

УДК 616.24:616.71-007.234(23.03)
DOI: 10.36979/1694-500X-2024-24-1-4-11

**ОСТЕОПЕНИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГОРЬЯ**
(Обзор литературы)

А.А. Асанбаева, Н.Н. Бримкулов

Аннотация. Высокая частота остеопении и остеопороза у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких остается недооцененной из-за ее бессимптомного течения. По данным литературы, нарушение минеральной плотности костной ткани у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, имеющих факторы риска, представляет большой интерес для практической медицины и широко изучается. Однако течение остеопении и остеопороза у больных хронической обструктивной болезнью легких в условиях высокогорья изучено недостаточно. Цель данного исследования – изучить этот пробел в условиях Кыргызской Республики.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких; остеопения; остеопороз; факторы риска; высокогорье.

**БИЙИК ТООЛУУ ШАРТЫНДА ӨПКӨНҮН ӨНӨКӨТ ОБСТРУКТИВДҮҮ
ООРУСУ МЕНЕН ООРУГАНДАРДЫН ОСТЕОПЕНИЯЛЫК СИНДРОМУ**
(Адабияттарга сереп салуу)

А.А. Асанбаева, Н.Н. Бримкулов

Аннотация. Өпкөнүн өнөкөт обструктивдүү оорусу менен ооруган бейтаптарда остеопениянын жана остеопороздун жогорку деңгээли саламаттыкты сактоо системасында изилдөөгө алынбай калууда. Илимий булактарда, тобокелдик факторлорун эске алуу менен өпкөнүн өнөкөт обструктивдүү оорусу менен ооруган бейтаптардагы сөөктүн минералдык тыгыздыгынын бузулушу буга чейин жетиштүү деңгээлде изилденген. Бардыгынан мурда, остеопороз патологиялык сыныктар пайда болгонго чейин эч качан белги бербей тургандыгын белгилей кетүү керек. Бирок, тоолуу шарттарда жашоо факторун эске алуу менен өпкөнүн өнөкөт обструктивдүү оорусу менен ооруган бейтаптардагы остеопениянын жана остеопороздун жүрүшү аз изилденген боюнча калууда. Аларды изилдөө Кыргызстандын тургундарынын арасындагы аталган алкактагы жарандар менен иш алып барууну оптималдаштырууга мүмкүндүк берет.

Түйүндүү сөздөр: өпкөнүн өнөкөт обструктивдүү оорусу; остеопения; остеопороз; коркунуч факторлору; бийик тоолуу шарт.

**OSTEOPENIC SYNDROME IN PATIENTS WITH CHRONIC
OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AT HIGH ALTITUDE**
(Literature review)

A.A. Asanbaeva, N.N. Brimkulov

Abstract. The high incidence of osteopenia and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients remains underestimated due to its asymptomatic course. According to the literature, impaired bone mineral density (BMD) in COPD patients with risk factors is an area of great interest in practical medicine and has been widely studied. However, the course of osteopenia and osteoporosis in COPD patients in high altitude conditions has been insufficiently studied. The purpose of this study is to explore this gap in the conditions of the Kyrgyz Republic.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; osteopenia; osteoporosis; risk factors; high altitude.

Актуальность. Остеопения – это клинический термин, используемый для описания снижения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) ниже нормальных значений, но недостаточно низко, чтобы считаться остеопорозом. Снижение МПКТ является основной причиной повышенного риска переломов [1–3]. Переломы, обусловленные остеопорозом, преимущественно бедренной кости и позвоночника, являются серьезной проблемой для пожилой части населения [4, 5]. Что касается географической распространенности нарушений минеральной плотности костей, в Азии продемонстрированы самые низкие Т-показатели [6].

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) – широко распространенное заболевание респираторной системы, занимающее лидирующую позицию по летальности среди взрослого населения [3, 7]. Наличие остеопении и остеопороза у пациентов с ХОБЛ оказывает значимое негативное влияние на качество их жизни, социализацию и трудовую деятельность [8, 9]. Проблема полиморбидных пациентов рассматривается как одна из центральных задач на разных уровнях системы здравоохранения [10–12].

Кыргызстан является страной с очень высокой частотой лёгочных заболеваний, включая хронические обструктивные болезни легких [13]. В то же время в нашей стране значительный процент населения проживает в условиях высокогорья. Известно, что проживание в условиях высокогорья может усугублять течение ХОБЛ и имеет клинические особенности [14]. Поэтому очень важными являются исследования в нашей стране, подтверждающие (или опровергающие) эти взаимосвязи с нарушениями МПКТ, с последующими мерами по минимизации снижения МПКТ у групп риска [15]. В связи с этим изучение проблемы развития остеопении и остеопороза у пациентов, страдающих ХОБЛ, в условиях высокогорья является перспективным направлением.

Цель работы – изучение проблемы развития остеопороза и остеопении у пациентов, страдающих ХОБЛ, с учетом проживания в условиях высокогорья.

ХОБЛ – гетерогенная лёгочная патология с персистирующим поражением дыхательных

путей, ограничением воздушного потока прогрессирующего характера [4, 16]. Во всем мире ХОБЛ страдают примерно 300 млн человек, её распространенность составляет примерно 12,2 %. Данное заболевание представляет собой пятую по значимости причину смертности во всем мире, и по оценкам, к 2030 году она станет четвертой [17]. Согласно прогнозам подсчитано, что в течение жизни каждый десятый житель в мире заболеет ХОБЛ ввиду выраженности влияния факторов риска и места проживания [18, 19]. Несмотря на тот факт, что курение табака считается доминирующим фактором риска развития ХОБЛ, данным заболеванием страдают только примерно 45–50 % курильщиков [20, 21]. Около 25–45 % пациентов с ХОБЛ никогда не курили, при этом все больше данных показывают, что другие факторы риска, такие как инфекции дыхательных путей, голодание, хронические патологические процессы, плохой социально-экономический статус имеют важное значение для развития заболевания [22–24].

По данным научной литературы, общая глобальная распространенность остеопороза среди людей с ХОБЛ составляет в диапазоне от 27 до 67 % [8]. Механизмы возникновения остеопороза у пациентов с ХОБЛ по настоящее время не до конца изучены [9, 12, 25]. Можно перечислить общие факторы риска, такие как пожилой возраст, курение, низкий индекс массы тела (ИМТ), снижение физической активности, а также факторы риска, специфичные для заболеваний: системное воспаление, легочная дисфункция, использование глюкокортикоидов и недостаточность, дефицит витамина D [10, 11].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 1994 г. впервые предложила диагностические критерии остеопороза у женщин в постменопаузе и предложила диагностировать остеопороз на основе Т-показателя, который представляет собой разницу между значением МПКТ (в г/см²) индивидуума и средним значением МПКТ (выраженным в единицах стандартного отклонения [SD]) молодого взрослого в популяции [3, 12]. Снижение МПКТ отражает нарушение микроархитектуры кости, а разница между остеопенией и остеопорозом, скорее, количественная (по уровню МПКТ), чем качественная [16].

По данным ВОЗ, остеопения определяется как T-показатель от -1 до -2,5, а значения менее -2,5 являются диагностическими для остеопороза [3, 8, 17].

По данным популяционных исследований, 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 МПКТ происходит в Европе, за которой следуют регион Западной части Тихого океана, Юго-Восточная Азия и Америка [18, 19].

Общее влияние переломов из-за низкой МПКТ на систему здравоохранения впечатляет. В Северной Америке в 2005 г. прямые затраты на лечение, связанные только с хрупкими переломами, составили 19 млрд долл., а прямые и косвенные расходы на лечение, как ожидается, превысят 25 млрд долл. к 2025 году. Кроме того, подобные переломы значительно снижают качество жизни, и одни только переломы бедра могут связаны с годичной летальностью более 20 % [9, 17, 20].

Во всем мире бремя остеопороза отражается постоянно растущими медицинскими и больничными расходами на лечение переломов и уход [21]. По данным результатов исследований, проиндексированных в базах данных PubMed, Science Direct, Web of Science, Scopus и Google Scholar, исследователями сообщалось, что распространенность остеопороза среди женщин в мире составила 23,1 (95% ДИ 19,8–26,9), а среди мужчин – 11,7 (95% ДИ 9,6–14,1). Результаты анализа подгрупп также показывают, что среди мужчин наибольшая распространенность остеопороза наблюдалась в Азии, а среди женщин – в Африке [22]. Самая высокая распространенность остеопороза в исследованиях, изученных в Иране – 77,3 %, а самая низкая распространенность – в канадском исследовании – 1,07 % [23]. Распространенность остеопороза позвоночника и бедра была следующей: 26,3 % – в Японии, 21 % – в США, 14,3 % – в Германии, 9,9 % – во Франции, 9,7 % – в Италии, 7,8 % – в Великобритании, 6,3 % – в Испании, 2,6 % – в Канаде и 2 % – в Австралии. В целом число

людей с остеопорозом оценивается в 49 млн человек [21, 22, 24].

Остеопороз классифицируют на первичный (включает тип I и тип II) и вторичный. Первичный остеопороз наблюдается у женщин в постменопаузе, мужчин и женщин старше 70 лет вследствие старения [2, 10, 25]. Вторичный остеопороз вызван заболеваниями, лечением или идиопатическими причинами. К заболеваниям, вызывающим вторичный остеопороз, относятся системные заболевания, эндокринные заболевания и злокачественные новообразования.

Многими исследователями в своих работах была проанализирована частота распространения остеопении и остеопороза у пациентов с ХОБЛ (таблица 1) [26–30].

Факторы риска остеопороза делятся на две категории: модифицируемые и немодифицируемые. Индекс массы тела, курение, употребление алкоголя, отсутствие физической активности, дефицит кальция в пище и длительное применение глюкокортикоидов входят в число модифицируемых факторов риска остеопороза [29, 31]. Пол, возраст, раса и генетические характеристики входят в число немодифицируемых факторов риска остеопороза. Данные факторы также соотносятся с гендерными характеристиками. Например, у женщин факторами риска остеопороза являются преждевременная менопауза и потеря функции яичников до наступления менопаузы [32].

В обзоре Yu-Lin Tsai et al. в 58 исследованиях с 8753 участниками с ХОБЛ были количественно синтезированы текущие данные о распространенности и факторах риска остеопороза при ХОБЛ, продемонстрирована его общая глобальная распространенность 38 % (таблица 2) [33–37].

Адаптация человека к высокогорью и жизнь в горах – это взаимодействие многих физиологических и метаболических процессов, в которых секреция гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой играет центральную роль [38]. Эти изменения в секреции гормонов имеют решающее значение для поддержания гомеостаза и играют важную роль во время акклиматизации к гипоксической среде. Секреция многих гормонов, таких как кортизол,

Таблица 1 – Распространенность остеопении и остеопороза, оцениваемая по данным рентгенологического исследования у пациентов с ХОБЛ

| Исследование | Количество пациентов, n | Пол, М/Ж | Возраст, лет | Количество пациентов с остеопенией, % | Количество пациентов с остеопорозом, % |
|--------------------------|-------------------------|----------|--------------|---------------------------------------|--|
| Graat-Verboom et al. | 775 | 67/33 | 63 | 27–67 | 9–69 |
| Watanabe et al. | 136 | 136/0 | 71 | 43 | 39 |
| Ferguson et al. | 658 | 382/276 | 65 | 42 | 23 |
| Silva et al. | 95 | 62/33 | 67 | 42 | 42 |
| Ogura – Tomomatsu et al. | 85 | 78/7 | 75 | 22 | 24 |
| Katsura and Kida | 20 | 0/20 | 72 | - | 50 |

Таблица 2 – Факторы риска развития остеопороза у больных с ХОБЛ

| Факторы риска | Пояснение |
|--------------------------------|---|
| Дефицит витамина D | Дефицит витамина D характеризуется низким уровнем 25(ОН)D в сыворотке, что приводит к снижению уровня кальция в сыворотке и компенсаторному повышению уровня паратгормона (ПТГ) в сыворотке. ПТГ усиливает выработку кальцитриола путем стимуляции фермента 1- α -гидроксилазы в проксимальных извитых канальцах. Кальцитриол увеличивает всасывание кальция и фосфатов в кишечнике. Кальцитриол увеличивает экспрессию RANKL на поверхности остеобластов, что приводит к усилению взаимодействия RANK/RANKL. Взаимодействие RANK/RANKL вызывает резорбцию кости и последующее снижение МПКТ. Резорбция кости приводит к повышению уровня кальция в сыворотке крови |
| Использование кортикостероидов | Остеопороз, вызванный глюкокортикостероидами (ГКС), протекает в две фазы: быстрая фаза потери костной массы за счет остеокластов, опосредованная резорбцией кости, за которой следует более поздняя фаза потери костной массы, вызванная снижением костеобразования. ГКС оказывают действие как на остеобласты, так и на остеокласты при остеопорозе, но наиболее важным эффектом является ингибирование функций остеобластов. ГКС нарушают рекрутирование и активность остеобластов и способствуют апоптозу остеобластов и остеоцитов. Они влияют как на трабекулярное, так и на кортикальное костное образование, но трабекулярная кость первоначально поражается сильнее, чем кортикальная кость |
| Низкий индекс массы тела | Низкий индекс массы тела (ИМТ) признан ключевым фактором риска низкой МПКТ и будущего риска хрупких переломов, тогда как высокий ИМТ защищает от остеопороза. Изменения в составе тела являются важными физиологическими нарушениями у больных ХОБЛ |
| Анемия | Патофизиологическая связь между анемией и остеопорозом не ясна; однако эксперименты на людях и животных позволяют предположить роль гипоксии, связанной с анемией, как потенциального механизма развития остеопороза |
| Снижение физической активности | Физическая активность способствует увеличению МПКТ. Физические упражнения снижают возрастное снижение МПКТ примерно на 1 % в год у женщин в постменопаузе |
| Обострения ХОБЛ | Обострения ХОБЛ связаны с усилением воспаления, гипоксией, дисбалансом протеаз/антипротеаз и окислительным стрессом; все это может способствовать усилению резорбции кости, о чем свидетельствует повышенный уровень фрагментов коллагена I типа, что является предиктором потери костной массы |
| Курение | Курение вызывает остеопороз по нескольким потенциальным механизмам: изменение метаболизма кальцитропного гормона; нарушение регуляции производства, метаболизма и связывания эстрадиола; измененный метаболизм гормона коры надпочечников; влияние на систему RANK – RANKL – OPG; и влияние на метаболизм коллагена и костный ангиогенез |
| Высокогорная гипоксия | Проживание на экстремальной высоте (более 4500 м) может вызвать заметное ухудшение различных костных показателей, но последствия проживания на более низких высотах, где возможна адаптация к гипоксической среде, остаются пока невыясненными |

катехоламины, тестостерон, прогестерон, гормоны щитовидной железы, модифицирует процесс адаптации и может влиять на метаболизм минералов в костях [39, 40].

Результаты исследований по влиянию гипоксии на основные клетки костного ремоделирования противоречивы [41]. Вместе с тем показано, что воздействие гипоксии подавляет дифференцировку и активацию остеобластов и индуцирует активность остеокластов, в результате чего происходит изменение микроархитектоники кости, снижение ее прочности, что способствует повышенному риску переломов [42]. Гипоксическая среда задерживает рост и дифференцировку остеобластов и подавляет остеобластогенез, в 10 раз снижает костеобразующую активность остеобластов.

Кроме того, есть данные, что высота проживания может быть потенциальным фактором риска в горных районах [43]. В одном из исследований было показано, что люди с ожирением, живущие на больших высотах, чаще страдают хронической болью в коленях по сравнению с теми, кто живет ниже. Ряд исследований продемонстрировали, что воздействие среды 2%-го кислорода увеличивает активность остеокластов в 21 раз, а образование ямок резорбции – в 10 раз [44]. В связи с этим место проживания (например, высокогорье) также оказывает влияние на вероятность развития остеопороза у пациентов, страдающих ХОБЛ [45, 46].

Что касается частоты нарушений костной ткани на высокогорье, в литературе крайне мало информации об этом. Одним из первых исследований, посвященном взаимосвязи проживания в условиях высокогорья (более 4500 м над ур. м.) и плотности костной ткани является публикация Baker P.T, Little M.A. [47]. Имеются немногочисленные экспериментальные исследования, указывающие, что гипоксия может приводить к нарушениям развития костной ткани и дифференциации [48]. Одним из немногочисленных клинических исследований является исследование на 221 добровольце, которые 4 месяца провели на высокогорье. Впоследствии отмечалось ухудшение костной структуры, а также значительное снижение витамина D₃ и кальцитонина в крови [49]. Помимо измененной гормональной

среды, на здоровье скелета могут влиять факторы окружающей среды, такие как низкое парциальное давление O₂, экстремальный холод, низкая влажность и повышенное количество солнечного и ультрафиолетового излучения, преобладающего на большой высоте [50]. Arnett T.R. et al. показали, что низкое давление кислорода в окружающей среде стимулирует резорбцию кости за счет ускорения образования крупных остеокластов. Известно, что повышенная секреция глюкокортикоидов подавляет функцию остеобластов, а также вызывает отрицательный баланс кальция. В итоге исследования, которые были собраны за последние годы, не в полной мере отражают течения остеопении и остеопороза в условиях проживания в высокогорье.

Заключение

Наличие остеопении и остеопороза у пациентов с ХОБЛ обусловлено рядом факторов риска (дефицит витамина D, использование кортикостероидов, низкий индекс массы тела, анемия, снижение физической активности, курение и др.). Проживание в условиях высокогорья может оказывать неблагоприятное воздействие на состояние костной ткани у данного контингента пациентов. Ведение пациентов, страдающих ХОБЛ в условиях высокогорья, должно учитывать наличие остеопении и остеопороза и требует дополнительных научных исследований.

Поступила: 15.12.23; рецензирована: 29.12.23;
принята: 08.01.24.

Литература

1. Salari N., Ghasemi H., Mohammadi L. et al. The global prevalence of osteoporosis in the world: a comprehensive systematic review and meta-analysis // J Orthop Surg Res. 2021 Oct 17; 16 (1):609. DOI: 10.1186/s13018-021-02772-0. PMID: 34657598; PMCID: PMC8522202.
2. Kanis J.A., Johansson H., Oden A. et al. Epidemiology and Quality of Life Working Group of IOF. Worldwide uptake of FRAX // Arch Osteoporos. 2014; 9: 166. DOI: 10.1007/s11657-013-0166-8. Epub 2014 Jan 14. PMID: 24420978.
3. World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [Internet]. 2021 [cited 2021 Aug 10]. Available from: URL:[https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)).

4. *Watanabe R., Tanaka T., Aita K. et al.* Osteoporosis is highly prevalent in Japanese males with chronic obstructive pulmonary disease and is associated with deteriorated pulmonary function // *J Bone Miner Metab.* 2015; 33 (4): 392–400.
5. *Chang K.P., Center J.R., Nguyen T. V., Eisman J.A.* Incidence of hip and other osteoporotic fractures in elderly men and women: Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study // *J Bone Miner Res.* 19, 532–536 (2004).
6. *Chan W.P., Liu J. F., Chi W.L.* Evaluation of bone mineral density of the lumbar spine and proximal femur in population-based routine health examinations of healthy Asians // *Acta Radiol.* 45, 59–64 (2004).
7. *Ruvuna L., Sood A.* Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease // *Clin Chest Med.* 2020; 41: 315–27.
8. *Choudhury G., Rabinovich R., MacNee W.* Comorbidities and systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease // *Clin Chest Med.* 2014; 35 (1): 101–30.
9. *Chen Y.W., Ramsook A.H., Coxson H.O., Bon J., Reid W.D.* Prevalence and risk factors for osteoporosis in individuals with COPD: a systematic review and meta-analysis // *Chest.* 2019;156(6):1092–1110. DOI:10.1016/j.chest.2019.06.036.
10. *Silva D.R., Coelho A.C., Dumke A. et al.* Osteoporosis prevalence and associated factors in patients with COPD: a cross-sectional study // *Respir Care.* 2011; 56 (7): 961–968.
11. *Li Y., Gao H., Zhao L., Wang J.* Osteoporosis in COPD patients: Risk factors and pulmonary rehabilitation // *Clin Respir J.* 2022 Jul; 16 (7): 487–496. DOI: 10.1111/crj.13514. Epub 2022 Jun 10. PMID: 35688435; PMCID: PMC9329018.
12. *Jiang X., Good L.E., Spinka R., Schnatz P.F.* Osteoporosis screening in postmenopausal women aged 50–64 years: BMI alone compared with current screening tools // *Maturitas.* 2016; 83: 59–64. DOI:10.1016/j.maturitas.2015.09.009.
13. *Винников Д.В.* Различное содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе как показателя адаптации к высокогорью у мужчин и женщин, подверженных воздействию интермиттирующей гипоксии / Д.В. Винников, Н.Н. Бримкулов // *Вестник КРСУ.* 2011. Т. 11. № 7. С. 63–66.
14. *Бримкулов Н.Н.* Хроническая обструктивная болезнь легких в условиях высокогорья / Н.Н. Бримкулов, Д.В. Винников // *Вестник КРСУ.* 2014. Т. 14. № 2. С. 166–168.
15. *Мирджалилов В.М.* Анкетирование населения Кыргызстана для определения риска развития остеопороза. Расчет достоверных критериев к данному методу и их анализ / В.М. Мирджалилов, Н.Н. Сулайманова, Р.Л. Хамысбеков // *Вестник КРСУ.* 2018. Т. 18. № 2. С. 129–131.
16. *Павленко В.И.* Хроническая обструктивная болезнь легких и остеопороз: современное состояние проблемы / В.И. Павленко, Ю.Ю. Щегорцова, А.А. Бакина // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2023; (88): 135–146. URL:https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-88-135-146
17. *Васильева Л.В.* Роль генетических и метаболических нарушений при остеопорозе / Л.В. Васильева, Е.Н. Беззубцева, Е.В. Гостица, Е.Ф. Евстратова // *Медицинский вестник Юга России.* 2021; 12 (1): 6–13. URL:https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-1-6-13.
18. *Olortegui-Rodriguez J.J., Soriano-Moreno D.R., Benites-Bullón A. et al.* Prevalence and incidence of chronic obstructive pulmonary disease in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis // *BMC Pulm Med.* 2022 Jul 16; 22 (1): 273. DOI: 10.1186/s12890-022-02067-y. PMID: 35842603; PMCID: PMC9288210.
19. *Yang I.A., Jenkins C.R., Salvi S.S.* Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment // *Lancet Respir Med.* 2022 May; 10 (5): 497–511. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00506-3. Epub 2022 Apr 12. PMID: 35427530.
20. *Lesnyak O., Zakroyeva A., Lobanchenko O. et al.* A surrogate FRAX model for the Kyrgyz Republic // *Arch Osteoporos.* 2020 May 6; 15 (1): 68. DOI: 10.1007/s11657-020-00743-2. PMID: 32377964; PMCID: PMC7203583.
21. *Ward K.D., Klesges R.C.* A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density // *Calcif Tissue Int.* 2001; 68 (5): 259–270.
22. *Cecins E., Cavalheri, V., Taaffe D. R. et al.* Prevalence of suspected poor bone health in people with chronic obstructive pulmonary disease – A cross-sectional exploratory study // *Chronic Respiratory Disease.* (2022). 19, 1–4. URL:https://doi.org/10.1177/14799731221120429.
23. *Van Staa T.P., Leufkens H.G., Cooper C.* The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis // *Osteoporos Int.* 2002; 13 (10): 777–87.
24. *Ogura-Tomomatsu H., Asano K., Tomomatsu K. et al.* Predictors of osteoporosis and vertebral fractures in patients presenting with moderate-to-severe chronic obstructive lung disease // *COPD.* 2012; 9 (4): 332–337.

25. Chan D.C. et al. A 12-year ecological study of hip fracture rates among older Taiwanese adults // *Calcif Tissue Int.* 93, 397–404 (2013).
26. Ferguson G.T., Calverley P.M., Anderson J.A. et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the towards a revolution in COPD Health study // *Chest.* 2009;136(6):1456–1465.
27. Yang Y. et al. Inpatient cost of treating osteoporotic fractures in mainland China: a descriptive analysis // *Clinicoecon Outcomes Res.* 7, 205–212 (2015).
28. Burge R., Dawson-Hughes B., Solomon D.H. et al. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005–2025 // *J Bone Miner Res.* 2007 Mar;22(3):465–75. doi: 10.1359/jbmr.061113. PMID: 17144789.
29. Liang B., Feng Y. The association of low bone mineral density with systemic inflammation in clinically stable COPD // *Endocrine.* 2012;42(1):190–195. doi:10.1007/s12020-011-9583-x
30. Cole Z.A., Dennison E.M., Cooper C. The impact of methods for estimating bone health and the global burden of bone disease // *Salud Publica Mex* 2009;51(suppl 1):38–45.
31. Tsai Yu-Lin., Wang Hao-Ping., Wu Da-Wei. et al. Low Lung Function Is Associated with Low Baseline Calcaneus Ultrasound T-Score but a Slow Decline in T-Score in a Taiwanese Follow-Up Population with No History of Smoking, Bronchitis, Emphysema, or Asthma // *Journal of Personalized Medicine.* 10.3390/jpm13050795, 13, 5, (795), (2023).
32. Zhang Z.Q., Ho S.C., Chen Z.Q. et al. Reference values of bone mineral density and prevalence of osteoporosis in Chinese adults // *Osteoporos Int.* 25, 497–507 (2014).
33. Looker A.C. et al. Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults // *Osteoporos Int.* 8, 468–489 (1998).
34. Hui S.L., Slemenda C.W., Johnston C.C. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study // *J Clin Invest.* 81, 1804–1809 (1988).
35. Budhia S., Mikiyas Y., Tang M., Badamgarav E. Osteoporotic fractures: a systematic review of U.S. healthcare costs and resource utilization // *Pharmacoeconomics.* 30, 147–170 (2012).
36. Gibson O.R., Taylor L., Watt P.W., Maxwell N.S. Cross-Adaptation: Heat and Cold Adaptation to Improve Physiological and Cellular Responses to Hypoxia // *Sports Med.* 2017 Sep; 47 (9): 1751–1768. DOI: 10.1007/s40279-017-0717-z. PMID: 28389828; PMCID: PMC5554481.
37. Swenson E.R., Bärtsch P. High-altitude pulmonary edema // *Compr Physiol.* 2012 Oct; 2 (4): 2753–73. DOI: 10.1002/cphy.c100029. PMID: 23720264.
38. Knowles H.J. Distinct roles for the hypoxia-inducible transcription factors HIF-1 α and HIF-2 α in human osteoclast formation and function. // *Sci. Rep.* 2020. V. 10. P. 21072.
39. Usategui-Martín R., Rigual R., Ruiz-Mambrilla M. et al. Molecular Mechanisms Involved in Hypoxia-Induced Alterations in Bone Remodeling // *Int J Mol Sci.* 2022. V. 23 (6). P. 3233.
40. Gibson O.R., Taylor L., Watt P.W., Maxwell N.S. Cross-Adaptation: Heat and Cold Adaptation to Improve Physiological and Cellular Responses to Hypoxia // *Sports Med.* 2017 Sep; 47 (9): 1751–1768. DOI:10.1007/s40279-017-0717-z. PMID: 28389828; PMCID: PMC5554481.
41. Girard O., Duan R., Suzuki K., Yan X. Editorial: Hypoxia and exercise: Tissue specific and systemic adaptive responses // *Front Physiol.* 2022 Nov 24; 13: 1095416. DOI: 10.3389/fphys.2022.1095416. PMID: 36505080; PMCID: PMC9731280.
42. Baye K, Hirvonen K. Evaluation of Linear Growth at Higher Altitudes // *JAMA Pediatr.* 2020 Oct 1; 174 (10): 977–984. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.2386. PMID: 32832998; PMCID: PMC7445632.
43. Dahl C., Madsen C., Omsland T.K. et al. Contribution of elevation and residential proximity to the coast in explaining geographic variations in hip fracture incidence. A Norwegian Epidemiologic Osteoporosis Studies (NOREPOS) study // *Osteoporos Int.* 2021 May; 32 (5): 1001–1006. DOI: 10.1007/s00198-020-05736-y. Epub 2020 Nov 27. PMID: 33247392.
44. Arnett T.R., Gibbons D.C., Utting J.C. et al. Hypoxia is a major stimulator of osteoclast formation and bone resorption // *J Cell Physiol.* 2003 Jul; 196 (1): 2–8. DOI: 10.1002/jcp.10321. PMID: 12767036.
45. O'Brien K.A., Pollock R.D., Stroud M. et al. Human physiological and metabolic responses to an attempted winter crossing of Antarctica: The effects of prolonged hypobaric hypoxia // *Physiol. Rep.* 2018;6:e13613. DOI: 10.14814/phy2.13613. DOI – PMC – PubMed
46. Marenzana M., Arnett T.R. The Key Role of the Blood Supply to Bone // *Bone Res.* 2013; 1: 203–215. DOI: 10.4248/BR201303001. DOI – PMC – PubMed
47. Baker P.T., Little M.A. Bone density changes with age, altitude, sex, and race factors in Peruvians

- // Hum Biol. 1965 May; 37: 122–36. PMID: 14325445.
48. Brent M.B., Simonsen U., Thomsen J.S., Brüel A. Effect of Acetazolamide and Zoledronate on Simulated High Altitude-Induced Bone Loss // Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Feb 9; 13: 831369. DOI: 10.3389/fendo.2022.831369. PMID: 35222286; PMCID: PMC8864314.
49. Basu M., Malhotra A.S., Pal K., Kumar R. et al. Alterations in different indices of skeletal health after prolonged residency at high altitude // High Alt Med Biol. 2014 Jun; 15 (2): 170–5. DOI: 10.1089/ham.2013.1098. Epub 2014 Mar 25. PMID: 24666002.
50. Tanaka H., Minowa K., Satoh T. et al. Bone atrophy at high altitude // J Bone Miner Metab. 1992. 10. P. 31–36. URL: <https://doi.org/10.1007/BF02383459>.