

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ
РЕСПУБЛИКИ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ И ТЕРАПИИ
им. АКАДЕМИКА МИРСАИДА МИРРАХИМОВА**

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

Диссертационный совет Д 14.24.694

На правах рукописи

УДК [616.24-002.2:612.019]-616-001.12[23.03] (043.3)

МАДЕМИЛОВ МААМЕД ЖОЛДОШБЕКОВИЧ

**ОСТРАЯ ГОРНАЯ БОЛЕЗНЬ И ИЗМЕНЕНИЯ
КАРДИО-РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ
ПРИ КРАТКОВРЕМЕННОМ ПРЕБЫВАНИИ НА ВЫСОКОГОРЬЕ
И ПОДХОДЫ К ИХ ПРОФИЛАКТИКЕ**

14.01.25 – пульмонология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Бишкек – 2025

Работа выполнена в отделении пульмонологии и аллергологии с блоком интенсивной пульмонологии Национального центра кардиологии и терапии им. академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики.

Научный руководитель: **Сооронбаев Талантбек Маратбекович**
доктор медицинских наук, профессор,
директор Национального центра кардиологии и
терапии им. академика Мирсаида Миррахимова при
Министерстве здравоохранения Кыргызской
Республики

Официальные оппоненты: **Авдеев Сергей Николаевич**
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН,
заведующий кафедрой пульмонологии ФГАОУ ВО
Первого Московского государственного медицинского
университета им. И. М. Сеченова Министерства
здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Есетова Гульстан Утегеновна
кандидат медицинских наук, доцент,
заведующая кафедрой пульмонологии Казахского
национального медицинского университета им. С. Д.
Асфендиярова, г. Алматы

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России (Российская Федерация, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 28, стр. 10).

Защита состоится «27» марта 2025 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 14.24.694 по защите диссертации на соискание ученой степени доктора (кандидата) медицинских наук при Национальном центре кардиологии и терапии им. академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики, соучредитель Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева по адресу: 720040, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3, лекционный зал. Ссылка доступа к видеоконференции защиты диссертации: <https://vc.vak.kg/b/142-osc-4fa-33q>

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеках Национального центра кардиологии и терапии им. академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики (720040, г. Бишкек, ул. Тоголок Молдо, 3), Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева (720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92) и на сайте: <https://vak.kg>

Автореферат разослан «27» февраля 2025 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент



С. С. Абилова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из главных проблем современной медицины, что связано с её высокой распространенностью, значительными расходами на лечение и реабилитацию, а также вызываемым ею частым снижением трудоспособности, увеличением инвалидизации и существенным влиянием на смертность населения. Проблема ХОБЛ особенно актуальна для высокогорных регионов мира. Так, пациенты с ХОБЛ могут быть особенно уязвимы к воздействию гипобарической высокогорной гипоксии во время подъема на высокогорье или авиаперелетов. [С. Christensen и соавт, 2000; Т. А. Dillard и соавт, 1998; L.M. Seccombe и соавт, 2004; А. Chetta и соавт, 2007]

Острая горная болезнь (ОГБ) является наиболее распространенной патологией, которая возникает при кратковременном пребывании на высокогорье. Около 50% жителей низкогорья при быстром подъеме на высоту >3000 м над уровнем моря страдают от ОГБ, которая проявляется головной болью, потерей аппетита, слабостью, утомляемостью и бессонницей [У. Nussbaumer-Ochsner, 2007]. Было высказано предположение, что тяжёлая, нелеченая ОГБ может прогрессировать до острого высокогорного отёка головного мозга (ОВОГМ), характеризующегося сильной головной болью, атаксией, потерей сознания и в итоге смертью. Высокогорный острый отёк лёгких (ВООЛ) — ещё одна тяжёлая форма острого высокогорного заболевания, возникающая у восприимчивых людей, проявляющаяся чрезмерной гипоксической лёгочной вазоконстрикцией после быстрого подъема на высоту >3000 м. Основными симптомами являются одышка, кашель, ограничение физической активности и тяжёлая гипоксемия, которые могут быть опасны для жизни [D. Meier и соавт, 2017].

В этом контексте заслуживают внимания эффекты от приёма ацетазоламида для предупреждения ОГБ и других нежелательных проявлений у больных с ХОБЛ при подъеме на высокогорье. Ингибитор карбоангидразы является дыхательным стимулятором, который повышает почечную экскрецию бикарбоната и приводит к метаболическому ацидозу. У людей с гипоксемией, заболеваниями лёгких или находящихся в условиях высокогорья, ацетазоламид может корректировать респираторный алкалоз, вызванный гипоксией, и тем самым улучшить артериальную оксигенацию за счёт увеличения вентиляции [E. R. Swenson 1998]. Ацетазоламид может дополнительно стимулировать вентиляцию путём индукции тканевого ацидоза в головном мозге и периферических хеморецепторах [E. R. Swenson 1993]. Также ацетазоламид обладает сосудорасширяющим действием, которое может быть полезным для уменьшения лёгочной вазоконстрикции, развившейся вследствие гипоксемии у лиц, пребывающих в условиях высокогорья [Т. Ке и соавт, 2013; L.J. Террета и

соавт, 2007]. Ацетазоламид хорошо известен как препарат выбора для профилактики и лечения ОГБ [P. Värtsch 2013].

Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями, крупными научными программами (проектами), основными научно-исследовательскими работами, проводимыми образовательными и научными учреждениями.

Данная диссертационная работа была выполнена в рамках научно-исследовательской работы Национального центра кардиологии и терапии им. академика Мирсаида Миррахимова (НЦКиТ).

Цель исследования.

Основной целью исследования было изучить частоту развития острой горной болезни, неблагоприятных эффектов воздействия высокогорья (НБЭВ) и другие патологические состояния, вызванные кратковременным пребыванием в условиях высокогорья у больных с хронической обструктивной болезнью лёгких, а также разработка подходов к их профилактике с использованием ацетазоламида.

Задачи исследования:

1. Изучить предикторы развития, частоту острой горной болезни и других патологических состояний у больных с ХОБЛ при кратковременной адаптации к условиям высокогорья.
2. Исследовать изменения лёгочной гемодинамики и функции лёгких у больных с ХОБЛ при кратковременном пребывании в условиях высокогорья.
3. Исследовать клинические и физиологические эффекты от приёма ацетазоламида для профилактики острой горной болезни и других осложнений у больных с ХОБЛ, вызванных кратковременным пребыванием в условиях высокогорья.

Объект исследования. В исследовании приняли участие 176 больных с ХОБЛ проживающих в условиях низкогогорья (<760м).

Дизайн исследования. Это было рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое параллельное исследование, по оценке эффективности ацетазоламида для профилактики и лечения ОГБ и других нежелательных проявлений, обусловленных высокогорьем у больных с ХОБЛ (ОФВ₁ 40-80% от должного, SpO₂ ≥92%, PaCO₂ <5,5 кПа на высоте 750 м), живущих в условиях низкогогорья (800 м).

Научная новизна полученных результатов.

Результаты исследования позволят разработать новые подходы к профилактике неблагоприятных эффектов воздействия высокогорья у больных хронической обструктивной болезнью легких с приемом ацетазоламида при подъеме и кратковременном пребывании на высокогорье.

Практическая значимость полученных результатов:

1. Разработка методов профилактики, лечения ОГБ и других осложнений у больных с ХОБЛ с использованием ацетазоламида при подъёме и кратковременном пребывании на высокогорье.
2. Результаты данных о клинических последствиях влияния высокогорной гипоксии при кратковременном пребывании в условиях высокогорья, включающее оценку качества жизни, физической работоспособности, нарушений дыхания во время сна и деятельности сердечно-сосудистой системы, могут служить научной основой для улучшения клинической практики и ведения больных с ХОБЛ при планировании поездки в высокогорные регионы и авиаперелётах.
3. Результаты исследования внедрены в Национальном центре кардиологии и терапии имени академика М.М. Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики. Профилактическая терапия ацетазоламидом в дозе 125 миллиграмм утром и 250 миллиграммов вечером у больных ХОБЛ при кратковременном пребывании в условиях высокогорья снижает развитие ОГБ и других неблагоприятных эффектов воздействия высокогорья и может служить в качестве первой профилактической меры у пациентов с ХОБЛ, путешествующих на высокогорье, для снижения риска эвакуации, медикаментозного лечения или риска для здоровья (акт внедрения №4 от 15.06.2021 г.).

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Факторами, повышающими риск развития ОГБ и НБЭВ во время пребывания на высокогорье, являются пол, возраст и степень обструкции. У женщин риск выше по сравнению с мужчинами, у пожилых людей риск выше по сравнению с молодыми, степень обструкции, у лиц с более низким объёмом форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) риск выше по сравнению с теми, у кого ОФВ1 выше. Симптомы ОГБ и НБЭВ наблюдались у 76% пациентов с ХОБЛ II–III степени во время подъема и кратковременной адаптации к условиям высокогорья.
2. У участников на высоте 3100 метров наблюдаются изменения в лёгочной гемодинамике и функции лёгких. В частности, в группе плацебо, фиксировалось повышение давления в лёгочной артерии, а также увеличение спирометрических показателей, таких как ОФВ1 и форсированная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ).
3. Использование ацетазоламида у пациентов с ХОБЛ на высокогорье снижает риск развития ОГБ и НБЭВ на высокогорье почти на 49%. Препарат способствует снижению давления в лёгочной артерии, улучшению показателей насыщения крови кислородом (SpO2) и уменьшению частоты ночной гипоксемии.

Личный вклад соискателя

Автором диссертации проведен информационный поиск, собран клинический материал, проведена статистическая обработка результатов, дана их интерпретация, сделаны выводы, написаны статьи, освоены методы проведения и интерпретации результатов использованных исследований.

Апробация результатов диссертации

Материалы работы были представлены на симпозиуме «Cardio – pulmonary acclimatization and adaptation to high altitude: from physiology to clinical practice», с устным докладом (г. Чолпон-Ата, Кыргызстан, 2016); на конгрессе Европейского Респираторного Общества (Мадрид, Испания 2019); на виртуальном конгрессе Европейского Респираторного общества (2020); На X национальном конгрессе по болезням органов дыхания и аллергии г. Бишкек с устным докладом (г. Бишкек, Кыргызстан, 2020), На XII национальном конгрессе по болезням органов дыхания и аллергии и 2-ом международном кыргызско-швейцарском высокогорном медицинском и исследовательском симпозиуме г. Нарын с устным докладом (г. Нарын, Кыргызстан, 2021), на межотделенческой конференции Национального центра кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова (г. Бишкек, Кыргызстан, 2023).

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях.

По материалам диссертации опубликованы 6 научных статей в рецензируемых международных медицинских журналах, индексируемых в базе данных Web of science.

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на 100 страницах машинописного текста и состоит из введения и 3х глав: «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты исследований», а также «Выводы» и «Практические рекомендации». Список литературы включает 101 источник иностранных авторов. Работа иллюстрирована 17 таблицами, 13 рисунками и диаграммами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении представлены актуальность темы исследования, обоснование необходимости его выполнения, цель, задачи, научная новизна, практическая значимость работы и основные положения диссертации, выносимые на защиту.

Глава 1. Обзор литературы. В данной главе произведен аналитический обзор литературы и представлено развернутое обоснование актуальности темы.

В разделе 1.1. были рассмотрены проблемы воздействия высокогорья на здоровье человека и ответную физиологическую реакцию организма на гипобарическую гипоксию, частоту посещаемости отдельных высокогорных регионов людьми в силу различных обстоятельств, а также путешествий.

В разделе 1.2. были подняты вопросы ОГБ, как патологии и её распространённости среди здорового населения. Описаны различные виды последствий высокогорья на здоровье, такие как НБЭВ, острый высокогорный отек головного мозга, высокогорный отек легких и другие.

В разделе 1.3. приведены данные по распространённости ХОБЛ, патофизиологии, методах диагностики, лечения, структурные и функциональные изменения. Рассмотрены исследования, проведенные с участием пациентов ХОБЛ на высокогорье или в специальных созданных условиях гипоксии.

В разделе 1.4. рассмотрены современные существующие методы профилактики и лечения ОГБ, такие как: оксигенотерапия, Дексаметазон, Силденафил, ацетазоламид и другие. В этом контексте заслуживают внимания эффекты ацетазоламида для предупреждения ОГБ и других нежелательных проявлений у больных с ХОБЛ при подъеме на высокогорье. Ингибитор карбоангидразы, является дыхательным стимулятором, который повышает почечную экскрецию бикарбоната и приводит к метаболическому ацидозу. У людей с гипоксемией, заболеваниями легких или находящихся в условиях высокогорья, ацетазоламид может корректировать респираторный алкалоз, вызванный гипоксией и тем самым улучшить артериальную оксигенацию за счет увеличения вентиляции. Ацетазоламид может дополнительно стимулировать вентиляцию путем индукции тканевого ацидоза в головном мозге и в периферических хеморецепторах. Также ацетазоламид обладает сосудорасширяющим действием, которое может быть полезным для уменьшения легочной вазоконстрикции, развившейся вследствие гипоксемии у лиц, пребывающих в условиях высокогорья. Ацетазоламид хорошо известен как препарат выбора для профилактики и лечения ОГБ.

В разделе 1.5. отмечено, что очень мало известно о физиологических и клинических реакциях у пациентов с хроническими респираторными заболеваниями на высокогорье. В настоящее время не ясно, можно ли снизить осложнения, вызванные высокогорьем у больных с ХОБЛ применяя с профилактической целью лекарственные средства такие, как ацетазоламид.

Глава 2. Методология и методы исследования. В 2.1. описаны гипотеза, цели и задачи исследования. Пациенты с ХОБЛ определены, как объект исследования, сформулированы критерии включения и исключения исследования.

2.2. Дизайн исследования. По дизайну это было рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое параллельное исследование (дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.)



Рисунок 2.1 – Дизайн исследования.

2.3. Основные методы исследования. Здесь описаны основные методы исследования, которые включали в себя: анамнез, симптомы, клинический осмотр, опросники ОГБ, 6-ти минутный тест ходьбы, ЭКГ, ЭХОКГ, полиграфию, спирометрию с бронходилатационным тестом, кардиопульмональный нагрузочный тест, анализ газов артериальной крови, ацетазоламид.

2.4. Вмешательство. Исследования было проведено на базе отделения пульмонологии и аллергологии с блоком интенсивной пульмонологии НЦКиТ (Бишкек 760м.), а затем во время 2-х дневного пребывания в высокогорном научно-исследовательском центре Тоо-Ашуу (3100 м.), где участники получали капсулы ацетазоламида (125 мг, 1 капсула утром и 2 капсулы вечером) или плацебо под наблюдением исследователей начиная за 24 часа до и во время пребывания на высоте 3100 м.

2.5. Определение первичного результата. Первичным результатом было частота возникновения комплексной конечной точки НБЭВ, определяемой как одно или более из следующих состояний во время пребывания на высоте 3100 м: ОГБ по шкале Лейк-Луиза ≥ 3 , включая головную боль и (или) AMSc $\geq 0,7$;

тяжёлая гипоксемия, среднее значение SpO₂ в покое <80% в течение >30 мин или <75% в течение >15 мин; индуцированная физической нагрузкой десатурация кислорода SpO₂ < 75% в течение >1 мин, сопровождаемая симптомами или признаками гипоксемии; симптоматическое сердечно-сосудистое заболевание, такое как гипертензия, систолическое артериальное давление >200 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление >110 мм рт. ст., не реагирующее на препараты, боль в груди с ЭКГ-признаками ишемии или впервые возникшей аритмией; выход из исследования по решению независимого врача, ответственного за безопасность участников, или по желанию самого пациента.

2.6. Размер выборки. Требовался объём выборки в 154 участника. С учётом отсева планировалось набрать 180 пациентов.

2.7. Рандомизация и ослепление. Участники исследования были распределены случайным образом с помощью компьютерной программы STATA на группы с распределением 1:1, получающие ацетазоламид и плацебо с учётом возраста, пола и степени обструкции.

2.8. Анализ данных и статистика. Данные описаны в виде чисел, подсчётов и средних \pm SD. Первичные результаты анализировались с помощью статистики хи-квадрат в популяциях «анализ по назначенному лечению — ИТТ-анализ (intention-to-treat)» и per-protocol. Статистически значимыми считались двухсторонние вероятности $P < 0,05$. Кроме того, были проведены анализы пропорциональных рисков Каплана — Мейера и Кокса.

2.9. Научная новизна исследования. Впервые была оценена эффективность применения ацетазоламида на клиническую симптоматику, функцию дыхания, лёгочную гемодинамику и профилактику ОГБ и НБЭВ у больных с ХОБЛ при подъёме и кратковременном пребывании на высокогорье.

2.10. Ожидаемые результаты. Предлагаемое исследование позволит определить предикторы развития ОГБ и приём ацетазоламида снизит риск развития осложнений, обусловленных высокогорьем, уменьшит выраженность симптомов ОГБ и другие субъективные неприятные ощущения.

2.11. Практическая значимость и возможная область применения. Исследование поможет в разработке методов профилактики, лечения ОГБ и других осложнений у больных с ХОБЛ с использованием ацетазоламида при подъёме и кратковременном пребывании на высокогорье.

2.12. Формы внедрения. Полученные результаты дали возможность создания нового подхода к профилактике ОГБ у пациентов с ХОБЛ. Полученные данные будут представлены в виде брошюр, клинических рекомендаций, методических пособий, лекционных материалов, презентаций на международных конференциях, форумах и конгрессах и опубликованы в международных медицинских журналах.

2.13. Отбор участников исследования. Проведён отбор пациентов с ХОБЛ II–III степени, диагностированной согласно рекомендациям GOLD в г. Бишкек и

селах Чуйской области в итоге в исследование были включены 185 пациентов с ХОБЛ.

2.14. Рандомизация и ослепление. Согласно критериям включения в исследование было приглашено 482 пациента с ОФВ₁ от 40% до 80% от должного, из них в ходе отбора 297 пациентов из-за различных причин были исключены, в итоге в рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое параллельное исследование были включены 185 пациентов с ХОБЛ (Рисунок 2.3.)

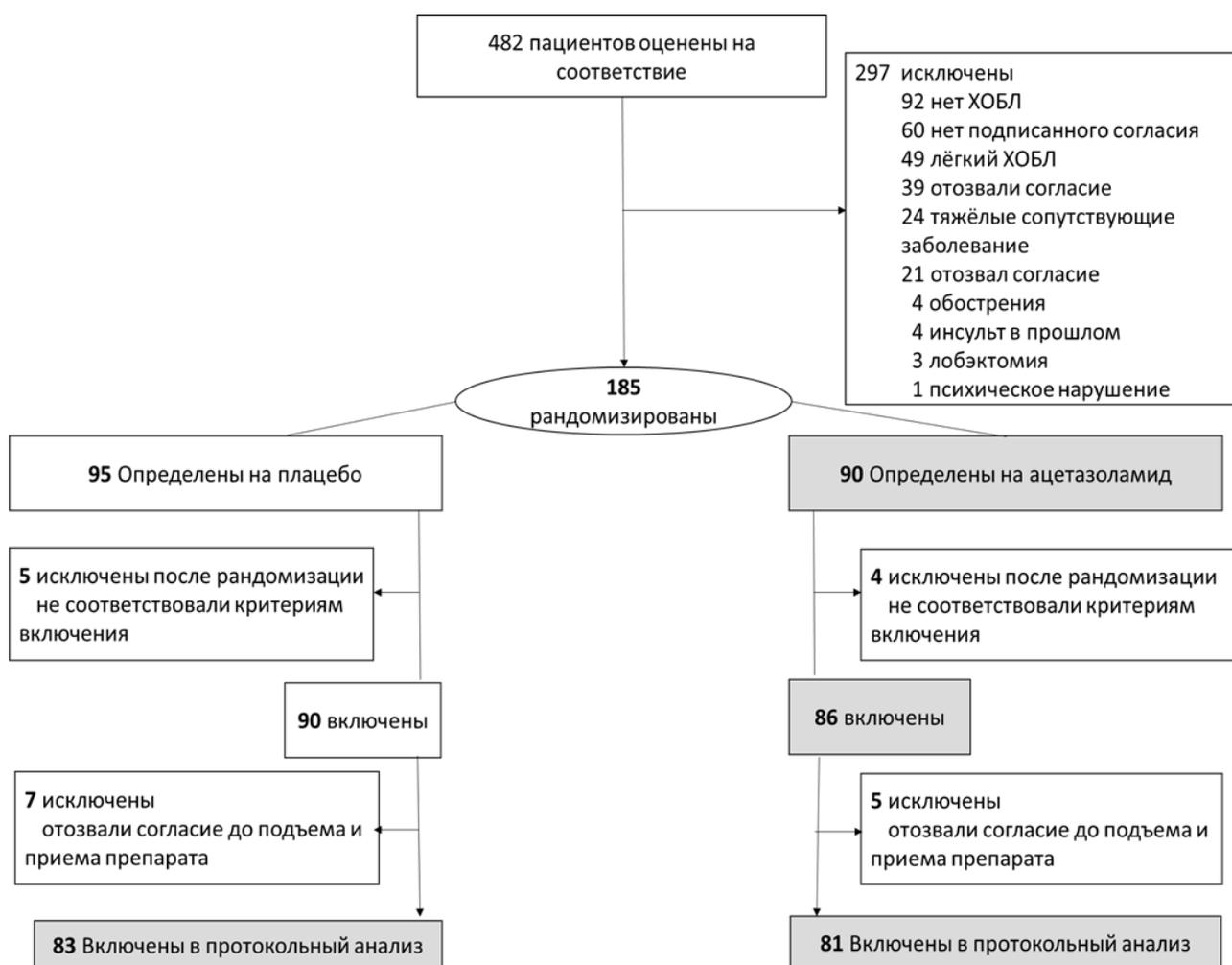


Рисунок 2.3 – Дизайн исследования. Согласно протоколу, в общей сложности 176 пациента завершили исследование.

После базового обследования была проведена рандомизация включённых в исследование пациентов (N = 185) по возрасту, полу, степени тяжести ХОБЛ и другим необходимым параметрам. Девять (5%) пациентов с ХОБЛ были исключены после рандомизации, но до начала второго этапа исследования, поскольку слепой анализ показал, что они не соответствуют критериям включения. Таким образом, из 482 приглашенных пациентов 176 были включены

в рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое, параллельное исследование.

2.15. Клинико-функциональная характеристика пациентов. 117 участников (66%) были лицами мужского пола и 59 — женского (34%). Средний возраст участников составил 57 ± 9 лет, средний показатель ИМТ составил $27,4 \pm 4,7$ кг/м². У основной части участников показатели ОФВ1 составили $63 \pm 11\%$ от должного при индексе Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ) $0,59 \pm 0,09$, что соответствует среднетяжёлой степени обструкции

Глава 3. Результаты собственных исследований.

3.1. Первичные результаты. В этой главе диссертации описываются результаты собственных исследований. Результат исследования показал, что из 176 пациентов, 110 обследуемых (62,5%) испытывали НБЭВ, требующее лечения или спуска на более низкую высоту. В общей сложности 78 из 176 (44%) пациентов находились в течение двух дней на высоте 3100 м.

Анализ показал, что НБЭВ был обнаружен у 68 из 90 (76%) пациентов, в группе плацебо, и у 42 из 86 (49%) пациентов, в группе ацетазоламида ($P < 0,001$) Частота и время НБЭВ представлены в таблице 3.1. и на рисунке 3.1. Показатель – число больных, которых необходимо лечить, ЧБНЛ (NNT) составил 3,7 (95% ДИ от 2,5 до 8,0).

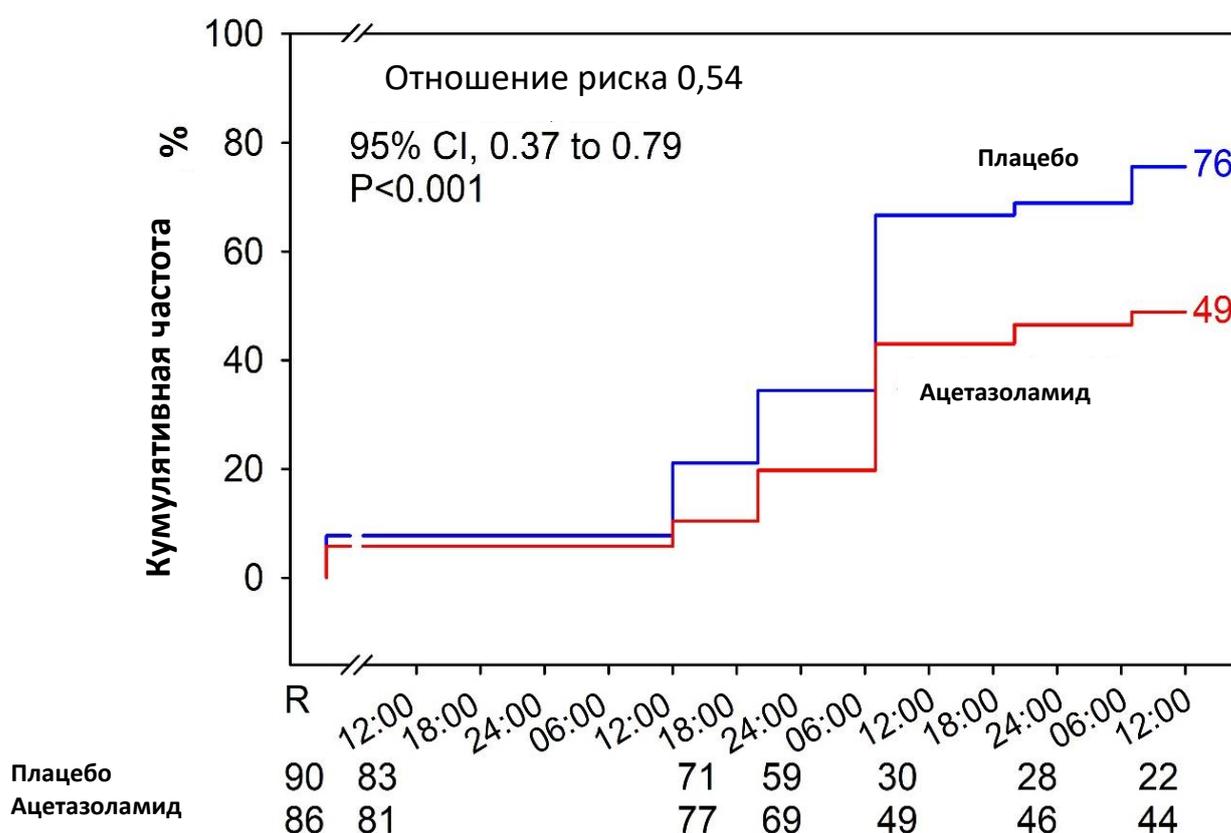


Рисунок 3.1 – Частота проявлений НБЭВ.

Таблица 3.1 – Частота НБЭВ – анализ «ITT»

Результаты 176 пациентов с ХОБЛ	Плацебо (N=90) (%)	Ацетазоламид (N=86) (%)	P-значение ^c	Пропорциональный риск Кокса (95% ДИ)
Первичный результат: Частота НБЭВ любого типа, у всех участников N (%)	68 из 90 (76)	42 из 86 (49)	<0,001	0,54 (от 0,37 до 0,79)
у мужчин N (%)	43 из 62 (69)	26 из 55 (47)	0,015	0,59 (от 0,37 до 0,97)
у женщин N (%)	25 из 28 (89)	16 из 31 (52)	0,002	0,43 (от 0,23 до 0,81)
Частота НБЭВ, подтипы ^a				
Тяжелая гипоксемия: пульсоксиметрия <80% в течение >30 мин, N (%)	40 (44)	14 (16)	нет данных	0,30 (от 0,16 до 0,55)
Острая горная болезнь (оценка по ШЛЛ≥3, включая головную боль и/или оценка по шкале AMSc≥0,7) ^d	25 (28)	23 (27)	нет данных	0,80 (от 0,45 до 1,42)
Другие интеркуррентные заболевания и/или симптомы, N (%) ^b	2 (2)	1 (1)	нет данных	нет данных

Примечания:

^a сообщается частоте подтипов, проявляющихся как первое проявление НБЭВ либо отдельно, либо одновременно с другими подтипами;

^b подробности представлены в дополнительных таблицах.

^c Значения P вычисляются с помощью хи-квадрата или точной статистики Фишера.

^d оценка по шкале Лейк-Луиз колеблется от 0 до 15 баллов (от отсутствия до тяжелой степени), оценка по шкале ОГБ колеблется от 0 до 5 баллов (совсем не до крайней степени).

Проявления НБЭВ снижались при использовании ацетазоламида было значительным, как у мужчин, так и у женщин (Рисунок 3.2.)

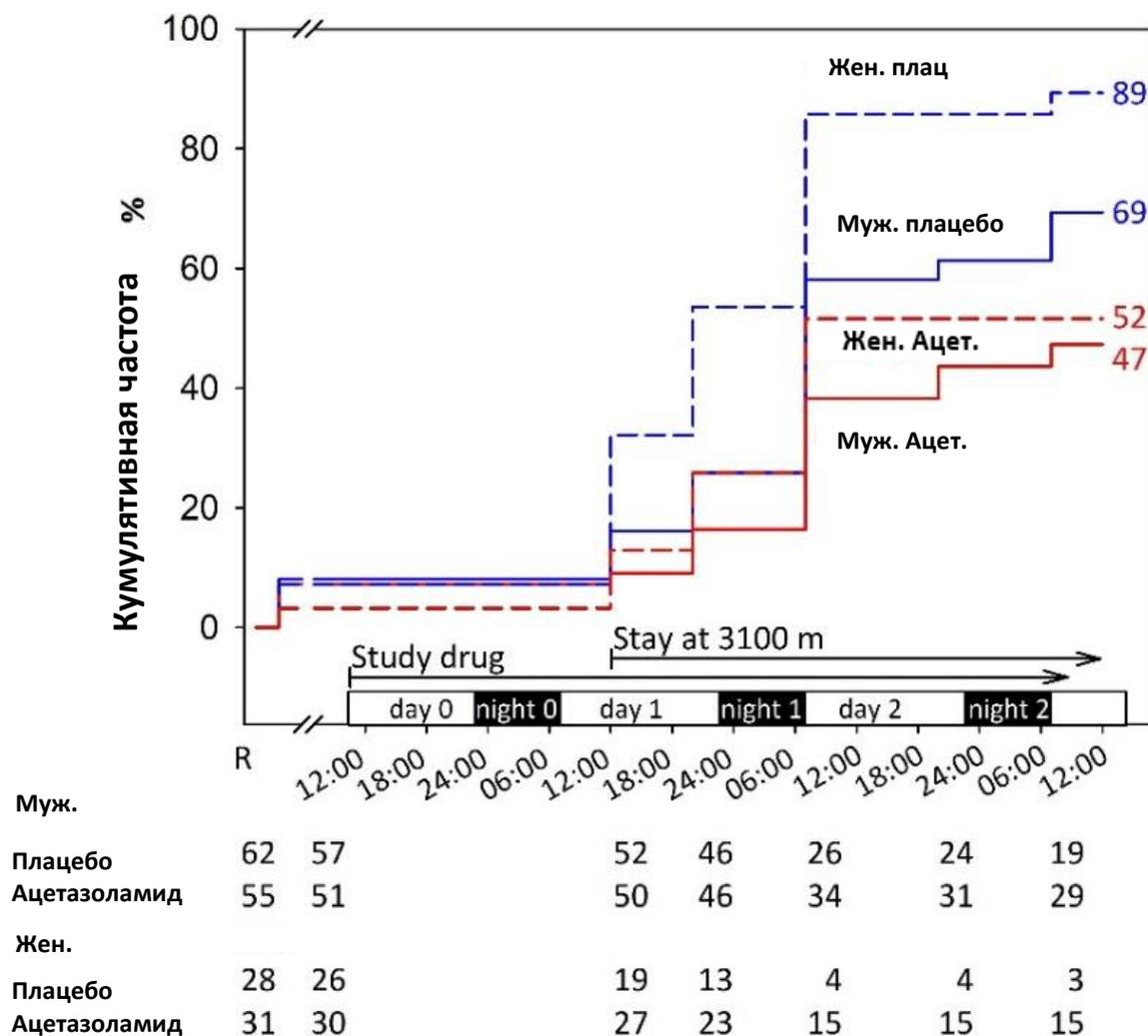


Рисунок 3.2 – Частота наиболее распространенного подтипа НБЭВ, «тяжелой гипоксемии».

3.2. Вторичные результаты.

3.2.1. Клинические и физиологические эффекты от приёма ацетазоламида. У пациентов с ХОБЛ без проявления НБЭВ симптомы ОГБ были в целом лёгкими и не различались между группами. Вечером после подъёма на 3100 м SpO₂ снизилось до <85% у 20 из 79 пациентов (25%) в группе плацебо и у 6 из 78 пациентов (8%) в группе ацетазоламида. На следующий день

уровни PaO₂, SaO₂ и PaCO₂ снижались в обеих группах, но дневная гипоксемия была менее выражена в группе ацетазоламида (межгрупповая разница PaO₂ — 3 мм рт. ст., 95% ДИ от 0 до 6). У пациентов, принимавших ацетазоламид, ночная гипоксемия во время сна на высокогорье и апноэ сна были менее выражены, а субъективное качество сна было лучше по сравнению с группой плацебо. Повышение артериального давления, связанное с пребыванием на высокогорье, было менее выраженным у пациентов, принимавших ацетазоламид, по сравнению с группой, принимавшей плацебо (таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Анализ по протоколу

Пациенты с ХОБЛ, ^a	Группа плацебо (N=83)		Группа ацетазоламида (N=81)		Межгрупповая разница в изменение, вызванное высотой (95% ДИ)
	760 м	3100 м	760 м	3100 м	
Клиническое обследование	N=83	N=30	N=81	N=48	
Вес (кг)	73,7 ± 1,5	73,4 ± 1,6	74,2 ± 1,5	74,0 ± 1,5	0,1 (от -1,6 до 1,8)
ЧСС, уд/мин	72 ± 1	74 ± 2	72 ± 1	73 ± 1	-1 (от -5 до 3)
Пульсоксиметрия, %	94,6 ± 0,3	88,8 ± 0,4	94,4 ± 0,3	90,0 ± 0,3	1,5 (от 0,3 до 2,6)
Среднее АД, мм рт. ст.	96 ± 1	105 ± 2	96 ± 1	98 ± 2	-7 (от -11 до -3)
Анализ газов артериальной крови	N=60	N=29	N=61	N=47	
pH	7,40 ± 0,00	7,44 ± 0,00	7,40 ± 0,00	7,36 ± 0,00	-0,07 (-0,08 до - 0,06)
PaCO ₂ , мм рт. ст.	42 ± 0	36 ± 1	42 ± 0	33 ± 0	-3 (от -5 до -1)
PaO ₂ , мм рт. ст.	69 ± 1	58 ± 1	69 ± 1	61 ± 1	3 (от 0 до 6)
SaO ₂ , %	93,2 ± 0,3	87,6 ± 0,4	93,2 ± 0,3	88,7 ± 0,3	1,1 (от 0,1 до 2,1)
Гематокрит, %	42,6 ± 0,5	42,5 ± 0,6	42,9 ± 0,5	45,0 ± 0,5	2,1 (от 1,0 до 3,2)
Спирометрия	N=83	N=30	N=81	N=48	
ОФВ ₁ , % от должного	70 ± 2	74 ± 2	67 ± 2	76 ± 2	5 (от 0 до 9)
Время нахождения с SpO ₂ <85%, в % TIB	2 ± 2	48 ± 3	3 ± 2	26 ± 2	-23 (от -31 до - 14)
ФЖЕЛ, % отдолжного	96 ± 2	101 ± 2	92 ± 2	102 ± 2	5 (от 1 до 9)

Исследование сна	N=62	N=31	N=63	N=55	
Среднее ночное SpO ₂ , %	91,0 ± 0,2	84,4 ± 0,3	90,6 ± 0,2	85,7 ± 0,2	1,7 (от 0,9 до 2,5)

Окончание таблицы 3.4

Индекс десатурации кислорода, >3% провалов/ч	4,3 ± 0,8	19,8 ± 2,2	5,1 ± 0,8	11,1 ± 1,3	-9,4 (от -14,1 до -4,8)
Субъективное качество сна, ВАШ мм	63 ± 3	47 ± 3	62 ± 3	58 ± 3	13 (от 2 до 23)

Примечания:

^aДанные представляют собой средние значения ±SD (95% ДИ) с ночи на высоте 760 м и ночи в день подъема на 3100 м (исследования сна в течение ночи 1) и со следующего утра (дневные оценки в день 2) на каждой высоте. Анализ по протоколу включает всех пациентов без НБЭВ до соответствующего измерения. ОФВ₁ = объем форсированного выдоха за одну секунду; ФЖЕЛ = форсированная жизненная емкость легких; РаО₂, РаСО₂ = артериальное парциальное давление кислорода и углекислого газа – значения в мм рт. ст. можно преобразовать в кПа путем деления на 7,5; SaO₂ = насыщение артериальной крови кислородом; SpO₂ = пульсоксиметрия; ВАШ = визуальная аналоговая шкала субъективного качества сна в диапазоне от 0 до 100 мм (от очень плохого до отличного); ТИВ = (time in bed) время в постели

3.2.2. Оценка лёгочной гемодинамики. В обеих группах градиент давления трикуспидальной регургитации (TRPG) значительно увеличился — с 760 м на 3100 м (плацебо с 22 ± 7 до 30 ± 10 мм рт. ст., P < 0,001; ацетазоламид с 20 ± 5 до 24 ± 7 мм рт. ст., P = 0,005), причём в группе ацетазоламида среднее различие (95% ДИ) составило -5 мм рт. ст. (от -9 до -1) (эффект лечения P = 0,015). В то время как ударный объём сохранялся в группе плацебо, в группе ацетазоламида наблюдалось снижение ударного объёма на высокогорье. На высокогорье также увеличивался минутный объём кровообращения (МОК, сердечный выброс) в группе плацебо и сохранялся в группе ацетазоламида, в результате чего разница составила -0,6 л/мин (от -1,0 до -0,2, P = 0,003). Систолическая экскурсия плоскости трехстворчатого кольца TDI увеличилась на высокогорье.

3.2.3. Нарушения дыхания во время сна. У 70 пациентов, получавших ацетазоламид, SpO₂ на высоте 760 м и 3100 м в первую ночь составило 91 ± 2% и 86 ± 2% соответственно; десатурационный индекс составил 6,0 ± 6,5 и 13,8 ± 14,4 в час (P < 0,001 против 760 м, в обоих случаях). У 69 пациентов, получавших плацебо, SpO₂ на высоте 760 м и 3100 м в первую ночь составило 91 ± 2 и 84 ± 2% соответственно; десатурационный индекс составил 5,9 ± 8,4 и 26,3 ± 26,6 в час (P < 0,001, в обоих случаях). Среднее различие (95% ДИ), вызванное изменением высоты при приёме ацетазоламида, по сравнению с плацебо

составило SpO₂ + 2% (от 1 до 2, P < 0,001), десатурационный индекс –11,7 в час (от –16,9 до –6,5, P < 0,001) (рисунок 3.7).

У неакклиматизированных жителей низкогорья с ХОБЛ при двухдневном пребывании на высоте 3100 м профилактическое лечение ацетазоламидом уменьшало частоту выраженной ночной гипоксемии и периодического дыхания, связанного с высокогорьем.

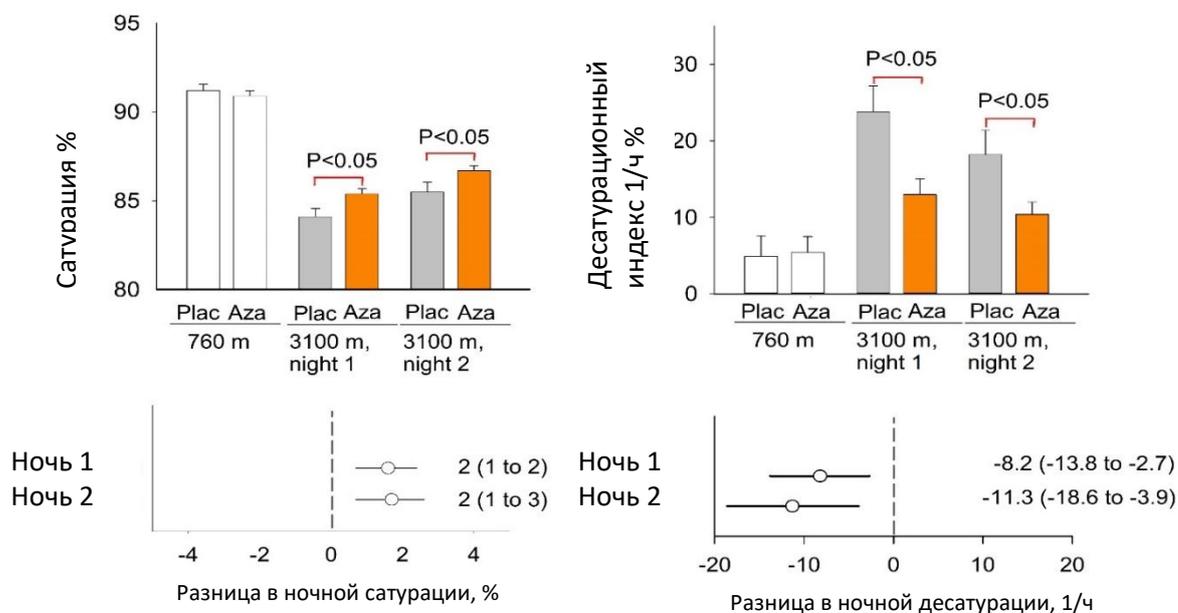


Рисунок 3.7 — Ночной паттерн дыхания, оценённый с помощью ночного SpO₂ и индекса десатурации кислорода у пациентов с ХОБЛ на разных высотах

3.2.4. Кардиопульмональные нагрузочные тесты. На высоте 3100 м максимальная производительность значительно снизилась примерно на 10% в обеих группах: ацетазоламида — с 105 ± 40 Вт (760 м) до 91 ± 40 Вт (3100 м); плацебо — с 107 ± 41 Вт (760 м) до 97 ± 41 Вт (3100 м); P < 0,001 в обоих случаях. Преобладающей субъективной причиной прекращения нагрузки была усталость ног (72% в группе плацебо, 92% в группе ацетазоламида), второй по частоте причиной была одышка (54% в группе плацебо, 60% в группе ацетазоламида). Разница снижения W_{max} во время пребывания на высокогорье между группами не была статистически значимой (средняя разница ацетазоламида минус плацебо –3 Вт, 95% ДИ от –9 до 3, P = 0,305).

3.2.5. Изменения на электрокардиограмме. ST-сегмент в отведении aVR на 80 мс от точки J (J + 80 мс) показал небольшое, но статистически значимое изменение в группе плацебо при сравнении STE на высоте 3100 м и 760 м после нагрузки; средняя разница (95% ДИ) составила 0,22 мм (95% ДИ от 0,06 до 0,39; P < 0,05). Однако во всех других измерениях при J + 80 мс или J + 60 мс не было

обнаружено значительных изменений сегмента ST в aVR ни в связи с высотой, ни в связи с использованием ацетазоламида.

ВЫВОДЫ

1. Предикторами развития острой горной болезни и неблагоприятных эффектов воздействия высокогорья являются пол (женщины имеют более высокий риск, ОР 1.68, 95% ДИ 1.03-2.77), возраст (у пожилых по сравнению с молодыми (ОР/г 1,03; 95% ДИ 1,01–1,06)) и показатель ОФВ₁ (у участников с более низким ОФВ₁ по сравнению с участниками с более высоким (ОР / % от должного ОФВ₁, 0,98; 95% ДИ 0,97–1,00)). Проявления острой горной болезни и неблагоприятных эффектов воздействия высокогорья отмечались у 3 из 4 пациентов (76%) с ХОБЛ II–III степени при подъеме и кратковременной адаптации к высокогорью.
2. У пациентов с ХОБЛ при подъеме на высоту 3100 м в группе плацебо наблюдаются изменения в лёгочной гемодинамике и функции лёгких. В частности, отмечается увеличение давления в лёгочной артерии, спирометрических показателей (ОФВ₁ и ФЖЕЛ), что может быть связано с адаптационными механизмами организма к условиям гипоксии.
3. Применение ацетазоламида у пациентов с ХОБЛ при подъеме на высоту 3100 м снижает риск развития острой горной болезни и неблагоприятных эффектов воздействия высокогорья почти наполовину (49%), в частности приводит к снижению давления в лёгочной артерии, улучшению показателей насыщения кислородом (SpO₂) и снижению частоты ночной гипоксемии, что способствует улучшению субъективного качества сна. Профилактическая терапия ацетазоламидом может быть первой мерой профилактики у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких, путешествующих на высокогорье, для снижения риска эвакуации, медикаментозного лечения или риска для здоровья.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенты с ХОБЛ при подъеме и кратковременном пребывании на высокогорье должны рассмотреть возможность профилактического лечения ацетазоламидом. Было показано, что этот препарат эффективно снижает частоту неблагоприятных эффектов воздействия высокогорья, включая тяжёлую гипоксемию. Ацетазоламид может быть практичным и удобным вариантом профилактики острой горной болезни и неблагоприятных эффектов воздействия высокогорья у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких, снижающим риск развития неблагоприятных эффектов воздействия высокогорья; пациенты могут избежать необходимости эвакуации, приёма дополнительных лекарств или других рисков для здоровья, связанных с воздействием высокогорья.

2. При ХОБЛ часто возникают проблемы с дыханием во время сна и ночная гипоксемия в условиях высокогорья. Исследование показало, что ацетазоламид может положительно влиять на эти проблемы у пациентов с ХОБЛ. Рекомендуется рассмотреть применение ацетазоламида для улучшения дыхания во время сна и снижения ночной гипоксемии у пациентов с ХОБЛ.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Visuomotor performance at high altitude in COPD patients. Randomized placebo-controlled trial of acetazolamide [Электронный ресурс] / [М. Mademilov, P. M. Scheiwiller, M. Furian и др.]. – М.: Frontiers in Physiology. – 2022. – Т. 13. – С. 980755. То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2022.980755/full>
2. Effect of acetazolamide on pulmonary vascular haemodynamics in patients with COPD going to altitude: A randomised, placebo-controlled, double-blind trial [Электронный ресурс] / [М. Mademilov, M. Lichtblau, S. Saxer и др.]. – М.: ERJ Open Research. – 2023. – Т. 9. – №. 2. То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://openres.ersjournals.com/content/9/2/00412-2022>
3. Acetazolamide to prevent adverse altitude effects in COPD and healthy adults [Электронный ресурс] / [М. Mademilov, M. Furian, A. Buergin и др.]. – М.: NEJM evidence. – 2022. – Т. 1. – №. 1. – С. EVIDOa2100006. То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://evidence.nejm.org/doi/10.1056/EVIDOa2100006>
4. Effect of high-flow oxygen on exercise performance in COPD patients. randomized trial [Электронный ресурс] / [М. Mademilov, K. Bitos, M. Furian и др.]. – М.: Frontiers in Medicine. – 2021. – Т. 7. – С. 595450. То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.595450/full>
5. Validation of a portable blood gas analyzer for use in challenging field conditions at high altitude [Электронный ресурс] / [М. Mademilov, J. Nawrocki, M. Furian и др.]. – М.: Frontiers in Physiology. – 2021. – Т. 11. – С. 600551. То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2020.600551/full>
6. ECG changes at rest and during exercise in lowlanders with COPD travelling to 3100 m [Электронный ресурс] / [М. Mademilov, A. Carta, K. Bitos и др.]. – М.: International journal of cardiology. – 2021. – Т. 324. – С. 173-179. То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273\(20\)33836-5/fulltext](https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(20)33836-5/fulltext)

Мадемилов Маамед Жолдошбековичтин 14.01.25 – пульмонология адистиги боюнча медицина илимдеринин кандидаты илимий даражасын изденип алуу учун жазылган “Өпкөнүн өнөкөт бүтөлмө оорусу менен ооруган бейтаптардын бийик тоолуу аймактарда кыска убакытта жүргөндө курч тоо оорусу жолугушусу жана жүрөк-дем алуу системасынын өзгөрүшү жана алардын алдын алуу ыкмаларын иштеп чыгуу» аттуу диссертация темасынын

РЕЗЮМЕСИ

Негизги сөздөр: өпкөнүн өнөкөт бүтөлмө оорусу (ӨӨБО), бийик тоолуу, ацетазоламид, өпкөнүн гемодинамикасы, гипоксемия, дем алуу жетишсиздиги, гипобарикалык гипоксия, физикалык көнүгүүлөргө чыдамдуулук, курч тоо оорусу (КТО), кардиореспиратордук система, бийик тоолуу шарттардын терс таасирлери, сатурация, өпкө артериясынын басымы.

Изилдөөнүн объектиси: GOLD сунуштарына ылайык диагноз коюлган ӨӨБО менен ооругандар, бир секундада мажбурлап дем чыгаруу көлөмү 40-80%.

Максаты: Изилдөөнүн максаты КТО оорусун изилдөө жана Ацетазоламидди колдонуу менен алардын алдын алуу ыкмаларын иштеп чыгуу болгон.

Изилдөө методдору: клиникалык текшерүү, КТО анкеталары, ЭКГ, ЭХОКГ, полиграфия, спирометрия, стресс-тесттер.

Натыйжалар: 3100 м бийиктикке чыгууда бийик тоолуу экспозициянын терс таасирлери (БТЭТТ) ӨӨБО менен ооругандардын 76%ында байкалган. Ацетазоламид менен профилактикалык терапия БТЭТТти азайтат жана бийик тоолуу жерге бара жаткан ӨӨБО менен ооруган бейтаптарда биринчи профилактикалык чара катары колдонушу мүмкүн.

Колдонуу боюнча сунуштар: алынган натыйжалардын негизинде Ацетазоламидди колдонуу менен бийик тоолуу шарттарда ӨӨБО менен ооруган бейтаптарды көзөмөлдөө боюнча сунуштар иштелип чыгат.

Колдонуу чөйрөсү: бийик тоолуу шарттарда ӨӨБО менен ооруган бейтаптарды көзөмөлдөө үчүн.

РЕЗЮМЕ

диссертации Мадемилова Маамеда Жолдошбековича на тему: «Острая горная болезнь и изменения кардио-респираторной системы у больных ХОБЛ при кратковременном пребывании на высокогорье и подходы к их профилактике» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.25 – пульмонология

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, высокогорье, ацетазоламид, легочная гемодинамика, гипоксемия, дыхательная недостаточность, гипобарическая гипоксия, толерантность к физическим нагрузкам, острая горная болезнь, кардио-респираторная система, неблагоприятные эффекты воздействия высокогорья, сатурация, давление в легочной артерии.

Объект исследования: Пациенты с ХОБЛ, диагностированные согласно рекомендациям GOLD, ОФВ₁ 40-80%.

Цель: целью исследования было изучить частоту развития ОГБ, и разработка подходов их профилактики с использованием ацетазоламида

Методы исследования: клинический осмотр, опросники ОГБ, ЭКГ, ЭХОКГ, полиграфия, спирометрия, нагрузочные тесты.

Полученные результаты: Неблагоприятные эффекты воздействия высокогорья (НБЭВ), при подъеме на высоту 3100 м произошли у 76% больных ХОБЛ. Профилактическая терапия ацетазоламидом снижает НБЭВ и может служить в качестве первой профилактической меры у пациентов с ХОБЛ, путешествующих на высокогорье.

Рекомендации по использованию: на основе полученных результатов будут разработаны рекомендации по ведению пациентов с ХОБЛ в условиях высокогорья с использованием ацетазоламида

Область применения: ведение больных с ХОБЛ при кратковременном пребывании в условиях высокогорья

SUMMARY

of dissertation of Mademilov Maamed Zholdosbekovich on the topic: "Acute mountain sickness and changes of cardio-respiratory system in COPD patients during a short-term stay at high altitude and approaches to their prevention" for the degree of candidate of medical sciences on specialty 14.01.25 - pulmonology

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, high altitude, acetazolamide, pulmonary hemodynamics, hypoxemia, respiratory failure, hypobaric hypoxia, exercise tolerance, acute mountain sickness, cardio-respiratory system, adverse effects of high-altitude exposure, saturation, pulmonary artery pressure.

Subject: Patients with COPD diagnosed according to GOLD guidelines, FEV₁ 40-80%.

Aim: the aim of the study was to investigate the incidence of AMS, and to develop approaches for their prevention with Acetazolamide

Methods of the study: clinical examination, AMS questionnaires, ECG, ECHO, polygraphy, spirometry, stress tests.

Results obtained: altitude-related adverse health effects (ARAHE), while climbing to an altitude of 3100 m occurred in 76% of COPD patients. Acetazolamide prophylactic therapy reduces ARAHE and may serve as the first prophylactic measure in COPD patients traveling to high altitude.

Recommendations for use: based on these results, recommendations for the management of patients with COPD in high altitude conditions with using Acetazolamide will be developed

Area of application: clinical protocols for the management of patients with COPD during short stays in high altitude conditions will be developed by the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic.



Формат бумаги 60 х 90/16. Объем 1,5 п. л.

Бумага офсетная. Тираж 50 экз.

Отпечатано в ОсОО «Соф Басмасы»

720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92