C. Hofbauer, A. Göbel, E. Tsourdi // J Mol Endocrinol. – 2019. – V. 62 (2). – P. R145–R154.
127. Ralston, S. H. Bone structure and metabolism [Текст] / S. H. Ralston // Medicine. – 2013. – V. 41. – P. 581–585.
128. Randell, A. G. Deterioration in quality of life following hip fracture: a prospective study [Text] / A. G. Randell, T. V. Nguyen, N. Bhalerao и др. // Osteoporos Int. – 2000. – V. 11 (5). – P. 460–466.

129. Rawlins, E. L. The role of Scgb1a1+ Clara cells in the long-term maintenance and repair of lung airway, but not alveolar, epithelium [Text] / E. L. Rawlins, T. Okubo, Y. Xue и др. // Cell Stem Cell. – 2009. – V. 4. – P. 525–534.
130. Regan, E. A. Clinical and radiologic disease in smokers with normal spirometry [Text] / E. A. Regan, D. A. Lynch, D. Curran-Everett и др. // JAMA Intern Med. – 2015. – V. 175. – P. 1539–1549.
131. Roerholt, C. Initiation of anti-osteoporotic therapy in patients with recent fractures: a nationwide analysis of prescription rates and persistence [Text] / C. Roerholt, P. Eiken, B. Abrahamsen // Osteoporos Int. – 2009. – V. 20 (2). – P. 299–307.
132. Rosen, C. J. Bone, fat, and body composition: evolving concepts in the pathogenesis of osteoporosis [Text] / C. J. Rosen, A. Klibanski // Am J Med. – 2009. – V. 122 (5). – P. 409–414.
133. Ruwanpura, S. M. Interleukin-6 promotes pulmonary emphysema associated with apoptosis in mice [Text] / S. M. Ruwanpura, L. McLeod, A. Miller и др. // Am J Respir Cell Mol Biol. – 2011. – V. 45 (4). – P. 720–730.
134. Sabri, S. A. Osteoporosis: An Update on Screening, Diagnosis, Evaluation, and Treatment [Text] / S. A. Sabri, J. C. Chavarria, C. Ackert-Bicknell и др. // Orthopedics. – 2023. – V. 46 (1). – P. e20-e26.
135. Salari, N. The global prevalence of osteoporosis in the world: a comprehensive systematic review and meta-analysis [Text] / N. Salari, H. Ghasemi, L. Mohammadi и др. // J Orthop Surg Res. – 2021. – V. 16 (1). – P. 609.
136. Santos, L. Exercise and bone health across the lifespan [Text] / L. Santos, K. J. Elliott-Sale, C. Sale // Biogerontology. – 2017. – V. 18 (6). – P. 931–946.
137. Schermer, T. R. Should the diagnosis of COPD be based on a single spirometry test? [Text] / T. R. Schermer, B. Robberts, A. J. Crockett и др. // NPJ Prim Care Respir Med. – 2016. – V. 26. – P. 16059.

138. Schnell, K. The prevalence of clinically-relevant comorbid conditions in patients with physician-diagnosed COPD: a cross-sectional study using data from NHANES 1999-2008 [Text] / K. Schnell, C. O. Weiss, T. Lee и др. // BMC Pulm Med. – 2012. – V. 12 (1). – P. 26.
139. Shokrollahi, P. Prevalence of risk factors of osteoporosis in postmenopausal women in Shiraz, Southern Iran [Text] / P. Shokrollahi, M. Rivaz, M. Robatjaze // Iran Red Crescent Med J. – 2008. – V. 10 (3). – P. 190–193.
140. Siddiqui, J. A. Physiological Bone Remodeling: Systemic Regulation and Growth Factor Involvement [Text] / J. A. Siddiqui, N. C. Partridge // Physiology. – 2016. – V. 31. – P. 233–245.
141. Singh, D. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019 [Text] / D. Singh, A. Agusti, A. Anzueto и др. // Eur Respir J. – 2019. – V. 53 (5). – P. 1900164.
142. Smith, B. M. Association of dysanapsis with chronic obstructive pulmonary disease among older adults [Text] / B. M. Smith, M. Kirby, E. A. Hoffman и др. // JAMA. – 2020. – V. 323. – P. 2268–2280.
143. Stern, D. A. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study [Text] / D. A. Stern, W. J. Morgan, A. L. Wright и др. // Lancet. – 2007. – V. 370. – P. 758–764.
144. Suzuki, Y. Secondary osteoporosis update. Clinical significance of glucocorticoid-induced osteoporosis [Text] / Y. Suzuki, S. Sato // Clin Calcium. – 2010. – V. 20 (5). – P. 645–653.
145. Trevisan, C. The Impact of Smoking on Bone Metabolism, Bone Mineral Density and Vertebral Fractures in Postmenopausal Women [Text] / C. Trevisan, A. Alessi, G. Girotti и др. // Journal of Clinical Densitometry. – 2020. – V. 23 (3). – P. 381–389.

146. Ugurlu, U. Assessment of smoking for low bone mineral density in postmenopausal Turkish women [Text] / U. Ugurlu, U. Nayki, C. Nayki и др. // *Wien Klin Wochenschr.* – 2016. – V. 128. – P. 114–119.
147. Usategui-Martín, R. Molecular Mechanisms Involved in Hypoxia-Induced Alterations in Bone Remodeling [Text] / R. Usategui-Martín, R. Rigual, M. Ruiz-Mambrilla и др. // *Int J Mol Sci.* – 2022. – V. 23 (6). – P. 3233.
148. Utting, J. C. Hypoxia stimulates osteoclast formation from human peripheral blood [Text] / J. C. Utting, A. M. Flanagan, A. M. Brandao-Burch и др. // *Cell Biochem Funct.* – 2010. – V. 28. – P. 374–380.
149. van der Voort, D. J. Risk factors for osteoporosis related to their outcome: fractures [Text] / D. J. van der Voort, P. P. Geusens, G. J. Dinant // *Osteoporos Int.* – 2001. – V. 12 (8). – P. 630–638.
150. Vandenput, L. Update of the fracture risk prediction tool FRAX: a systematic review of potential cohorts and analysis plan [Text] / L. Vandenput, H. Johansson, E. V. McCloskey и др. // *Osteoporos Int.* – 2022. – V. 33 (10). – P. 2103–2136.
151. Vikjord, S. A. A. The HUNT study: Association of comorbidity clusters with long-term survival and incidence of exacerbation in a population-based Norwegian COPD cohort [Text] / S. A. A. Vikjord, B. M. Brumpton, X. M. Mai и др. // *Respirology.* – 2022. – V. 27 (4). – P. 277–285.
152. Viswanathan, M. Screening to prevent osteoporotic fractures: updated evidence reports and systematic review for the US Preventive Services Task Force [Text] / M. Viswanathan, S. Reddy, N. Berkman и др. // *JAMA.* – 2018. – V. 319(24). – P. 2532–2551.
153. Vitenberga, Z. The evaluation of inflammatory, anti-inflammatory and regulatory factors contributing to the pathogenesis of COPD in airways [Text] / Z. Vitenberga, M. Pilmane, A. Babjoniševa // *Pathol Res Pract.* – 2019. – V. 215(1). – P. 97–105.

154. Vogelmeier, C. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: 2021 Report. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [Text] / C. Vogelmeier, A. Agusti, A. Anzueto и др. – 2019.
155. Vrieze, A. Low bone mineral density in COPD patients related to worse lung function, low weight and decreased fat-free mass [Text] / A. Vrieze, M. H. de Greef, P. J. Wijkstra, J. B. Wempe // Osteoporos Int. – 2007. – V. 18(9). – P. 1197–1202.
156. Wade, S. W. Estimating prevalence of osteoporosis: examples from industrialized countries [Text] / S. W. Wade, C. Strader, L. A. Fitzpatrick и др. // Arch Osteoporos. – 2014. – V. 9(1). – P. 182.
157. Wang, G. Short-Term Hypoxia Accelerates Bone Loss in Ovariectomized Rats by Suppressing Osteoblastogenesis but Enhancing Osteoclastogenesis [Text] / G. Wang, J. Wang, D. Sun и др. // Med. Sci. Monit. – 2016. – V. 22. – P. 2962–2971.
158. Wang, H. Exploring the shared gene signatures of smoking-related osteoporosis and chronic obstructive pulmonary disease using machine learning algorithms [Text] / H. Wang, S. Li, B. Chen и др. // Front Mol Biosci. – 2023. – V. 10. – P. 1204031.
159. Wang, L. Prevalence of Osteoporosis and Fracture in China: The China Osteoporosis Prevalence Study [Text] / L. Wang, W. Yu, X. Yin и др. // JAMA Netw Open. – 2021. – V. 4(8). – P. e2121106.
160. Ware, J. E. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection [Text] / J. E. Ware, C. D. Sherbourne // Med Care. – 1992. – V. 30(6). – P. 473–483.
161. Watanabe, R. Osteoporosis is highly prevalent in Japanese males with chronic obstructive pulmonary disease and is associated with deteriorated pulmonary function [Текст] / R. Watanabe, T. Tanaka, K. Aita и др. // J Bone Miner Metab. – 2015. – V. 33(4). – P. 392–400.

162. Wu, Z.J. Effect of Cigarette Smoking on Risk of Hip Fracture in Men: A Meta-Analysis of 14 Prospective Cohort Studies [Text] / Z. J. Wu, P. Zhao, B. Liu, Z. C. Yuan // PLoS One. – 2016. – V. 11(12). – P. e0168990.
163. Wüst, R.C. Factors contributing to muscle wasting and dysfunction in COPD patients [Text] / R. C. Wüst, H. Degens // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2007. – V. 2(3). – P. 289–300.
164. Xiong, H. Assessment of comorbidities and prognosis in patients with COPD diagnosed with the fixed ratio and the lower limit of normal: a systematic review and meta-analysis [Text] / H. Xiong, Q. Huang, T. Shuai и др. // Respir Res. – 2020. – V. 21(1). – P. 189.
165. Xiong, J. Osteocyte RANKL: New insights into the control of bone remodeling [Text] / J. Xiong, C. A. O'Brien // J. Bone Miner. Res. – 2012. – V. 27. – P. 499–505.
166. Yang, C.Y. Effects of sex, tobacco smoking, and alcohol consumption on osteoporosis development: evidence from Taiwan biobank participants [Text] / C. Y. Yang, J. Cheng-Yen Lai, W. L. Huang и др. // Tob Induc Dis. – 2021. – V. 19. – P. 52–58.
167. Yang, I.A. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment [Text] / I. A. Yang, C. R. Jenkins, S. S. Salvi // Lancet Respir Med. – 2022. – V. 10. – P. 497–511.
168. Yuan, Y. The roles of exercise in bone remodeling and in prevention and treatment of osteoporosis [Text] / Y. Yuan, X. Chen, L. Zhang и др. // Prog Biophys Mol Biol. – 2016. – V. 122(2). – P. 122–130.
169. Zamani, M. Prevalence of osteoporosis with the World Health Organization diagnostic criteria in the Eastern Mediterranean Region: a systematic review and meta-analysis [Text] / M. Zamani, V. Zamani, B. Heidari и др. // Arch Osteoporos. – 2018. – V. 13(1). – P. 129.

170. Zhang, L. Muscle-Bone Crosstalk in Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Text] / L. Zhang, Y. Sun // Front Endocrinol (Lausanne). – 2021. – V. 12. – P. 724911.
171. Zhao, D.C. Health-related quality of life of men with primary osteoporosis and its changes after bisphosphonates treatment [Text] / D. C. Zhao, X. Y. Lin, J. Hu и др. // BMC Musculoskelet Disord. – 2023. – V. 24(1). – P. 309.

Акт внедрения научно-исследовательских работ

ПРИЛОЖЕНИЕ

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор ГKB №1 им.К.Р. Рыскуловой
г. Бишкек профессор **У.И. Мусаев**

2024 г.

АКТ

о реализации научных результатов, полученных в диссертации Асанбаевой А.А., представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - внутренние болезни, на тему: «Остеопенический синдром у больных хронической обструктивной болезни лёгких в условиях средне и высокогорья Кыргызской Республики».

Комиссия в составе:

Председатель комиссии:
Зам директора по лечебной работе Мусаева У.С.

Члены комиссии:

Председатель ревматологической ассоциации КР	Лобанченко О.В.
Зав. отделением ревмокардиологии	Хлызова И.А.
Врач-Ординатор отделения ревмокардиологии:	Амиракулова Д.К.

Свидетельствует том, что при разработке проблем раннего выявления и диагностики остеопенического синдрома и остеопороза у пациентов хронической обструктивной болезни легких проживающих на разных географических высотах Кыргызской республики на уровне первичного звена здравоохранения были реализованы следующие научные результаты, полученные в кандидатской диссертации Асанбаевой А.А.

- улучшение диагностики и ранее выявление остеопенического синдрома у пациентов ХОБЛ на первичном уровне здравоохранения.
- Внедрены новые диагностические критерии, дополняющие фундаментальный и традиционный клинико-рентгенологический подход к изучению комплекса признаков потери костной плотности, что расширяет возможность стандартных способов диагностики остеопороза.

Реализация материалов диссертации Асанбаевой А.А. позволила:

- использовать диагностические критерии, опросник FRAX, проведение костной денситометрии для раннего выявления остеопении и остеопороза у пациентов с ревматологической патологией и коморбидными состояниями (легочной патологией);
- корректировать схемы лечения пациентов с подтверждённым остеопорозом, для предотвращения переломов за счет повышения прочности костей и снижения риска падений и травм, для облегчения симптомов переломов с плановым назначением препаратов кальция, витамина Д3, при необходимости включать противоостеопоротические препараты в комплекс терапевтических мероприятий.

По результатам реализации получен следующий положительный эффект:

- Введены образовательные программы для пациентов ревматологического профиля с сопутствующей легочной патологией, включающие рекомендации по профилактике остеопороза.

Увеличился комплаенс пациентов в отношении своевременной диагностики и приверженности к лечению ОП

Председатель комиссии:

Зам директора по лечебной работе

Мусаев У.С.

Члены комиссии:

Председатель ревматологической ассоциации КР

Лобанченко О.В.

Зав. отделением ревмокардиологии

Хлызова И.А. Врач-

Врач-Ординатор отделения ревмокардиологии:

Амиркулова Д.К.

Заведующий



ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Утверждаю

Проректор по научной и
лечебной работе

КГМА имени И.К.Ахунбаева
д.м.н., доцент Маматов Н.Н.



2024 года

Акт внедрения результатов научно-исследовательских, научно-технических работ, (или) результатов научной и (или) научно-технической деятельности

1. **Авторы** соискатель кафедры семейной медицины ПДО КГМА им. И.К.Ахунбаева Асанбаева Анара Абдимиталиповна, д.м.н., профессор Бримкулов Нурлан Нургазиевич.
2. **Наименование** научно-исследовательских, научно-технических работ, (или) результатов научной и (или) научно-технической деятельности: «Остеопенический синдром у больных хронической обструктивной болезнью лёгких в условиях средне и высокогорья Кыргызской Республики».
3. **Краткая аннотация:** Выявление и диагностика остеопенического синдрома и остеопороза у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких проживающих на разных географических высотах Кыргызской Республики имеют свои особенности. Автором изучены основные факторы риска, особенности течения и диагностики остеопении и остеопороза у пациентов хронической обструктивной болезнью легких в низкогорных условиях, а также отличия в течении сочетанных состояний остеопении и ХОБЛ в условиях высокогорья.
4. **Эффект от внедрения:** Повышение уровня знаний интернов и ординаторов о факторах риска и особенностях течения остеопороза в сочетании с ХОБЛ, в том числе в условиях высокогорья, что повысит качество диагностики и ведения пациентов с указанными состояниями в низкогорье и высокогорье Кыргызстана. Исследование одобрено локальным биоэтическим комитетом.
5. **Место и время внедрения:** Кафедра семейной медицины последипломного образования КГМА имени И.К.Ахунбаева, 2022-2024 учебные годы.
6. **Форма внедрения:** Использование полученных данных на лекциях и практических занятиях клинических ординаторов по специальности

«семейный врач» на кафедре семейной медицины последипломного образования КГМА имени И.К. Ахунбаева.

Доцент кафедры семейной медицины
ПДО КГМА им.И.К.Ахунбаева
к.м.н.

 Артыкбаева А.К.

Заведующий кафедрой семейной медицины
ПДО КГМА им.И.К.Ахунбаева
д.м.н., профессор

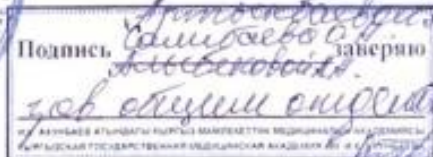


Салибаев О.А.

Эксперт по научно-техническим инновациям
КГМА им.И.К.Ахунбаева

Алыбекова А.А.

23.05.2024г



23.05.2024г