

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

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
КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ
ПРИ КРАТКОВРЕМЕННОМ ПРЕБЫВАНИИ НА ВЫСОКОГОРЬЕ
И ПОДХОДЫ К ИХ ПРОФИЛАКТИКЕ**

14.01.25 – пульмонология

Диссертация на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Сооронбаев Талантбек Маратбекович

Бишкек – 2025

СОДЕРЖАНИЕ

	стр. с - по
СОДЕРЖАНИЕ.....	2-3
ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	4-5
ВВЕДЕНИЕ.....	6-12
ГЛАВА 1. ОБОСНОВАНИЕ АКТУАЛЬНОСТИ ТЕМЫ.....	13-28
1.1 Высокогорье и физиология.....	13-15
1.2 Острая горная болезнь.....	15-16
1.3 ХОБЛ и высокогорье.....	16-23
1.4 Методы профилактики ОГБ.....	23-27
1.5 Резюме.....	27-28
ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	29-46
2.1 Материалы и методы.....	29-30
2.1.1 Гипотеза.....	29-29
2.1.2 Цель исследования.....	29-29
2.1.3 Задачи исследования.....	29-29
2.1.4 Объект исследования.....	30-30
2.1.5 Критерии включения.....	30-30
2.1.6 Критерии исключения.....	30-31
2.2 Дизайн исследования.....	31-33
2.3 Основные методы исследования.....	33-35
2.4 Вмешательство.....	35-36
2.5 Определение первичного результата.....	37-37
2.6 Размер выборки.....	38-38
2.7 Процесс рандомизации и ослепления.....	38-38
2.8 Анализ данных и статистика.....	38-39
2.9 Научная новизна исследования.....	39-39
2.10 Ожидаемые результаты.....	39-40
2.11 Практическая значимость и возможная область применения.....	40-40
2.12 Формы внедрения.....	40-40

2.13	Отбор участников исследования.....	40-43
2.13.1	Первичный отбор.....	40-42
2.13.2	Финальный отбор.....	42-43
2.14	Рандомизация и ослепление участников исследования.....	43-44
2.15	Клинико-функциональная характеристика пациентов.....	44-45
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....		46-85
3.1	Первичные результаты.....	46-51
3.1.1	Частота НБЭВ и ОГБ у больных.....	46-51
3.2	Вторичные результаты.....	51-86
3.2.1	Клинические и физиологические эффекты от приёма ацетазоламида.....	51-58
3.2.2	Оценка лёгочной гемодинамики.....	58-67
3.2.3	Нарушения дыхания во время сна.....	67-68
3.2.4	Кардиопульмональные нагрузочные тесты.....	69-78
3.2.5	Изменения на электрокардиограмме.....	79-84
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....		85-90
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....		90-90
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....		90-91
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....		92-107
ПРИЛОЖЕНИЯ.....		108-109

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

AMSc	—	церебральная оценка опросника экологических симптомов (cerebral component of the Environmental Symptoms Questionnaire score reflecting AMS (Acute mountain sickness cerebral hypoxia))
CAT	—	оценочный тест ХОБЛ (COPD Assessment Test)
CO	—	сердечный выброс (cardiac output)
GOLD	—	Глобальная инициатива по ХОБЛ (Global initiative for Obstructive Lung Disease)
IATA	—	Международная ассоциация воздушного транспорта (International Air Transport Association)
ITT-анализ	—	анализ по назначенному лечению (intention-to-treat)
mMRC	—	модифицированная оценка одышки Совета медицинских исследований (Modified Medical Research Council)
NNT	—	число больных, которых необходимо лечить (также — ЧБНЛ) (number needed to treat)
NYHA	—	Классификация выраженности хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association Functional Classification)
RAP	—	давление в правом предсердии (right atrial pressure)
SD	—	стандартное отклонение (standard deviation)
STE	—	элевация сегмента ST
TAPSE	—	систолическая экскурсия в плоскости кольца трикуспидального клапана (tricuspid annular plane systolic excursion)
TDI	—	тканевая доплерография (Tissue Doppler Imaging)
TIB	—	время в постели (time in bed)
TRPG	—	градиент давления трикуспидальной регургитации (tricuspid regurgitation peak gradient)
TRV	—	скорость трикуспидальной регургитации (tricuspid regurgitation velocity)
АД	—	артериальное давление
ВАШ	—	визуальная аналоговая шкала
ВООЛ	—	высокогорный острый отёк лёгких
ГЛВ	—	гипоксическая лёгочная вазоконстрикция
ДЗЛА	—	давление заклинивания в легочной артерии
ДИ	—	доверительный интервал

ДЛА	—	давление в лёгочной артерии
ДЛАСр	—	среднее давление в лёгочной артерии
ИМТ	—	индекс массы тела
КПНТ	—	кардиопульмональный нагрузочный тест
ЛГ	—	лёгочная гипертензия
ЛЖ	—	левый желудочек
ЛСС	—	лёгочное сосудистое сопротивление
МОТ	—	мышечная оксигенация тканей
НБЭВ	—	неблагоприятные эффекты воздействия высокогорья
ОВОГМ	—	острый высокогорный отёк головного мозга
ОГБ	—	острая горная болезнь
ОР	—	отношение рисков
ОФВ ₁	—	объём форсированного выдоха за первую секунду
ПЖ	—	правый желудочек
ПК	—	постуральный контроль
САД	—	среднее артериальное давление
СВ	—	сердечный выброс
СДЛА	—	систолическое легочное артериальное давление
СН	—	сердечная недостаточность
СОАС	—	синдром обструктивного апноэ сна
УЗИ	—	ультразвуковое исследование
УО	—	ударный объем
ФЖЕЛ	—	форсированная жизненная ёмкость лёгких
ХОБЛ	—	хроническая обструктивная болезнь лёгких
ЦОТ	—	церебральная оксигенация тканей
ЧБНЛ	—	число больных, которых необходимо лечить
ЧД	—	частота дыхания
ЧДО	—	частота дыхательного обмена
ЧСС	—	частота сердечных сокращений
ШЛЛ	—	шкала Лейк-Луиза
ЭКГ	—	электрокардиограмма
ЭХОКГ	—	эхокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации. Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) является одной из главных проблем современной медицины, что связано с высокой распространённостью болезни, 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 подъёма на высокогорье или авиаперелётов [28, с. 638; 72, с. 983; 43, с. 969; 116, с. 790; 93, с. 521].

Болезнь характеризуется хронической обструкцией дыхательных путей, которая обычно прогрессирует и связана с повышенным воспалительным ответом лёгких на действие патогенных частиц или газов, с хроническим ремоделированием и разрушением паренхимы лёгких [55, с. 17]. ХОБЛ часто ассоциируется с другими сопутствующими заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые болезни, сахарный диабет, остеопороз, депрессия и рак лёгких, которые могут существенно ухудшить прогноз.

В соответствии с руководством «Глобальная инициатива GOLD по обструктивной болезни лёгких» для диагностики ХОБЛ требуется функциональный тест лёгких (спирометрия) с оценкой постбронходилатационных значений индекса Тиффно ($\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} < 0,7$) [55, с. 31]. Среди основных последствий, которые ухудшают качество жизни пациентов с ХОБЛ, следует отметить чрезмерную одышку и ограничение физической активности из-за обструкции дыхательных путей, приводящей к гиперинфляции. Эмфизема лёгких и несоответствие лёгочной вентиляции / перфузии могут нарушать лёгочный газообмен и приводить к гипоксемии, а в итоге — к гиперкапнии и изменённому контролю дыхания, в частности во время сна с выраженной ночной гипоксемией и апноэ. Гипоксемия и ремоделирование

лёгочной сосудистой системы могут повысить сопротивление лёгочных сосудов и лёгочное давление, способствуя дальнейшему ограничению физической активности.

В настоящее время, благодаря усовершенствованным средствам передвижения, во многие высокогорные районы и города могут удобно добраться не только молодые, физически подготовленные путешественники, но и пожилые люди, менее подготовленные туристы и пациенты с кардиореспираторными заболеваниями [69, с. 19]. Кроме того, миллионы людей вынуждены подниматься на высокогорье в силу различных причин (профессиональная деятельность, служба в армии, спорт, горный туризм и др.) или путешествовать при помощи авиаперелётов, подвергаясь воздействию гипобарической гипоксии [1, с. 682].

Как известно, с увеличением высоты местности атмосферное давление падает и пропорционально этому уменьшается парциальное напряжение кислорода во вдыхаемом воздухе [80, с. 124], что и определяет развитие кислородной недостаточности. Во многих населённых пунктах и туристических базах, расположенных на высоте 2500–3500 м над уровнем моря, атмосферное давление составляет 74–65% от уровня моря, а давление в салоне самолётов большой дальности соответствует давлению на высоте, эквивалентной 2438 м (8000 футов) [58, с. 461]. Именно падение напряжения кислорода в атмосферном воздухе имеет решающее значение в мобилизации адаптивных физиологических реакций организма.

Из-за патофизиологических механизмов, описанных выше, проблема ХОБЛ особенно актуальна для высокогорных регионов мира, так как сочетание климатических, социальных и культурных факторов может оказывать значительное влияние на течение болезни как у коренных горцев, так и у лиц, временно пребывающих на высокогорье. У них могут возникнуть некоторые проблемы при пребывании на высокогорье из-за нарушений вентиляции и газообмена, регуляции дыхания, чрезмерного повышения давления в лёгочной артерии, уменьшения силы скелетной и дыхательной мускулатуры, а также

метаболических и воспалительных реакций. В настоящее время эти гипотетические механизмы, физиологические и клинические эффекты воздействия различных высот и степеней гипоксемии не изучены должным образом и в какой-то степени могут повлиять на благополучие и физическую работоспособность больных с ХОБЛ; проблемными также остаются вопросы прогнозирования для предупреждения серьёзных осложнений во время пребывания на высокогорье.

Острая горная болезнь (ОГБ) является наиболее распространённой патологией, которая развивается при кратковременном пребывании на высокогорье. Около 50% жителей низкогорья при быстром подъёме на высоту >3000 м над уровнем моря страдают от острой горной болезни, которая проявляется головной болью, потерей аппетита, слабостью, утомляемостью и бессонницей [80, с. 126]. 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 подъёма на высоту >3000 м. Основными симптомами являются одышка, кашель, ограничение физической активности и тяжёлая гипоксемия, которые могут быть опасны для жизни [32, с. 1817]. При развитии ОГБ необходимо осуществить спуск пациента на более низкие высоты, обеспечить дополнительным кислородом и лекарственными препаратами.

Остаются неразработанными вопросы профилактики ОГБ, обострений и других осложнений у больных с ХОБЛ при кратковременной адаптации к условиям высокогорья. При этом следует отметить, что у многих пациентов с ХОБЛ нарушается функция лёгких и обмен газов, развивается гипоксемия и, как следствие, лёгочная гипертензия с кардиальными и другими осложнениями. Таким образом, такие пациенты наиболее чувствительны к высоте

и воздействиям неблагоприятных факторов высокогорья, потому что в начальную фазу адаптации особенно выражено реагирует лёгочная циркуляция и гемическая система. Вот почему важнейшей задачей является сохранение и поддержание здоровья у лиц, поднимающихся на высокогорье, в том числе у больных с ХОБЛ.

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 отделения пульмонологии и аллергологии с блоком интенсивной пульмонологии Национального центра кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова.

Цель и задачи 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 180 больных с ХОБЛ, проживающих в условиях низкогогорья (<760 м).

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 позволили разработать новые подходы к профилактике неблагоприятных эффектов воздействия высокогорья у больных хронической обструктивной болезнью лёгких с приёмом ацетазоламида при подъёме и кратковременном пребывании на высокогорье.

Практическая значимость полученных результатов:

1. Разработана методика 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, включающие 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 поездок в высокогорные регионы и авиаперелётов.

Экономическая значимость полученных результатов. Повышение качества жизни путём внедрения новых подходов профилактики и лечения ОГБ и других осложнений у больных с ХОБЛ при кратковременном подъёме на большие высоты с использованием ацетазоламида позволит снизить экономический и социальный ущерб в условиях Кыргызской Республики.

Основные положения, выносимые на защиту. Факторами, повышающими риск развития ОГБ и НБЭВ во время пребывания на высокогорье, являются пол, возраст и степень бронхиальной обструкции. Так у

женщин и пожилых людей риск был выше по сравнению с мужчинами и молодыми людьми. Высокий риск развития ОГБ и НБЭВ был обнаружен также у больных с более низким ОФВ₁. Симптомы ОГБ и НБЭВ наблюдались у 76% пациентов с ХОБЛ II–III степени во время подъема и кратковременной адаптации к условиям высокогорья.

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.

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 проведён 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 highaltitude: from physiology to clinical practice — в устном докладе (г. Чолпон-Ата, Кыргызстан, 2016); XII Европейском респираторном конгрессе — в постерном докладе (г. Мадрид, Испания, 2019); IX Национальном конгрессе по болезням органов дыхания и аллергии — в устном докладе (г. Бишкек, Кыргызстан, 2019); XII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания и аллергии и II Международном кыргызско-швейцарском высокогорном медицинском и исследовательском симпозиуме — в устном докладе (г. Нарын, Кыргызстан, 2021).

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях. По материалам диссертации опубликовано шесть научных работ

в рецензируемых международных медицинских журналах, индексируемых в базе данных Web of science.

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 108 страницах машинописного текста и состоит из введения и трёх глав («Обоснование актуальности темы», «Методология и методы исследования», «Результаты собственных исследований»), а также выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 118 источников (иностраные авторы). Работа проиллюстрирована 16 таблицами, 12 рисунками и диаграммами.

ГЛАВА 1.

ОБОСНОВАНИЕ АКТУАЛЬНОСТИ ТЕМЫ

1.1 Высокогорье и физиология

Многие сёла, города и туристические курорты расположены на умеренных высотах 1000–2000 м над уровнем моря, а в ряде стран Америки и Азии, включая Кыргызстан, крупные населённые пункты расположены на ещё больших высотах, вплоть до 4300 м [58, с. 369]. В настоящее время, благодаря усовершенствованным средствам передвижения, во многие высокогорные районы и города могут удобно добраться не только молодые, физически подготовленные путешественники, но и пожилые люди, менее подготовленные туристы и пациенты с кардиореспираторными заболеваниями [69, с. 19]. Кроме того, миллионы людей вынуждены подниматься на высокогорье в силу различных причин (профессиональная деятельность, служба в армии, спорт, горный туризм и др.) или путешествовать при помощи авиаперелётов, подвергаясь воздействию гипобарической гипоксии [1, с. 682]. Так, по данным Международной ассоциации воздушного транспорта (IATA) в 2017 году было зарегистрировано 4,1 млрд пассажиров, в 2018 году — до 4,4 млрд, а в 2019 году это число увеличилось до 4,5 млрд пассажиров [52, с. 1], и можно предположить присутствие среди них значительного числа больных с респираторными заболеваниями. Несмотря на то, что неизвестна частота чрезвычайных ситуаций, случившихся во время полёта, анализ событий во время полёта в пяти авиакомпаниях на протяжении трёх лет показал, что 12% из 11 920 чрезвычайных ситуаций в полёте, о которых сообщили члены экипажа, были из-за респираторных симптомов, предположительно на почве ХОБЛ [81, с. 2077].

Как известно, с увеличением высоты местности атмосферное давление падает и пропорционально этому уменьшается парциальное напряжение кислорода во вдыхаемом воздухе [80, с. 124], что и определяет развитие

кислородной недостаточности. Во многих населённых пунктах и туристических базах, расположенных на высоте 2500–3500 м над уровнем моря, атмосферное давление составляет 74–65% от уровня моря, а давление в салоне самолётов большой дальности соответствует давлению на высоте, эквивалентной 2438 м (8000 футов) [58, с. 461]. Именно падение напряжения кислорода в атмосферном воздухе имеет решающее значение в мобилизации адаптивных физиологических реакций организма. Поскольку от содержания кислорода зависит течение всех жизненных процессов, особый интерес представляют данные о степени падения парциального давления кислорода в артериальной крови у больных с ХОБЛ по мере нарастания высоты местности и физиологический ответ организма.

Как уже было отмечено, при пониженном атмосферном давлении градиент диффузии кислорода из альвеол через мембрану в кровь и далее в гемоглобин в красных кровяных тельцах — эритроцитах уменьшается, что приводит к снижению оксигенации крови, т. е. гипоксемии. Как следствие, развивается кислородная недостаточность в тканях, что ведёт к физиологической и клинической адаптации в условиях высокогорья, а при недостаточной компенсации — к дисфункции клеток и органов. Быстрый подъём на высоту до 2500–3000 м, как правило, хорошо переносится физически здоровыми людьми, хотя часто наблюдаются тахикардия, тахипноэ, снижение толерантности к физическим нагрузкам и головные боли. Считается, что резкие подъёмы с высоты <1000 м до >2800 м, превышающие максимальную рекомендуемую скорость подъёма от 300 до 500 м в день, представляют умеренный риск развития неблагоприятных эффектов воздействия высокогорья на здоровье человека, связанных с подъёмом на высоту, таких как острая горная болезнь и другие острые состояния здоровья, связанные с пребыванием в условиях высокогорья [32, с. 1811]. Постоянные жители высокогорья (проживающие в течение многих лет) могут страдать хронической горной болезнью. Одной из ключевых адаптационных реакций на высотную гипоксию является гипервентиляция, которая выражается в увеличении частоты и глубины дыхания из-за активации периферических хеморецепторов [1, с. 683]. Это уменьшает гипоксемию, но

способствует развитию периодического дыхания и нарушению сна [78, с. 566; 42, с. 422]. У поднимающихся на высокогорье изменения функции лёгких проявляются также снижением жизненной ёмкости лёгких за счёт уменьшения мышечной силы дыхательной мускулатуры [96, с. 754], возможно развитие субклинического интерстициального отёка лёгких [99, с. 1569]. Гипоксическая вазоконстрикция лёгочных артерий приводит к повышению лёгочного артериального давления [16, с. 1107].

1.2 Острая горная болезнь

Острая горная болезнь — наиболее распространённая патология при кратковременном пребывании на высокогорье. Около 50% жителей низкогорья при быстром подъёме на высоту >3000 м над уровнем моря страдают от ОГБ, которая проявляется головной болью, потерей аппетита, слабостью, утомляемостью и бессонницей [80, с. 126]. 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 подъёма на высоту >3000 м. Основными симптомами являются одышка, кашель, ограничение физической активности и тяжёлая гипоксемия, которые могут быть опасны для жизни [32, с. 1817]. При развитии ОГБ необходимо осуществить спуск пациента на более низкие высоты, обеспечить дополнительным кислородом и лекарственными препаратами.

Частота возникновения ОГБ в известных исследованиях зависела от используемых диагностических подходов и критериев, индивидуальной восприимчивости, предшествующей акклиматизации, скорости подъёма, физической нагрузки и высоты подъёма [38, с. 30]. ОГБ обычно развивается в течение 6–12 ч после подъёма на высокогорье. Патофизиологические процессы

при этом заболевании остаются неясными, но, по-видимому, задействовано несколько механизмов, включая увеличение активности симпатoadренальной системы, нарушение газообменных процессов в лёгочной ткани, снижение гипоксического вентиляторного ответа и др.

1.3 ХОБЛ и высокогорье

Значительный интерес представляют модифицирующие эффекты высокогорного климата на течение ХОБЛ из-за высокой распространённости последней и увеличения в последние годы числа больных с ХОБЛ среди путешествующих в горные районы и авиапассажиров. ХОБЛ является одной из главных проблем современной медицины, что связано с высокой распространённостью болезни, значительными расходами на лечение и реабилитацию, а также вызываемым ею частым снижением трудоспособности, инвалидизацией 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 подъёма на высокогорье или авиаперелётов [28, с. 638; 72, с. 983; 43, с. 969; 116, с. 790; 93, с. 521].

Болезнь характеризуется хронической обструкцией дыхательных путей, которая обычно прогрессирует и связана с повышенным воспалительным ответом лёгких на действие патогенных частиц или газов, хроническим ремоделированием и разрушением паренхимы лёгких [55, с. 17]. ХОБЛ часто ассоциируется с другими сопутствующими заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые болезни, сахарный диабет, остеопороз, депрессия и рак лёгких, которые могут существенно ухудшить прогноз.

В соответствии с руководством «Глобальная инициатива GOLD по обструктивной болезни лёгких» для диагностики ХОБЛ требуется функциональный тест лёгких (спирометрия) с оценкой постбронходилатационных значений индекса Тиффно ($ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$) [55, с. 31]. Лечение ХОБЛ комплексное, включает консультирование, обучение пациентов, снижение воздействия факторов риска, в

частности отказ от курения, фармакологическую терапию ингаляционными бронходилататорами и топическими кортикостероидами; в случае обострений также рекомендуются короткие курсы системных глюкокортикостероидов и антибиотиков. У больных с гипоксемией длительная кислородная терапия может улучшить качество жизни и выживаемость. Неинвазивная вентиляция лёгких, уменьшение объёма лёгких и трансплантация являются дополнительными методами лечения в отдельных случаях. Реабилитация, консультирование по вопросам питания и прививки тоже являются важными дополнениями к эффективному ведению больных с ХОБЛ. Среди основных последствий, которые ухудшают качество жизни пациентов с ХОБЛ, следует отметить чрезмерную одышку и ограничение физической активности из-за обструкции дыхательных путей, приводящей к гиперинфляции. Эмфизема лёгких и несоответствие лёгочной вентиляции / перфузии могут нарушать лёгочный газообмен и приводить к гипоксемии, а в итоге — к гиперкапнии и изменённому контролю дыхания, в частности во время сна с выраженной ночной гипоксемией и апноэ. Гипоксемия и ремоделирование лёгочной сосудистой системы могут повысить сопротивление лёгочных сосудов и лёгочное давление, способствуя дальнейшему ограничению физической активности.

Кардинальными симптомами ХОБЛ являются хронический продуктивный кашель и одышка при физической нагрузке с ограниченной физической работоспособностью, связанной с обструкцией воздушного потока, динамической гиперинфляцией, десатурацией при физической нагрузке и повышением давления в лёгочной артерии (ДЛА) [54, с. 350]. Лёгочная гипертензия (ЛГ) — распространённое осложнение ХОБЛ, распространённость которого увеличивается с тяжестью эмфиземы лёгких и ограничением воздушного потока из-за усиления гипоксической лёгочной вазоконстрикции (ГЛВ) и потери лёгочного капиллярного русла [91, с. D112]. Лёгочная гипертензия, вызванная физической нагрузкой, обычно предшествует ЛГ в покое, а устойчивое повышение ДЛА может в итоге привести к недостаточности правого желудочка (ПЖ) и к смертности [91, с. D114; 70, с. 135; 71, с. 990].

Структурные изменения и функциональные аномалии лёгочных сосудов, возникающие в результате ГЛВ у пациентов с ХОБЛ, могут увеличить риск развития симптоматической ЛГ при подъёме на высокогорье (в гипоксическую среду). В предыдущих исследованиях было выявлено, что пациенты с ХОБЛ в целом хорошо переносят острое воздействие умеренной высоты (2590–3100 м), хотя у них наблюдаются значительное снижение работоспособности, выраженная одышка, повышенное ДЛА и связанные с пребыванием на высокогорье последствия для здоровья [49, с. 794; 98, с. 128; 51, с.5].

Остаются актуальными вопросы относительно изменений на ЭКГ у больных с ХОБЛ в условиях высокогорья. Как было указано, на высокогорье пониженное барометрическое давление и более низкое инспираторное парциальное давление кислорода усугубляют гипоксемию у пациентов с ХОБЛ и могут привести к ухудшению работы правых отделов сердца и нарушениям процессов реполяризации сердца [49, с. 794; 98, с. 128; 51, с.5; 40, с. 9; 41, с. 5; 102, с. 6; 30, с. 161]. Исследования, проведённые на небольшой высоте, показали, что элевация сегмента ST (STE) в aVR $\geq 0,3$ мм после физической нагрузки является надёжным предиктором ишемии миокарда независимо от депрессии ST в V5 и клинических факторов [31, с. 964]. Однако данные об изменениях ЭКГ при ХОБЛ на высокогорье скудны. Они включают субклиническое удлинение интервала QT и снижение сегмента ST в V5 в покое и при физической нагрузке [34, с. 175].

ХОБЛ не только поражает лёгкие, но и связана с когнитивными нарушениями в различных областях, включая моторику и обучение. Это объясняется повышением уровня медиаторов воспаления, изменением метаболизма головного мозга, вызванной гипоксией дисфункцией и повреждением нейронов [23, с. 918]. На сегодняшний день в мировой медицинской литературе отсутствуют данные о снижении когнитивных способностей у пациентов с ХОБЛ под воздействием гипоксии во время пребывания на высокогорье.

Интактный постуральный контроль (ПК) необходим для безопасного выполнения многих повседневных видов деятельности, включая профессиональную работу и досуг. ПК — это сложная функция организма, которая требует зрительных,

соматосенсорных и вестибулярных реакций центральной нервной системы для их интеграции и контроля скелетных мышц [61, с. 98]. Гипоксия может повлиять на эти процессы в течение нескольких минут [62, с. 1004]. Поэтому люди, поднимающиеся на высокогорье, могут страдать не только от острой горной болезни, но и от других неблагоприятных эффектов воздействия высокогорья на здоровье, включая нарушение ПК.

Лишь немногие исследования оценивали ПК на высокогорье. У здоровых людей ухудшение ПК было изучено в гипербарических камерах [89, с. 649; 88, с. 511], а также в полевых исследованиях на больших высотах от 3619 до 5140 м [21, с. 6; 85, с. 324] и на умеренно больших высотах от 1650 до 2590 м, которые соответствуют высоте многих туристических мест [65, с. 6]. На ПК может влиять непосредственно гипоксия и косвенно — симптомы ОГБ, такие как головная боль, слабость, головокружение, атаксия, которые могут нарушать концентрацию внимания.

Известно, что у пациентов с ХОБЛ ухудшение ПК на уровне моря связано с недостаточной физической активностью, мышечной слабостью и преклонным возрастом. Во время подъёма на высокогорье пациенты с ХОБЛ могут быть более восприимчивы к нарушениям ПК, поскольку их заболевание лёгких может привести к более выраженной гипоксемии на данной высоте по сравнению с гипоксемией здоровых людей [86, с. 1236]. У жителей низкогорья с ХОБЛ была отмечена значительная постуральная неустойчивость, оценённая с помощью балансировочной доски на высоте 3100 м [87, с. 3]. Для предупреждения таких опасных событий, как падения, особенно на высокогорье и при отсутствии доступа к медицинским учреждениям, необходимо иметь эффективное средство для предотвращения риска нестабильности ПК.

Из-за патофизиологических механизмов, описанных выше, проблема ХОБЛ особенно актуальна для высокогорных регионов мира, так как сочетание климатических, социальных и культурных факторов может оказывать значительное влияние на течение болезни как у коренных горцев, так и у лиц, временно пребывающих на высокогорье. У них могут возникнуть некоторые проблемы при

пребывании на высокогорье из-за нарушений вентиляции и газообмена, регуляции дыхания, чрезмерного повышения давления в лёгочной артерии, уменьшения силы скелетной и дыхательной мускулатуры, а также метаболических и воспалительных реакций. В настоящее время эти гипотетические механизмы, физиологические и клинические эффекты воздействия различных высот и степеней гипоксемии не изучены должным образом и в какой-то степени могут повлиять на благополучие и физическую работоспособность больных с ХОБЛ; проблемными также остаются вопросы прогнозирования для предупреждения серьёзных осложнений во время пребывания на высокогорье.

При проведении систематического поиска литературы PubMed/MedLine с использованием терминов «ХОБЛ и высокогорье» было найдено 228 публикаций, «ХОБЛ и гипобарическая гипоксия» — 20, «ХОБЛ и воздушные путешествия» — только 13 исследований с уровнем доказательности 1–2. Только 11 исследований были рандомизированными контролируемые исследованиями у больных с ХОБЛ, три из них проведены на низкогорье, в условиях симулированной высоты [28, с. 636; 109, с. 48; 26, с. 86], а восемь — на реальной высоте [49, с. 790; 98, с. 130; 40, с. 4; 102, с. 3; 30, с. 160; 87, с. 3; 51, с. 4; 50, с. 3531].

Известно, что от 40 до 70% жителей низкогорья с ХОБЛ (ОФВ₁ 40–80% от должного) при подъёме на высокогорье (3100 м) испытывают НБЭВ. НБЭВ — это совокупность ОГБ, выраженной одышкой, дискомфортом, тяжёлой гипоксемией и другими состояниями, которые могут иметь риск серьёзных осложнений, требующих спуска на более низкую высоту, кислородной терапии и (или) получения необходимой медицинской помощи [49, с. 792; 40, с. 4; 7, с. 4; 40, с. 4]. У здоровых молодых людей, быстро поднимающихся на высоту 3000 м, лёгкая форма ОГБ встречается часто (по оценкам — 11–31%), но редко требует медицинского вмешательства [32, с. 1813; 14, с. 2294].

Немногочисленные данные по ответу на гипоксию у больных с ХОБЛ были получены из наблюдательных исследований по оценке пригодности к полёту в условиях барокамеры на высоте, эквивалентной 2438 м (8000 футов), что соответствует максимальной допустимой высоте коммерческих авиаперевозок [28,

с. 636; 72, с. 983], или с помощью метода, когда пациенты дышали газовой смесью с низкой фракцией кислорода на уровне моря (FiO_2 15–16%, что соответствует примерно 8000 футов) [43, с. 969; 116, с. 790; 93, с. 521]. Во время непродолжительной симуляции высоты (<1 ч) больные с ХОБЛ в целом чувствовали себя хорошо, хотя напряжение кислорода в артериальной крови (PO_2) значительно снижалось [28, с. 636; 43, с. 969;]. Следует отметить, что клиническая значимость этих результатов является неопределённой.

Как уже упоминалось, имеется мало работ, посвящённых пациентам с ХОБЛ, путешествующим на высокогорье. Karrer и соавторы [94, с. 1587] описали газовый состав крови и функцию лёгких у 48 больных с ХОБЛ ($ОФВ_1$ 56%), прибывших в высокогорную клинику Montana в Швейцарии. Обнаружено, что содержание PaO_2 снизилось с 9,36 кПа в Siders (535 м) до 7,94 кПа в Montana (1472 м), что довольно хорошо переносилось больными. В другом исследовании, проведённом в Новой Зеландии [97, с. 102], участвовали 18 больных с ХОБЛ (среднее значение $ОФВ_1$ — 42% от должного), чей подъём с уровня моря на высокогорье Mt. Hutt (2086 м) осуществили с помощью автомобиля; было продемонстрировано снижение проходимого расстояния при шестиминутном шаговом тесте в два раза (с 467 до 245 м). У восьми пациентов с ХОБЛ ($ОФВ_1$ 25–78% от должного) при подъёме с уровня моря до горы Вашингтон (1920 м), Вермонт (США), PaO_2 сначала снизилось с 8,8 до 6,8 кПа, но затем увеличилось до 7,3 кПа в течение четырёхдневной акклиматизации [56, с. 1493]. В нидерландском «Астма-центре» в Давосе (1560 м) 37 низкогорцев с ХОБЛ ($ОФВ_1$ 63% от должного) прошли реабилитацию в течение пяти недель, при которой было отмечено увеличение толерантности к физическим нагрузкам.

Привлекают внимание данные, полученные в исследовании по оценке влияния на здоровье и физическую активность низкогорцев с ХОБЛ (GOLD 2–3) на высоте 490 м (Цюрих), 1650 м и 2590 м (Давос) в течение двухдневного пребывания. Выявлено, что пациенты хорошо переносили пребывание на высокогорье несмотря на то, что у некоторых были отмечены лёгкие симптомы ОГБ. Тем не менее пяти пациентам (13%) потребовался незапланированный спуск или кислородная терапия

из-за дискомфорта и тяжёлой гипоксемии. Пройденное расстояние при шестиминутном шаговом тесте было значительно снижено — с 533 ± 83 м на высоте 490 м до 473 ± 149 м ($P < 0,05$) — в первый же день пребывания на высоте 2590 м; уменьшилось значение P_{aO_2} с $8,9 \pm 1,2$ до $6,9 \pm 1,1$ кПа ($P < 0,05$) соответственно [45, с.1].

Согласно Руководству Британского торакального общества, рекомендуется проводить оценку состояния пациентов с респираторными заболеваниями перед полётом, принимая во внимание предыдущий опыт перелётов и время, пройденное с момента последнего обострения [74, с. 293]. У пациентов, подвергающихся наибольшему риску, таких как больные с тяжёлой ХОБЛ ($ОФВ_1 < 30\%$ от должного), необходимо проводить оценку с помощью гипоксического теста. Если во время теста P_{aO_2} или S_{pO_2} опускается ниже 6,6 кПа или 85%, то во время полёта рекомендуется использовать оксигенотерапию [74, с. 295].

В то же время остаются неразработанными вопросы профилактики ОГБ, обострений и других осложнений у больных с ХОБЛ при кратковременной адаптации к условиям высокогорья. При этом следует отметить, что у многих пациентов с ХОБЛ нарушается функция лёгких и обмен газов, развивается гипоксемия и, как следствие, лёгочная гипертензия с кардиальными и другими осложнениями. Таким образом, такие пациенты наиболее чувствительны к высоте и воздействиям неблагоприятных факторов высокогорья, потому что в начальную фазу адаптации особенно выражено реагирует лёгочная циркуляция и гемическая система. Вот почему важнейшей задачей является сохранение и поддержание здоровья у лиц, поднимающихся на высокогорье, в том числе у больных с ХОБЛ.

1.4 Методы профилактики ОГБ

Для предупреждения ОГБ пациентам с ХОБЛ, поднимающимся на высоту >2500 – 3000 м, рекомендуется умеренная скорость подъёма, избегание тяжёлых физических нагрузок и профилактическая терапия ОГБ ацетазоламидом или дексаметазоном [14, с. 2295; 118, с. S5]. Отсутствуют достоверные данные об эффективности препаратов для профилактики неблагоприятных эффектов

воздействия высокогорья у пациентов с ХОБЛ, несмотря на то что изменения в механике дыхания, лёгочном газообмене, контроле дыхания и сопутствующие заболевания могут сделать таких людей более восприимчивыми к неблагоприятным последствиям гипобарической гипоксии, в отличие от здоровых людей.

Имеются рекомендации, что оксигенотерапию следует использовать для поддержания $SaO_2 > 90\%$ [26, с. 86]. Тем не менее неизвестно, каким пациентам это пойдёт на пользу. Для того чтобы оценить, может ли ночная оксигенотерапия предотвратить снижение физической активности во время пребывания на высокогорье, было проведено рандомизированное контролируемое исследование 30 больных с ХОБЛ, проживающих в городе Цюрихе (490 м), при двухдневном пребывании на высоте 2050 м (St. Moritz). Ночная оксигенотерапия улучшила среднюю ночную сатурацию, но это лечение не изменило основной результат шестиминутного шагового теста по сравнению с группой без оксигенотерапии. Недостатками оксигенотерапии являются опасность возгорания, ограничения в подвижности из-за веса портативных источников кислорода и материально-технические требования, которые делают использование кислорода в отдалённых высокогорных районах невыполнимым.

Дексаметазон — эффективное лекарственное средство для профилактики и лечения острой горной болезни, которое снижает повышенное давление в лёгочной артерии, улучшает переносимость физической нагрузки и предотвращает высокогорный отёк лёгких у предрасположенных субъектов [17, с. 501; 29, с. 348]. Глюкокортикостероиды также предупреждают воспаление в дыхательных путях и бронхиальную обструкцию у больных с ХОБЛ, особенно во время обострения [44, с. 1944]. Интерес представляют результаты рандомизированного, плацебо-контролируемого, двойного слепого исследования по оценке эффективности дексаметазона в предотвращении осложнений, обусловленных высокогорьем, у пациентов с ХОБЛ — исследования, проведённого кыргызско-швейцарскими специалистами. После предварительного отбора и обследования в городе Бишкеке (760 м) 112 больных с ХОБЛ (GOLD 1–2, среднее SpO_2 95%) провели три дня в высокогорном стационаре на перевале Тоо-Ашуу (3200 м), где получали

дексаметазон (2×4 мг/сут, перорально) и плацебо, за день до подъёма и во время пребывания на высоте 3200 м. Результаты и проявления осложнений на высокогорье оценивались в течение трёх дней и определялись следующими методами: опросник ОГБ (критерий при оценке баллов $\geq 0,7$); тяжёлая гипоксемия ($SpO_2 < 75\%$ на протяжении >30 мин); состояние пациента, которое требует немедленного спуска на малую высоту или оксигенотерапию. За три дня на высоте 3200 м у 11 пациентов (20%), принимающих плацебо, и 10 пациентов (18%), принимающих дексаметазон ($P = NS$), развились осложнения, обусловленные высокогорьем [10, с.1]. Если подсчитать количество баллов, используя шкалу Лейк-Луиза, как ≥ 3 в качестве критерия ОГБ (вместо ОГБ $\geq 0,7$), то проявления ОГБ развились у 40% больных в обеих группах (дексаметазон и плацебо). Таким образом, дексаметазон не предотвращал осложнений, обусловленных высокогорьем, у больных с ХОБЛ, но в то же время улучшал оксигенацию (ночное SpO_2 в первую ночь на высоте 3200 м было 86% в группе дексаметазона против 84% в группе плацебо, $P < 0,001$) [40, с. 4] и снижал давление в лёгочной артерии.

Вследствие гипоксической вазоконстрикции и повышенного сердечного выброса у больных с ХОБЛ в условиях высокогорья может резко возрасти давление в лёгочной артерии [22, с. 1380], и в данной ситуации рекомендуется использовать лёгочные вазодилататоры. У здоровых людей при кратковременном пребывании в условиях высокогорья ингибитор фосфодиэстеразы-5 (силденафил) снижает повышенное давление в лёгочной артерии и улучшает толерантность к физической нагрузке [101, с. 278; 100, с. 173]. Эффективность лёгочных вазодилататоров у больных с ХОБЛ не изучена, и есть опасения по поводу ухудшения газообмена, кроме того, могут возникнуть головные боли и другие побочные эффекты.

В этом контексте заслуживают внимания эффекты от приёма ацетазоламида для предупреждения ОГБ и других нежелательных проявлений у больных с ХОБЛ при подъёме 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 [106, с. 1245]. Ацетазоламид может дополнительно стимулировать вентиляцию путём индукции тканевого ацидоза в головном мозге и периферических хеморецепторах [107, с. 234]. Ацетазоламид также обладает сосудорасширяющим действием, которое может быть полезным для уменьшения лёгочной вазоконстрикции, развившейся вследствие гипоксемии у лиц, пребывающих в условиях высокогорья [36, с. 164; 48, с. 280].

Ацетазоламид хорошо известен как препарат для профилактики и лечения ОГБ [14, с. 2295]. Несколько клинических исследований показали, что ацетазоламид уменьшает частоту и тяжесть проявления ОГБ, улучшает артериальную оксигенацию и нарушения дыхания во время сна у здоровых горцев [3, с. 301; 64, с.5]. У пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) при кратковременном пребывании в условиях среднегорья (2590 м) ацетазоламид в сочетании с аппаратом autoCPAP, который поддерживает постоянное положительное давление в дыхательных путях [84, с. 135; 112, с. 2418; 35, с. 2395], повышает артериальную оксигенацию, оксигенацию головного мозга [20, с. 303], снижает индекс апноэ сна, также уменьшает индуцированный гипоксией интервал QT [83, с. 1634] и снижает артериальное давление. Для больных с ХОБЛ с хронической гиповентиляцией и метаболическим алкалозом ацетазоламид используется для стимуляции вентиляции [106, с. 1244]. В небольших рандомизированных исследованиях описаны результаты, полученные при обследовании больных с ХОБЛ с гиперкапнией, но эти данные не были подтверждены крупными исследованиями [4, с. 112; 25, с. 1456; 24, с. 1133].

В последнее время ацетазоламид используют как респираторный стимулятор для пациентов, отключённых от механической вентиляции лёгких, чтобы снизить метаболический алкалоз [37, с. 485]. В то же время лечение ацетазоламидом больных с ХОБЛ, у которых выраженное ограничение воздушного потока и дыхательная недостаточность во время поездок на высокогорье, несёт риск усиления одышки и даже может вызвать остановку работы дыхательных мышц из-за респираторной стимуляции метаболического ацидоза и гипоксии. Таким образом, пациенты с очень

тяжёлой обструкцией дыхательных путей не могут принимать ацетазоламид для профилактики осложнений, обусловленных высокогорьем. Тем не менее у больных с ХОБЛ с менее тяжёлой обструкцией использование ацетазоламида для профилактики осложнений, обусловленных высокогорьем, является оправданным.

Ежедневный приём 250–750 мг ацетазоламида успешно применялся для профилактики ОГБ у здоровых субъектов [3, с. 301; 64, с.5; 2, с. 23]. Приём ацетазоламида в дозе 2×250 мг/сут или 250 мг утром и 500 мг вечером показал хороший эффект и переносимость у пациентов с обструктивным апноэ сна при кратковременном пребывании в условиях высокогорья [84, с. 135; 35, с. 2395]. У больных ХОБЛ с гиперкапнией, живущих на уровне моря, приём ацетазоламида в дозе 2×250 мг/сут был использован для стимуляции вентиляции [4, с. 112; 25, с. 1456; 24, с. 1133]. Таким образом использование ацетазоламида в утренней дозе 125 мг и вечерней дозе 250 мг является целесообразным для профилактики осложнений, обусловленных высокогорьем. Утренняя доза 125 мг направлена на предотвращение ОГБ путём уменьшения гипервентиляции и одышки во время дневных мероприятий, в то время как более высокая доза — 250 мг в вечернее время — направлена на предотвращение нарушения дыхания во время сна, связанного с гиповентиляцией и тяжёлой гипоксемией.

Было также высказано предположение, что ацетазоламид может смягчить чрезмерное повышение давления в лёгочной артерии, наблюдаемое у лиц, подверженных высокогорному отёку лёгких при воздействии гипоксии [59, с. 2081; 113, с. 102]. Ацетазоламид также использовался в лечении пациентов с ХОБЛ лёгкой и средней степени тяжести для усиления вентиляционной способности и, таким образом, улучшения оксигенации и снижения гиперкапнии, в то время как не было обнаружено никакого преимущества в отношении продолжительности механической вентиляции и отвыкания от неё у госпитализированных пациентов с ХОБЛ [9, с.1089]. Кроме того, согласно исследованиям *in-vitro*, на животных и *in-vivo*, ацетазоламид может оказывать прямое лёгочное вазодилататорное действие, особенно в гипоксическом состоянии [92, с. L180; 19, с. 519; 5, с. 518; 8, с. 4].

1.5 Резюме

Данные об увеличении смертности пациентов с ХОБЛ, связанной с высокогорьем, подчёркивают необходимость проведения исследований в этой области [11, с. 4; 18, с. 651]. Важно отметить, что почти все научные исследования по оценке предрасположенности к ОГБ и факторов риска, по профилактике и лечению проводились на здоровых, физически приспособленных путешественниках или альпинистах в возрасте до 40 лет. В свою очередь, очень мало известно о физиологических и клинических реакциях у пациентов с хроническими респираторными заболеваниями. Именно по этой причине был проведён ряд исследований пациентов с ХОБЛ. Эти исследования предоставили новые важные данные, имеющие непосредственное влияние на клиническую практику. Таким образом, больные с лёгким и среднетяжёлым течением ХОБЛ без выраженной гипоксемии относительно хорошо переносят воздействие высокогорья (до 3200 м), тем не менее ОГБ или тяжёлая гипоксемия требует подключения дополнительного кислорода и немедленного спуска, что встречается у 40% пациентов с лёгким и среднетяжёлым течением ХОБЛ. В настоящее время неясно, можно ли снизить осложнения, вызванные высокогорьем у больных с ХОБЛ, применяя с профилактической целью лекарственные средства, такие как ацетазоламид, который успешно используется для предотвращения осложнений в условиях высокогорья у здоровых людей и пациентов с обструктивным апноэ сна.

Для решения этих вопросов было проведено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с ацетазоламидом. Это исследование оценивало гипотезу о том, что профилактическая терапия ацетазоламидом снижает частоту возникновения НБЭВ у жителей низкогогорья с ХОБЛ во время двухдневного пребывания на высоте 3100 м. Для пациентов с ХОБЛ важно не только снизить риск возникновения НБЭВ, но и предотвратить любые другие соответствующие симптомы и нежелательные явления, связанные с высокогорьем, например тяжёлую гипоксемию, требующую медицинского вмешательства.

ГЛАВА 2.

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы и методы

2.1.1 Гипотеза

2.1.1.1 Основная гипотеза. Приём ацетазоламида (125 мг утром и 250 мг вечером, перорально) у больных с ХОБЛ до и во время пребывания на высоте 3100 м в течение двух дней снизит риск развития осложнений, обусловленных высокогорьем, таких как ОГБ (оценка при помощи шкалы Лейк-Луиза), гипоксемия (SpO_2 в состоянии покоя $<85\%$ в течение >30 мин или $<70\%$ в течение >15 мин), головные боли, диарея, плохой сон, повышение АД.

2.1.1.2 Вторичные гипотезы. Приём ацетазоламида (125 мг утром и 250 мг вечером, перорально) у больных с ХОБЛ до и во время пребывания на высоте 3200 м в течение двух дней уменьшит выраженность симптомов ОГБ и другие субъективные неприятные ощущения, улучшит артериальную оксигенацию, физическую работоспособность и кардиореспираторную функцию, улучшит ночное дыхание и качество сна во время пребывания на высоте.

2.1.2 Цель исследования

Изучить частоту развития острой горной болезни, неблагоприятных эффектов воздействия и других патологических состояний, вызванных кратковременным пребыванием в условиях высокогорья у больных с хронической обструктивной болезнью лёгких, и разработать подходы их профилактики с использованием ацетазоламида.

2.1.3 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.

2.1.4 Объект исследования

Для проведения исследования было отобрано 180 больных с ХОБЛ, проживающих в условиях низкогорья из поликлиники Национального центра кардиологии и терапии (НЦКиТ) имени академика Мирсаида Миррахимова и из других региональных клиник, а также методом скрининга в центрах семейной медицины города Бишкека и сёл Чуйской области (<760 м).

3.1.1.2.1.5 Критерии включения

- Мужской и женский пол, возраст 35–75 лет.
- Наличие ХОБЛ, диагностированной согласно рекомендациям GOLD (ОФВ₁ 40–80% от должного [постбронходилатационный тест], индекс Тиффно < 0,7, SpO₂ ≥ 92%, PaCO₂ < 5,5 кПа [45 мм рт. ст.] на высоте 750 м).
- Место рождения и проживание на низкогорье (<800 м).
- Письменное информированное согласие.

3.1.2.2.1.6 Критерии исключения

- Обострение ХОБЛ за последние три месяца, очень тяжёлое течение ХОБЛ с гипоксией на малой высоте (ОФВ₁ < 40% от должного, SpO₂ < 92%, PaCO₂ ≥ 5,5 кПа [45 мм рт. ст.] на высоте 760 м).
- Тяжелые сопутствующие состояния, такие как неконтролируемые сердечно-сосудистые заболевания, т. е. нестабильная системная артериальная гипертензия, коронарная болезнь сердца; инсульт; признаки или симптомы синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) или других

нарушений контроля дыхания; пневмоторакс в течение последних трёх месяцев.

- Неврологические, ревматологические или психиатрические заболевания, которые могут помешать соблюдению протокола, включая чрезмерное курение (>20 сигарет в день), регулярное употребление алкоголя.
- Известная почечная недостаточность или аллергия на ацетазоламид и другие сульфаниламиды.
- Краткосрочное или долгосрочное пребывание на высоте более 1500 м в течение последнего месяца.

3.1.3.2.2 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 (ОФВ_1 40–80% от должного, $\text{SpO}_2 \geq 92\%$, $\text{PaCO}_2 < 5,5$ кПа на высоте 750 м), живущих в условиях низкогорья (800 м). Исследование было одобрено Этическим комитетом НЦКиТ (08-2017) и зарегистрировано на сайте www.clinicaltrials.gov (NCT03156231). Все участники дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Данное исследование было разделено на три этапа, что позволило провести промежуточный анализ и предоставить возможность вносить коррективы в основной протокол, если это было необходимо (дизайн исследования представлен на рисунке 2.1).



Рисунок 2.1 – Дизайн исследования.

Исследование проводилось в период с мая 2017 года по август 2019 года на базе отделения пульмонологии и аллергологии с БИП НЦКиТ в городе Бишкеке (760 м) и на базе высокогорного стационара на перевале Тоо-Ашуу (3100 м). Данная высота и место расположения идеально подходили для проведения указанного рандомизированного клинического исследования; там имеется хорошая дорога, позволяющая пациентам быстро добраться до высокогорного стационара, и предусмотрена эвакуация в случае необходимости. Пациенты перевозились из Бишкека в высокогорный стационар и обратно на микроавтобусах в сопровождении врача и медсестры. В центре одновременно могли находиться 25 пациентов и до 25 сотрудников, имелась вся необходимая инфраструктура.

3.1.4.2.3 Основные методы исследования

Анамнез, симптомы, клинический осмотр. У пациентов собирался тщательный анамнез. Клинический осмотр включал измерение роста, веса, артериального давления, ЧСС, аускультацию лёгких и сердца. Определялся функциональный класс сердечной недостаточности (CH) по NYHA, оценка тяжести ХОБЛ по САТ-тесту [27, с. 650]; степень одышки определяли при помощи модифицированной шкалы Medical Research Council (MRC) [73, с. 582]. Были задокументированы также все симптомы и проблемы, о которых сообщали участники исследования.

Опросники. Проявления ОГБ были определены по — шкале Лейк-Луиза, версия 1993 года, шкала самооценки симптомов от 0 до 15 баллов (от отсутствия до тяжёлой степени) [111, с. 273], которая включает самооценку симптомов (головная боль, усталость, желудочно-кишечный дискомфорт, головокружение, проблемы со сном) [110, с. 273]. Был также заполнен опросник Острой горной болезни с церебральным компонентом (Acute mountain sickness cerebral hypoxia - AMSc) [90, с. 1067], который состоял из 11 вопросов о симптомах ОГБ (плохое самочувствие, чувство похмелья, нарушение координации, снижение зрения, головокружение, головная боль, снижение аппетита, слабость, тошнота, обморок). Каждый из симптомов оценивался от 0 (совсем нет) до 5 (крайняя степень). Общий подсчёт баллов шкале Лейк-Луиза (≥ 3) в сочетании с головной болью или взвешенная сумма баллов по шкале AMSc ($\geq 0,7$) рассматривались как проявления ОГБ. Сонливость оценивалась по шкале сонливости Epworth и Karolinska [53, с. 443], а субъективное качество сна — с помощью визуальной аналоговой шкалы.

Толерантность к физической нагрузке. Всем пациентам проводился шестиминутный шаговый тест для определения толерантности к физической нагрузке [12, с. 113], с оценкой SpO₂ по пульсоксиметрии и заполнением шкалы Борга в конце теста. Параллельно определялись АД и частота пульса в начале и в конце теста.

ЭКГ и эхокардиография. Всем пациентам с ХОБЛ было выполнено ЭКГ в 12 отведениях в условиях низкогорья и высокогорья. Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате “CX 50” (“Philips” США) с использованием двухмерной эхокардиографии, импульсного (PW), постоянно – волнового (CW), тканевого доплера (TDI) и цветного доплеровского картирования с анализом показателей правого, левого желудочков и предсердий. Давление в лёгочной артерии (ДЛА) было определено с помощью максимального градиента давления трикуспидальной регургитации (TRPG) полученный по скорости трикуспидальной регургитации (TRV), с использованием CW доплера и применением модифицированного уравнения Бернулли: $\Delta\text{Pressure} = 4 \times \text{TRVmax}^2$. Давление в правом предсердии (RAP) оценивалось по диаметру и экспираторному коллабированию нижней полой вены. Систолическое легочное артериальное давление (СДЛА), рассчитывалась как сумма TRPG и RAP. Среднее давление в лёгочной артерии (ДЛАСр), подсчитано по времени ускорения потока в выносящем тракте правого желудочка [76, с. 1315; 79, с. 354]. Систолическая экскурсия плоскости трехстворчатого кольца (TAPSE) измерялась в М-режиме, а скорость движения свободной стенки правого желудочка - с помощью TDI. Сердечный выброс (СВ) рассчитывался с использованием интеграла скорости времени потока в выносящем тракте левого желудочка. Связь между правым желудочком и легочным артериальным давлением оценивалась с помощью соотношения TAPSE/СДЛА. Для определения ударного объема (УО) использовалась формула: $\text{УО} = \text{СВ} / \text{ЧСС}$. Давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) рассчитывалось как $1,24 \times E/e' + 1,9$ [33, с. 1530]. Также была определена легочная сосудистая сопротивляемость ($\text{ЛСС} = (\text{ДЛАСр} - \text{ДЗЛА}) / \text{СВ}$), общее легочное сопротивление ($\text{ДЛАСр} / \text{СВ}$) и соотношение давления и потока ($\text{TRPG} / \text{СВ}$). Значения ЛСС, скорректированные по гематокриту, определялись по формуле, предложенной Уиттакером и Уинтоном [117, с. 307; 75, с. 121], где ЛСС рассчитывался для стандартного гематокрит 0.45 по формуле ($R0(45\%) = R0(\text{НСТ}) * ((1 - \phi^{1/3}) / 0.234))$) [115, с. 307]. Функции левых отделов сердца

измерялись согласно рекомендациям американского общества эхокардиографии [57, с. 37].

Кардиореспираторное мониторирование сна. Непрерывное исследование сна проводилось и анализировалось с 22:00 (свет выключен) до 6:00 (свет включён) с помощью устройств Alice5 и PDX (Philips Respironics, г. Цофинген, Швейцария). Мониторинг включал записи с носовых канюль для регистрации дыхательного потока; записи с датчика регистрации экскурсии грудной клетки и живота с помощью индукционной плетизмографии, электрокардиографии и положения тела; аудиовизуальные записи с использованием инфракрасной камеры и пульсоксиметрии. Все физиологические сигналы отображались с аудиовизуальными сигналами в режиме реального времени в центральной диспетчерской и контролировались исследователем. В случае проявления НБЭВ, таких как $SpO_2 < 80\%$ в течение >30 мин, исследователь проводил осмотр пациента и подключал кислородную терапию и (или) другое лечение по мере необходимости. Индекс апноэ/гипопноэ и индекс десатурации кислорода ($SpO_2 > 3\%$) рассчитывался, как среднее число событий в час [95, с. 1957].

Спирометрия с бронходилатационным тестом. Спирометрия с бронходилатационным тестом проводилась с использованием бронходилататора короткого действия (сальбутамол, 400 мкг) в соответствии с международными стандартами (Ergostick; Geratherm Medical AG, Германия) [54, с. 350].

Кардиопульмональный нагрузочный тест. Пациенты выполняли кардиопульмональный нагрузочный тест в 1-й и 3-й дни исследования с использованием велоэргометра с постепенным непрерывным возрастанием мощности нагрузки (10 Вт/мин) для определения переносимости субмаксимальной физической нагрузки; также оценивалась вентиляция, потребление кислорода ($O_{2вд}$) и выделение углекислого газа ($CO_{2выд}$). В процессе кардиопульмональной нагрузочной пробы минутная вентиляция и выдыхаемые газы ($O_{2вд}$ и $CO_{2выд}$) измерялись при дыхании через лицевую маску,

подсоединённую через преобразователь потока воздуха к газоанализатору. [104, с. 237]

Анализ газов артериальной крови. Анализ газов артериальной крови проводили на образцах крови из лучевой артерии на приборе Rapid Point 500 (Siemens, Швейцария). [114, с. 4]

Лечение ацетазоламидом и плацебо. Пациенты получали капсулы ацетазоламида — 125 мг за завтраком утром и 250 мг в вечернее время (параллельная группа получала плацебо). Лечение проходило под присмотром исследовательского персонала начиная со дня прибытия и до отъезда, на протяжении всего пребывания на высоте.

3.1.5.2.4 График исследования и вмешательство с использованием ацетазоламида.

Базовая оценка проводилась в отделении пульмонологии и аллергологии с блоком интенсивной пульмонологии НЦКиТ (Бишкек, 760 м), а затем повторные исследования во время двухдневного пребывания в высокогорном стационаре на перевале Тоо-Ашуу, 3100 м. согласно графика исследований представленного в таблице 2.1. Помимо обследований дневные мероприятия включали прогулки на свежем воздухе и/или отдых.

Капсулы ацетазоламида (125 мг, 1 капсула утром и 2 капсулы вечером) или плацебо принимались под наблюдением исследователей начиная за 24 часа до подъема на высокогорье и во время пребывания на высоте 3100 м. в течение 2-х дней. Выбранная вечерняя доза ацетазоламида была выше утренней, чтобы добиться более сильного эффекта на гиповентиляцию, связанную с чрезмерной гипоксемией во время сна на высокогорье и апноэ сна. Больные ХОБЛ с проявлениями НБЭВ получали кислородное и медикаментозное лечение по мере необходимости или в соответствии с рекомендациями независимого врача.

Таблица 2.1 – График проведения исследований в условиях низкогорья (Бишкек 750 м.) и высокогорья (перевал Тоо-Ашуу 3100 м.)

День	Время	Действия
1-й день	11:00–13:30	Прибытие в отделение пульмонологии (г. Бишкек), начало контролируемого приёма препарата, обед, информация об исследовании, сбор анамнеза, клиническое обследование, ночёвка
2-й день	9:00–13:00	Выезд и трансфер из Бишкека в высокогорный стационар на перевале Тоо-Ашуу на микроавтобусах
	13:00–16:00	Прибытие в стационар Тоо-Ашуу (3100 м), краткий клинический осмотр, обед, отдых
	16:00–18:30	Сбор анамнеза, заполнение анкет, клинический осмотр, спирометрия
	18:30–20:00	Ужин и отдых
	22:00–7:00	Кардиореспираторное мониторирование во время сна
3-й день	7:00–8:00	Клиническое обследование, анализ газов артериальной крови
	8:00–9:00	Завтрак
	9:00–13:00	Заполнение опросников, спирометрия, шестиминутный шаговый тест, кардиопульмональный нагрузочный тест
	13:00–18:00	Обед, эхокардиография, отдых
	18:00–20:00	Ужин
	22:00–7:00	Кардиореспираторное мониторирование во время сна
4-й день	7:00–8:00	Клиническое обследование, анализ газов артериальной крови
	8:00–9:00	Завтрак
	9:00–12:30	Заполнение опросников, спирометрия, шестиминутный шаговый тест
	12:30–13:30	Обед
	13:30–17:30	Трансфер в Бишкек на микроавтобусах

3.1.6.2.5 Определение первичного результата

Первичным результатом была частота возникновения 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 SpO_2 в покое $< 80\%$ в течение

>30 мин или <75% в течение >15 мин; индуцированная физической нагрузкой десатурация кислорода $SpO_2 < 75\%$ в течение >1 мин, сопровождаемая симптомами или признаками гипоксемии; симптоматическое сердечно-сосудистое заболевание, такое как гипертония, систолическое артериальное давление >200 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление >110 мм рт. ст., не реагирующее на препараты, снижающие артериальное давление, в течение 1 ч, 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.

НБЭВ, а не просто ОГБ, была выбрана по клиническим соображениям и соображениям безопасности. У пациентов с ХОБЛ, многие из которых имеют сердечно-сосудистые и другие сопутствующие заболевания, во время подъёма и кратковременного пребывания на высокогорье с клинической точки зрения было важно предотвратить не только ОГБ, но и другие соответствующие проблемы со здоровьем и дискомфорт. Хотя для пациентов с ХОБЛ не установлено чёткого порога опасной гипоксемии, общепринятой клинической практикой является поддержание SpO_2 выше 85–90% [82, с. 2; 60, с. 1259; 77, с. 1619]. Поскольку тяжёлая гипоксемия требовала прекращения исследования и подключения кислородной терапии, это предопределённое правило безопасности могло предотвратить возникновение ОГБ.

3.1.7.2.6 Размер выборки

В соответствии с предыдущими исследованиями [10, с. 1; 39, с. 1] ожидалось, что частота возникновения НБЭВ в группе плацебо составит 45%. Предполагая относительное снижение заболеваемости на 50% (т. е. с 45 до 22,5%) как минимально значимое, двусторонняя альфа равна 0,05; для достижения мощности 80% требовался объём выборки в 154 участника. С учётом отсева планировалось набрать 180 пациентов.

3.1.8.2.7 Процесс рандомизации и ослепления

Участники исследования были распределены случайным образом с помощью компьютерной программы (STATA SE 13.0, rct_minim) на группы с распределением 1 : 1, получающие ацетазоламид и плацебо с учётом возраста (35–50 и 51–75 лет), пола (мужчины и женщины) и степени тяжести обструкции (ОФВ₁ 40–59% и 60–80% от должного) [103, с. 23]. Независимый фармацевт приготовил идентичные капсулы с активным веществом и плацебо, помеченные секретным кодом. Перечень кодов хранился в тайне от исследователей и пациентов до полного сбора и анализа данных.

3.1.9.2.8 Анализ данных и статистика

Данные описаны в виде чисел, подсчётов и средних \pm SD. Первичные результаты (т. е. частота возникновения НБЭВ и ОГБ соответственно) 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 $P < 0,05$ (для учёта потенциальных положительных и отрицательных эффектов от приёма ацетазоламида). Кроме того, были проведены анализы пропорциональных рисков Каплана — Мейера и Кокса. Соответствие предположения о пропорциональности оценивалось путём визуального осмотра графиков Каплана — Мейера и логарифмических диаграмм.

Для оценки влияния ацетазоламида на первичный результат в зависимости от пола был проведён предварительно определённый многовариантный регрессионный анализ Кокса с использованием более распространённого пола в качестве исходного (мужчины), члена взаимодействия (препарат \times пол), а также ковариаций возраста и ОФВ₁. Все переменные были сохранены в окончательной модели.

Число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ, NNT), было рассчитано с использованием 95%-ного доверительного интервала Бендера.

Вторичные исходы были проанализированы в популяции per-protocol, включая данные участников, оставшихся в исследовании, с использованием линейных смешанных регрессионных моделей без замены отсутствующих данных. Результаты представлены как средние \pm SD и средние различия с 95%-ными доверительными интервалами без поправки на множественность и без значений P.

3.1.10.2.9 Научная новизна исследования

В рамках данного исследования впервые были изучены кардиореспираторные функции у больных с ХОБЛ при кратковременном пребывании на высокогорье. 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.

3.1.11.2.10 Ожидаемые результаты

Данное исследование позволит определить предикторы развития и прогрессирования острой горной болезни и других осложнений, обусловленных кратковременным пребыванием в условиях высокогорья, у больных с ХОБЛ.

Приём ацетазоламида (125 мг утром и 250 мг вечером, перорально) у больных с ХОБЛ до и во время пребывания на высоте 3200 м в течение двух дней снизит риск развития осложнений, обусловленных высокогорьем, уменьшит выраженность симптомов ОГБ и другие субъективные неприятные ощущения, улучшит артериальную оксигенацию, физическую работоспособность, сердечно-лёгочную функцию, ночное дыхание и качество сна во время пребывания на высоте.

3.1.12.2.11 Практическая значимость и возможная область применения

Результаты исследования могут лечь в основу для разработки методов профилактики и лечения ОГБ и НБЭВ у больных с ХОБЛ с использованием ацетазоламида при подъёме и кратковременном пребывании на высокогорье.

Результаты данных о клинических последствиях влияния высокогорной гипоксии при кратковременном пребывании в условиях высокогорья, включающие 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 поездок в высокогорные регионы и авиаперелётов.

3.1.13.2.12 Формы внедрения

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 (акт внедрения №4 от 15.06.2021 г.). Полученные данные были представлены в виде лекционных материалов, презентаций на международных конференциях, форумах и конгрессах и опубликованы в международных медицинских журналах.

3.1.14.2.13 Отбор участников исследования

3.1.15.2.13.1 Первичный отбор

На первом этапе был проведён отбор пациентов с ХОБЛ II–III степени, диагностированной согласно рекомендациям GOLD. Для проведения скрининга были отобраны сотрудники с клиническим опытом и навыками проведения

спирометрии; они были распределены на три команды по три человека. Перед началом отбора был проведён тренинг во всех трёх командах, в программу которого были включены следующие вопросы:

- правильное выполнение манёвра по спирометрии;
- правильное заполнение отборочных карт и опросников;
- измерение антропометрических данных;
- первичный клинический осмотр.

Скрининговое обследование проводилось в центрах семейной медицины города Бишкека и сёл Чуйской области с использованием специально разработанной «карты пациента», в которую заносились данные клинического осмотра, опросников и других исследований.

Критерии отбора для участия в исследовании, которые использовались во время скрининга:

- мужской и женский пол, возраст 35–75 лет;
- наличие ХОБЛ, диагностированной согласно рекомендациям GOLD (ОФВ₁ 40–80% от должного, SpO₂ ≥ 92%, PaCO₂ < 5,5 кПа на высоте 750 м);
- место рождения и проживания на малой высоте (<800 м);
- письменное согласие.

В ходе скрининга в городе Бишкеке и более чем в 20 сёлах Чуйской области было обследовано 3647 пациентов и здоровых жителей низкогорья в возрасте от 35 до 75 лет обоих полов (1386 женщин и 2261 мужчина). Среди обследованных у 2013 пациентов выявлены обструктивные нарушения различной степени тяжести (таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Показатели функции внешнего дыхания (ОФВ₁) у пациентов в городе Бишкек и Чуйской области

	ОФВ ₁ в % от должного			
	>80%	50–79%	30–49%	<30%
Абсолютное число	326	1560	111	16
% от общего числа	16,1%	77,4%	5,5%	1%

Так, 326 пациентов имели лёгкие нарушения бронхиальной проходимости, 15671 пациентов — среднетяжёлые и тяжёлые нарушения, у 16 пациентов — крайне тяжёлые обструктивные изменения (рисунок 2.2). Важно отметить, что в 72% случаев диагноз установлен впервые.

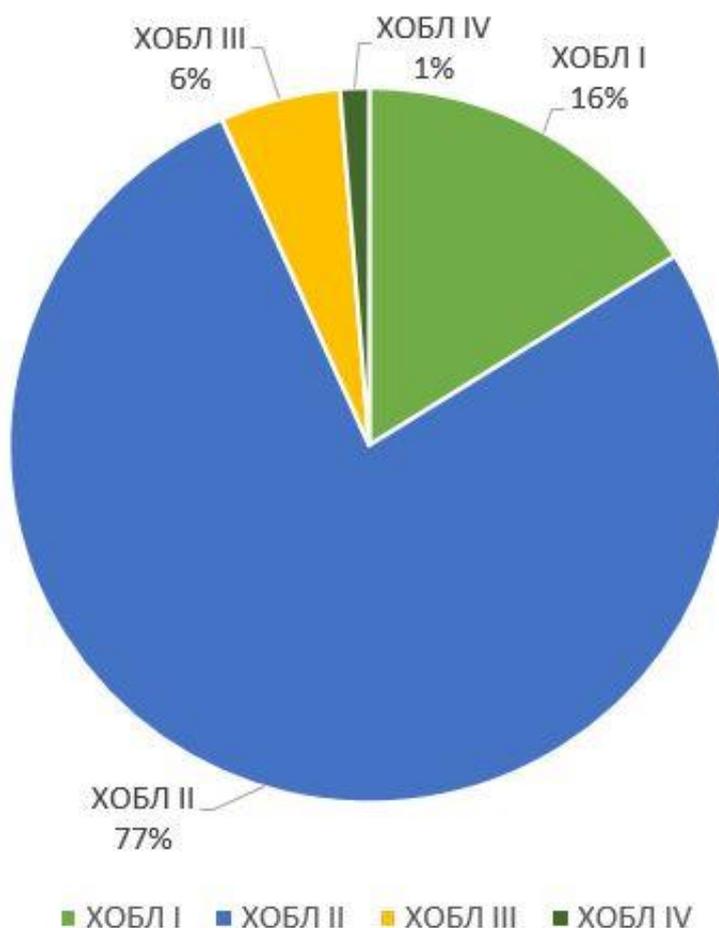


Рисунок 2.2 – Диаграмма распределения больных с ХОБЛ по степеням тяжести (GOLD).

3.1.16.2.13.2 Финальный отбор

В соответствии с критериями включения (оба пола в возрасте 35–75 лет с наличием ХОБЛ, диагностированной согласно рекомендациям GOLD [со значением $ОФВ_1$ 40–80% от должного, $SpO_2 \geq 92\%$, $PaCO_2 < 5,5$ кПа на высоте 750 м], родившиеся и проживающие на малой высоте [<800 м]) к исследованию были приглашены 482 пациента с $ОФВ_1$ 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, которые приняли участие в базовом исследовании (в течение двух дней и одной ночи) на базе отделения пульмонологии и аллергологии с БИП НЦКиТ согласно методам исследования.

3.1.17.2.14 Рандомизация и ослепление участников исследования

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 (рисунок 2.3). В группу плацебо было включено 90 пациентов, 86 пациентов — в группу ацетазоламида. Их средний возраст составил 57 лет, 66% — мужчины. Двенадцать (7%) рандомизированных пациентов отозвали согласие до приёма препарата и подъёма на высоту 3100 м. После отбора и рандомизации был составлен график подъёма пациентов высокогорный стационар на перевале Тоо-Ашуу (3100 м над уровнем моря), где проводились обследования аналогичные тем, что и в отделении пульмонологии и аллергологии с БИП НЦКиТ.

Таким образом, по результатам рандомизации одна группа получала капсулы ацетазоламида — 125 мг за завтраком утром и по 250 мг в вечернее время (параллельная группа получала плацебо в таком же режиме) за сутки до подъёма и в течение двух дней пребывания на высоте 3100 м над уровнем моря.

На рисунке 2.3, видно, что часть участников были исключены ввиду различных причин (нежелание участвовать, наличие тяжёлых заболеваний, показатели ОФВ1 более 80% и менее 40% от должного и др.) в итоге в исследовании приняли участие 176 пациентов, которые подходили по всем критериям включения.

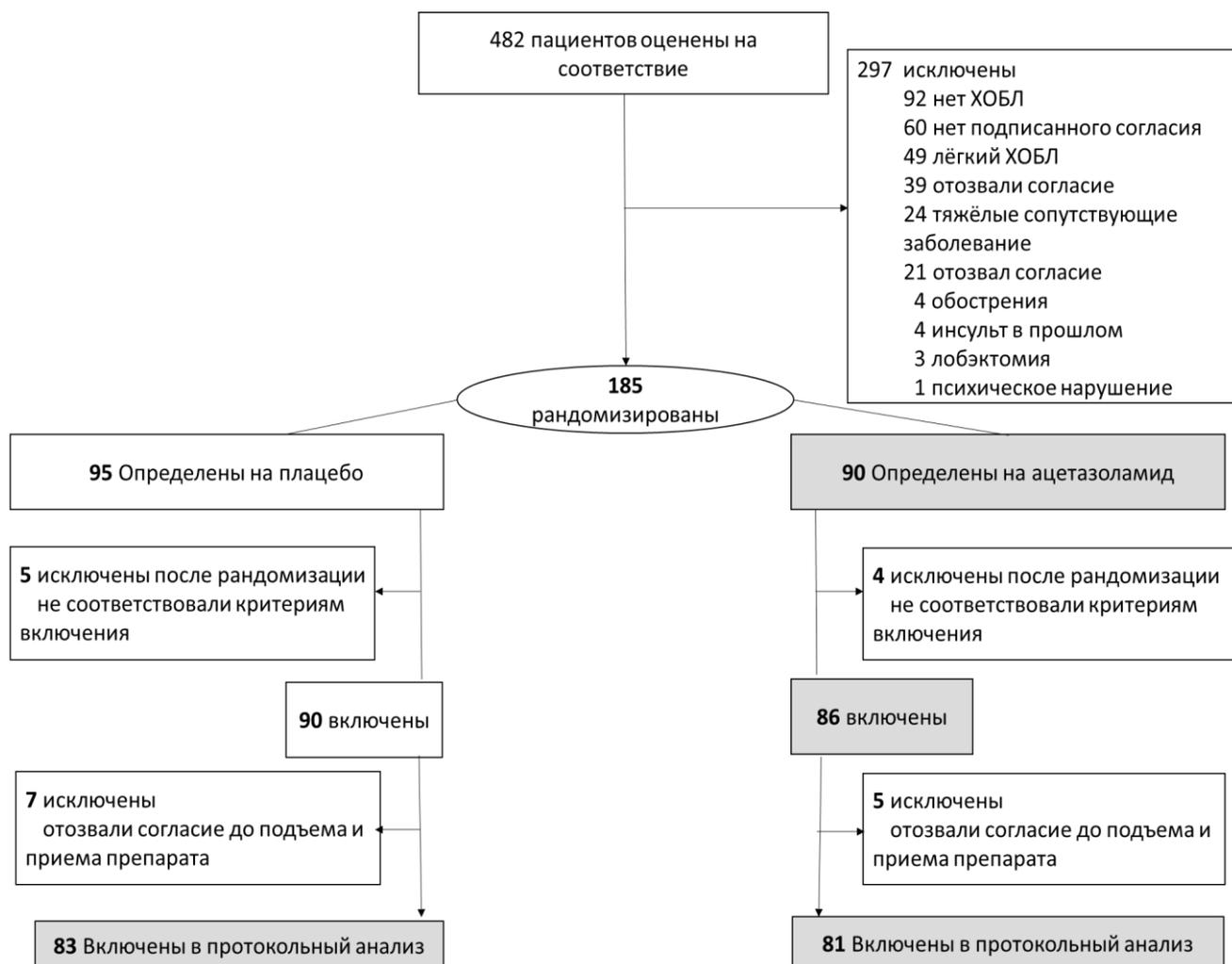


Рисунок 2.3 – Рандомизация пациентов с ХОБЛ в группу плацебо и ацетазоламида.

2.15 Клинико-функциональная характеристика пациентов с ХОБЛ, включенных в исследование.

Клинико-функциональная характеристика пациентов с ХОБЛ, включенных в исследование представлена в таблице 2.3. Как было отмечено выше в исследование было включено 176 пациентов с ХОБЛ из 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 (таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Клинико-функциональная характеристика пациентов с ХОБЛ включенных в исследование

Переменная	Все (N = 176)	Плацебо (N = 90)	Ацетазоламид (N = 86)
Мужчины, № (%)	117 (66)	62 (69)	55 (64)
Женщины, № (%)	59 (34)	28 (31)	31 (36)
Возраст, г.	57 ± 9	57 ± 10	56 ± 7
Индекс массы тела, кг/м ²	27,4 ± 4,7	27,4 ± 5,1	27,4 ± 4,2
ОФВ ₁ , л	1,9 ± 0,5	1,9 ± 0,5	1,9 ± 0,5
% от должного	63 ± 11	63 ± 12	62 ± 11
ФЖЕЛ, л	3,3 ± 0,8	3,3 ± 0,9	3,2 ± 0,7
% от должного	94 ± 12	94 ± 13	93 ± 11
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	0,59 ± 0,09	0,59 ± 0,09	0,60 ± 0,09
ХОБЛ, GOLD-степень, № (%):			
2-й класс	148 (84)	75 (83)	73 (85)
3-я степень	28 (16)	15 (17)	13 (15)
Пульсоксиметрия, %	95 ± 2	95 ± 2	95 ± 2
История курения, пачка, лет	16 ± 22	17 ± 24	14 ± 19
mMRC, оценка одышки	1 ± 1	1 ± 1	1 ± 1
Тест оценки ХОБЛ (CAT)	12 ± 6	12 ± 6	11 ± 5
Сопутствующие заболевания:			
артериальная гипертензия, № (%)	31 (18)	15 (17)	16 (19)
коронарная болезнь сердца, № (%)	6 (3)	3 (3)	3 (3)
сахарный диабет, № (%)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
другое, № (%)	32 (18)	20 (22)	12 (14)

Примечание. Значения представляют собой числа и пропорции или среднее ±SD. ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких; ОФВ₁ — объём форсированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких; класс GOLD — спирометрическая оценка ограничения воздушного потока по шкале Глобальной инициативы по обструктивной болезни лёгких от 1 (лёгкая) до 4 (очень тяжёлая); класс 2 — умеренный (ОФВ₁ от 50 до <80% прогнозируемого); класс 3 — тяжёлый (ОФВ₁ от 30 до <50% от должного); mMRC — модифицированная оценка одышки Совета медицинских исследований, варьирующая от 0 баллов (одышка не беспокоит, за исключением физической нагрузки) до 4 баллов (слишком сильная одышка, чтобы выйти из дома, или одышка при одевании); COPD Assessment Test (CAT) — восьмипунктовый показатель состояния здоровья, варьирующий от 0 баллов (наилучший) до 40 баллов (наихудший).

Таким образом, из 482 приглашённых пациентов 176 человек были включены в рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое, параллельное исследование. Все включённые пациенты успешно завершили исследование без какого-либо вреда здоровью.

ГЛАВА 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.2. Первичные результаты

3.2.1. Частота неблагоприятных эффектов воздействия высокогорья и острой горной болезни у больных ХОБЛ во время кратковременного пребывания на высокогорье.

Из 176 пациентов 110 человек (62,5%) испытывали НБЭВ, требующие лечения или спуска на более низкую высоту. В общей сложности 78 из 176 пациентов (44%) находились в течение двух дней на высоте 3100 м.

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

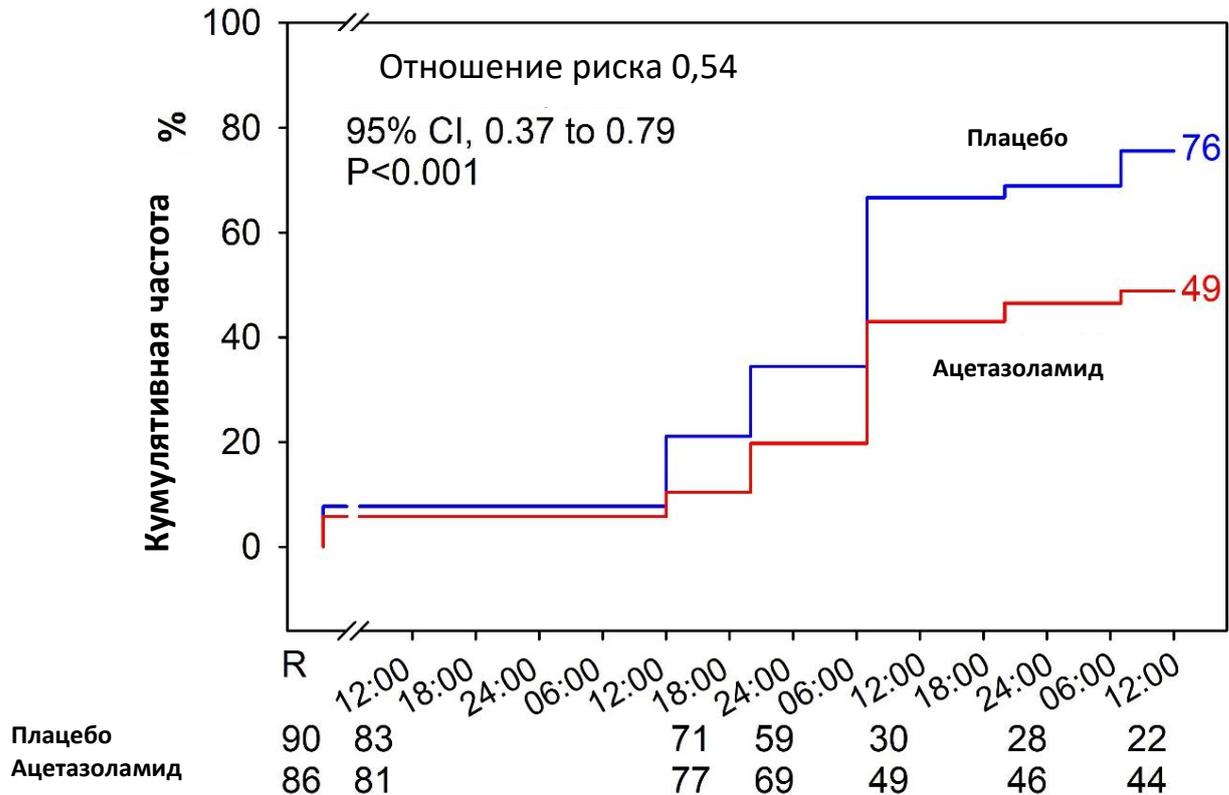


Рисунок 3.1 – Частота проявлений неблагоприятных эффектов воздействия высокогорья у больных ХОБЛ во время кратковременного пребывания на высоте 3100 м.

Таблица 3.1 – Частота НБЭВ и его подтипов у больных ХОБЛ во время кратковременного пребывания на высокогорье.

Результаты 176 пациентов с ХОБЛ	Плацебо (N = 90)	Ацетазоламид (N = 86)	Р- 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 :				
тяжёлая 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 $\geq 0,7$) ^d	25 (28)	23 (27)	нет данных	0,80 (от 0,45 до 1,42)
отозвали согласие до начала лечения и подъёма на 3100 м, N (%)	7 (8)	5 (6)	нет данных	0,75 (от 0,24 до 2,36)
другие интеркуррентные заболевания и (или) симптомы, N (%) ^b	2 (2)	1 (1)	нет данных	нет данных

Примечание:

^a — сообщается о частоте подтипов, проявляющихся как первые НБЭВ либо отдельно, либо одновременно с другими подтипами.

^b — подробности представлены в дополнительных таблицах.

^c — значения Р вычисляются с помощью хи-квадрата или точной статистики Фишера.

^d — оценка по шкале Лейк-Луиза колеблется от 0 до 15 баллов (от отсутствия до тяжёлой степени), оценка по шкале ОГБ колеблется от 0 до 5 баллов («совсем не» до крайней степени).

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

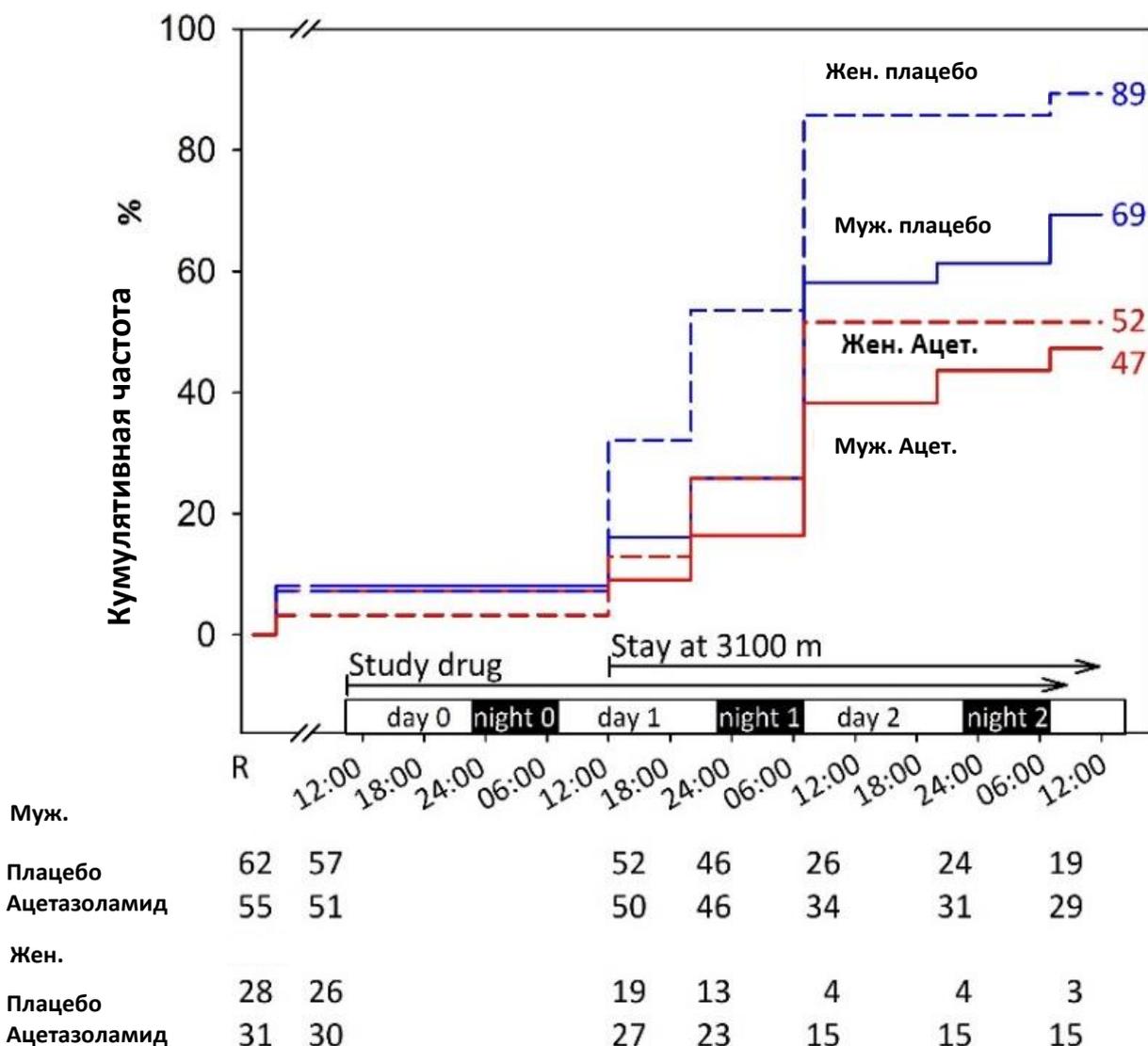


Рисунок 3.2 – Частота НБЭВ по половому признаку у больных ХОБЛ во время кратковременного пребывания на высокогорье.

Наиболее распространённым подтипом НБЭВ была тяжёлая гипоксемия, наблюдавшаяся у 44% и 16% пациентов, принимавших плацебо и ацетазоламид соответственно (ЧБНЛ 3,0 [95% ДИ 2,2–5,8]) (рисунок 3.3).

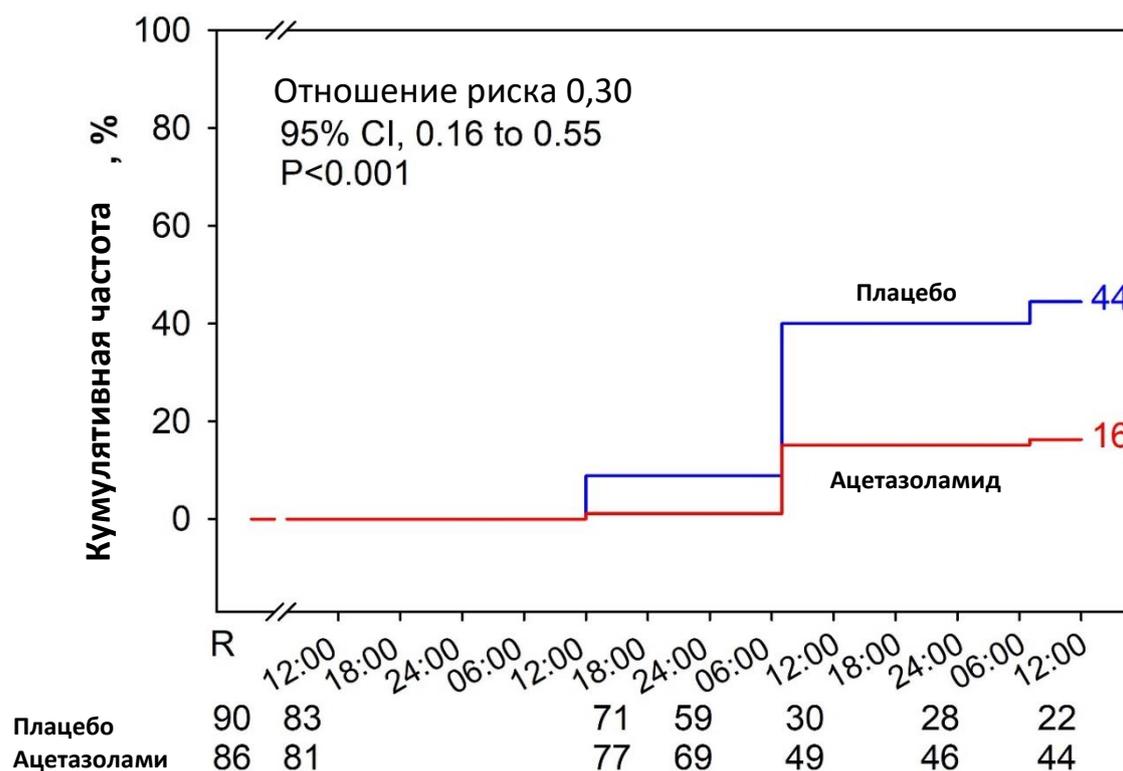


Рисунок 3.3 – Частота наиболее распространённого подтипа НБЭВ (тяжёлой гипоксемии) у больных ХОБЛ во время кратковременного пребывания на высокогорье.

При анализе данных о частоте возникновения ОГБ (28% и 27%) и тяжелых состояний, приведших к прекращению исследования (2 в группе плацебо и 1 в группе ацетазоламида) не было значимой разницы между группами (таблица 3.2). При протокольном анализе с исключением 12 рандомизированных пациентов, отказавшихся от подъёма на высоту 3100 м и (или) приёма исследуемого препарата, НБЭВ были выявлены у 61 из 83 (73%) пациентов, получавших плацебо, и у 37 из 81 (46%) пациента, получавшего ацетазоламид ($P < 0,001$).

Большинство НБЭВ (88%) возникло в течение 20 ч после прибытия на высоту 3100 м. В частности, тяжёлая гипоксемия возникала преимущественно в течение первой ночи на высоте 3100 м. У всех пациентов НБЭВ полностью разрешились в течение 1–3 ч после подключения кислородной терапии и (или)

лечения парацетамолом (в зависимости от головной боли) до прибытия на низкогорье.

Таблица 3.2 – Тяжелые состояния пациентов с ХОБЛ, приведшие к прекращению исследования в группе плацебо и ацетазоламида при кратковременном пребывании в условиях высокогорья

Время события	ID	Группа лечения	Симптомы и признаки	Предпринятые действия	Исход
День прибытия на 3100 м	1098	Плацебо	Тяжёлая гипоксемия и ОГБ (SpO ₂ 69%; AMSc 3,22; ШЛЛ 7 со спутанностью сознания)	Кислород, транспортировка на низкогорье, исключение из исследования	Полное восстановление в течение 3 ч после подключения кислорода, до прибытия на низкогорье
День прибытия на 3100 м	1077	Плацебо	Тяжёлая гипоксемия и ОГБ (SpO ₂ 81%; AMSc 2,12; ШЛЛ 6)	Кислород, транспортировка на низкогорье, исключение из исследования	Полное восстановление в течение 3 ч после подключения кислорода, до прибытия на низкогорье
День 2 на 3100 м	1146	Ацетазоламид	Боль в груди при езде на велосипеде (самое низкое значение SpO ₂ 78%, отсутствие ЭКГ-признаков ишемии), предположительно мышечно-скелетного происхождения	Упражнения прекращены, кислород, транспортировка на низкогорье, исключение из исследования	Полное восстановление в течение 3 ч после подключения кислорода, до прибытия на низкогорье

Примечание. Как указано в таблице 3.1, было три случая «других интеркуррентных заболеваний и (или) симптомов»: два — у пациентов, принимавших плацебо, и один — у пациентов, принимавших ацетазоламид. ОГБ — острая горная болезнь; AMSc — церебральная оценка опросника экологических симптомов в диапазоне от 0 до 5 баллов («совсем не» до экстремальных); ШЛЛ — острая горная болезнь по шкале Лейк-Луиза от 0 до 15 (от отсутствия до тяжёлого течения).

Регрессионный анализ Кокса выявил более высокие отношения рисков (ОР) для НБЭВ у женщин по сравнению с мужчинами (ОР 1,68; 95% ДИ 1,03–

2,77), у пожилых по сравнению с молодыми (ОР/Г 1,03; 95% ДИ 1,01–1,06) и 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). Ацетазоламид снижал коэффициент опасности для НБЭВ одинаково у мужчин и женщин (взаимодействие «препарат × пол», ОР 0,80; 95% ДИ 0,36–1,80; таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Предикторы НБЭВ у больных ХОБЛ группе плацебо и ацетазоламида во время кратковременного пребывания на высокогорье

Предиктор	Отношение рисков	SE	95% ДИ	P-значение
Эффективность ацетазоламида по сравнению с плацебо	0,58	0,14	от 0,36 до 0,94	0,030
Пол, жен. и муж. ^a	1,68	0,43	от 1,03 до 2,77	0,039
Взаимодействие препарата × пол, ацетазоламид × жен.	0,80	0,33	от 0,36 до 1,80	0,596
Возраст, г.	1,03	0,01	от 1,01 до 1,06	0,007
Спирометрия, ОФВ ₁ , % от должного	0,98	0,01	от 0,97 до 1,00	0,042

Примечание:

ОФВ₁ — объём форсированного выдоха за первую секунду.

^a — поскольку преобладающим полом был мужской (66% участников), это было взято за основу.

Было обнаружено, что трое из четырёх пациентов с ХОБЛ испытали НБЭВ при подъёме на 3100 м при использовании плацебо. Ацетазоламид снизил риск возникновения НБЭВ почти наполовину, имел мало побочных эффектов и поэтому является более практичным, чем кислородная терапия.

3.3. Вторичные результаты

3.3.1. Клинические и физиологические эффекты от приёма ацетазоламида

При проявлении НБЭВ пациенты прекращали участие в исследовании и спускались на низкогорье, соответственно, вторичные результаты оценивались только у оставшихся участников в течение всего времени пребывания на высокогорье (таблицы 3.4 и 3.5). 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 (таблицы 3.4 и 3.5). Повышение артериального давления, связанное с пребыванием на высокогорье, было менее выраженным у пациентов, принимавших ацетазоламид, по сравнению с группой, принимавшей плацебо (таблицы 3.4 и 3.5).

Таблица 3.4 – Клинические и функциональные показатели у больных ХОБЛ в группе плацебо и после приема ацетазоламида

Пациенты с ХОБЛ ^a	Группа плацебо (N = 83)		Группа ацетазоламида (N = 81)		Межгрупповая разница в изменении, вызванная 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)
ФЖЕЛ, % от должного	96 ± 2	101 ± 2	92 ± 2	102 ± 2	5 (от 1 до 9)
Исследование сна	N = 62	N = 31	N = 63	N = 55	-

Продолжение таблицы 3.4

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)
Время нахождения с SpO ₂ < 85%, в % TIB	2 ± 2	48 ± 3	3 ± 2	26 ± 2	-23 (от -31 до -14)
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)

Примечание:

^a — данные представляют собой средние значения ±SD (95% ДИ) с ночи на высоте 760 м и ночи в день подъёма 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.

ОФV₁ — объём форсированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких; PaO₂, PaCO₂ — артериальное парциальное давление кислорода и углекислого газа (значения в мм рт. ст. можно преобразовать в кПа путём 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); TIB (time in bed) — время в постели.

Таблица 3.5 – Клинические и функциональные показатели у больных ХОБЛ в группе плацебо и ацетазоламида

Результаты	Плацебо (N = 83)					Ацетазоламид (N = 81)						
	760 м	3100 м		Внутригрупповые изменения, утро после ночи 1 на 3100 м против 760 м	Внутригрупповые изменения, утро после ночи 2 на 3100 м против 760 м	760 м	3100 м		Внутригрупповые изменения, утро после ночи 1 на 3100 м против 760 м	Внутригрупповые изменения, утро после ночи 1 на 3100 м против 760 м	Межгрупповая разница в изменении, вызванная высотой (95% ДИ)	
		Утро после ночи 1	Утро после ночи 2				Утро после ночи 1	Утро после ночи 2			Утро после ночи 1 на 3100 м	Утро после ночи 2 на 3100 м
Клиническое обследование	N = 83	N = 30	N = 22	–	–	N = 81	N = 48	N = 43	–	–	–	–
Вес, кг	73,7 ± 13,7	73,4 ± 8,8	73,4 ± 7,5	–0,3 (от –1,6 до 1,0)	–0,4 (от –1,8 до 1,1)	74,2 ± 13,5	74,0 ± 10,4	72,8 ± 10,5	–0,2 (от –1,2 до 0,8)	–1,4 (от –2,5 до –0,3)	0,1 (от –1,6 до 18)	–1,0 (от –2,8 до 0,8)
ЧСС, уд/мин	72 ± 9	74 ± 11	73 ± 9	2 (от –1 до 5)	2 (от –2 до 5)	72 ± 9	73 ± 7	73 ± 7	1 (от –1 до 3)	2 (от –1 до 4)	–1 (от –5 до 3)	0 (от –4 до 4)
SpO ₂ , %	94,6 ± 2,7	88,8 ± 2,2	89,5 ± 2,3	–5,9 (от –6,7 до –5,0)	–5,1 (от –6,1 до –4,1)	94,4 ± 2,7	90,0 ± 2,1	91,2 ± 2,0	–4,4 (от –5,1 до –3,7)	–3,2 (от –4,0 до –2,5)	1,5 (от 0,3 до 2,6)	1,9 (от 0,6 до 3,1)
Сист. АД, мм рт. ст.	126 ± 18	137 ± 11	133 ± 14	10 (от 6 до 15)	6 (от 1 до 11)	124 ± 18	125 ± 14	121 ± 13	1 (от –3 до 4)	–3 (от –7 до 0)	–10 (от –15 до –4)	–10 (от –16 до –3)
Диаст. АД, мм рт. ст.	81 ± 9	90 ± 11	89 ± 9	8 (от 5 до 11)	8 (от 4 до 11)	81 ± 9	84 ± 7	82 ± 13	3 (от 0 до 5)	1 (от –1 до 4)	–5 (от –9 до –1)	–6 (от –11 до –2)
САД, мм рт. ст.	96 ± 9	105 ± 11	103 ± 9	9 (от 6 до 12)	7 (от 4 до 11)	96 ± 9	98 ± 14	95 ± 13	2 (от 0 до 5)	0 (от –3 до 2)	–7 (от –11 до –3)	–8 (от –12 до –3)
Острая горная болезнь, ШЛЛ	0,6 ± 0,9	0,4 ± 1,1	0,1 ± 0,9	–0,1 (от –0,4 до 0,1)	–0,4 (от –0,8 до –0,1)	0,5 ± 0,9	0,3 ± 0,7	0,2 ± 0,7	–0,2 (от –0,5 до 0,0)	–0,3 (от –0,5 до 0,0)	0,1 (от –0,5 до 0,3)	0,2 (от –0,2 до 0,5)

Продолжение таблицы 3.5

Острая горная болезнь, балл AMSc	0,09 ± 0,09	0,07 ± 0,11	0,04 ± 0,09	-0,02 (от -0,06 до 0,03)	-0,05 (от -0,10 до 0,0)	0,09 ± 0,09	0,07 ± 0,14	0,05 ± 0,13	-0,02 (от -0,05 до 0,02)	-0,03 (от -0,07 до 0,00)	0,00 (от -0,06 до 0,06)	0,01 (от -0,05 до 0,08)
Спирометрия	N = 83	N = 30	N = 22	–	–	N = 81	N = 48	N = 43	–	–	–	–
ОФВ ₁ , % от должного	70 ± 18	74 ± 11	74 ± 9	4 (от 1 до 7)	4 (от 1 до 8)	67 ± 19	76 ± 14	77 ± 13	9 (от 6 до 11)	9 (от 7 до 12)	5 (от 0 до 9)	5 (от 0 до 10)
ОФВ ₁ , л	1,93 ± 0,55	2,09 ± 0,38	2,09 ± 0,38	0,15 (от 0,06 до 0,25)	0,16 (от 0,05 до 0,27)	1,89 ± 0,54	2,15 ± 0,42	2,17 ± 0,46	0,25 (от 0,17 до 0,33)	0,28 (от 0,20 до 0,36)	0,10 (от -0,03 до 0,22)	0,12 (от -0,02 до 0,26)
ФЖЕЛ, % от должного	96 ± 18	101 ± 11	102 ± 9	6 (от 2 до 9)	6 (от 3 до 10)	92 ± 18	102 ± 14	103 ± 13	11 (от 8 до 13)	11 (от 8 до 14)	5 (от 1 до 9)	5 (от 1 до 9)
ФЖЕЛ, л	3,27 ± 0,91	3,50 ± 0,60	3,52 ± 0,52	0,23 (от 0,11 до 0,35)	0,25 (от 0,12 до 0,38)	3,17 ± 0,9	3,56 ± 0,69	3,58 ± 0,66	0,39 (от 0,29 до 0,48)	0,41 (от 0,31 до 0,51)	0,16 (от 0,01 до 0,30)	0,16 (от 0,00 до 0,32)
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	0,59 ± 0,09	0,59 ± 0,05	0,59 ± 0,05	0,00 (от -0,02 до 0,02)	0,00 (от -0,02 до 0,02)	0,60 ± 0,09	0,61 ± 0,07	0,61 ± 0,07	0,01 (от -0,01 до 0,02)	0,01 (от -0,01 до 0,02)	0,01 (от -0,01 до 0,03)	0,01 (от -0,01 до 0,04)
6-минутный шаговый тест	N = 70	N = 30	N = 22	–	–	N = 71	N = 48	N = 43	–	–	–	–
Дистанция, м	502 ± 84	480 ± 77	501 ± 75	-23 (от -49 до 4)	-2 (от -31 до 28)	502 ± 84	482 ± 83	482 ± 79	-20 (от -41 до 1)	-21 (от -42 до 1)	3 (от -31 до 36)	-19 (от -56 до 18)
SpO ₂ в конце, %	94,0 ± 6,7	85,7 ± 6,6	87,3 ± 6,6	-8,3 (от -11,1 до -5,5)	-6,7 (от -9,9 до -3,6)	92,5 ± 6,7	86,7 ± 6,9	87,8 ± 6,6	-5,8 (от -8,2 до -3,4)	-4,7 (от -7,2 до -2,2)	2,5 (от -1,2 до 6,2)	2,0 (от -2,0 до 6,0)
Одышки по шкале Борга	2,7 ± 1,7	3,3 ± 1,6	3,0 ± 1,4	0,6 (от -0,1 до 1,2)	0,2 (от -0,5 до 1,0)	2,4 ± 1,7	3,0 ± 1,4	2,8 ± 1,3	0,6 (от 0,1 до 1,2)	0,4 (от -0,1 до 0,9)	0,0 (от -0,8 до 0,9)	-0,2 (от -0,7 до 1,1)

Продолжение таблицы 3.5

Исследование сна	N = 62	N = 31	N = 23	–	–	N = 63	N = 55	N = 44	–	–	–	–
Среднее значение SpO ₂ , %	91,0 ± 1,6	84,4 ± 1,7	85,4 ± 1,4	–6,6 (от –7,3 до –6,0)	–5,7 (от –6,4 до –5,0)	90,6 ± 1,6	85,7 ± 1,5	86,9 ± 2,2	–5,0 (от –5,5 до –4,5)	–3,7 (от –4,3 до –3,2)	1,7 (от 0,9 до 2,5)	1,9 (от 1,0 до 2,8)
Время нахождения с SpO ₂ < 85%, % TIB	2 ± 16	48 ± 17	34 ± 19	46 (от 39 до 53)	32 (от 25 до 40)	3 ± 16	26 ± 15	12 ± 22	24 (от 18 до 29)	9 (от 3 до 15)	–23 (от –31 до –14)	–23 (от –33 до –13)
ИД, 1/ч	4,3 ± 6,3	19,8 ± 12,2	15,2 ± 10,6	15,5 (от 11,4 до 19,5)	10,8 (от 6,8 до 14,9)	5,1 ± 6,3	11,1 ± 9,6	9,1 ± 9,6	6,1 (от 3,7 до 8,4)	4,0 (от 1,7 до 6,4)	–9,4 (от –14,1 до –4,8)	–6,8 (от –11,5 до –2,1)
Субъективное качество сна, ВАШ мм	63 ± 24	47 ± 17	60 ± 24	–16 (от –24 до –9)	–4 (от –14 до 6)	62 ± 24	58 ± 22	69 ± 22	–4 (от –11 до 3)	6 (от –2 до 14)	13 (от 2 до 23)	10 (от –3 до 23)

Примечание. Среднее ± стандартное отклонение или средняя разница (95% ДИ). Анализ по протоколу включает всех доступных пациентов без или до перенесённых НБЭВ до соответствующего измерения. ОФV₁ — объём форсированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких; САД — среднее артериальное давление; ШЛЛ — оценка по шкале Лейк-Луиза в диапазоне от 0 до 15 баллов (от отсутствия до тяжёлой степени); оценка АМSc — церебральная оценка опросника экологических симптомов в диапазоне от 0 до 5 баллов (отсутствие до максимума); SpO₂ — насыщение кислородом; индекс десатурации (ИД), падение ≥3%; TIB (time in bed) — время в постели; шкала одышки Борга в диапазоне от 0 до 10 (отсутствие до максимума); ВАШ — визуальная аналоговая шкала субъективного качества сна в диапазоне от 0 до 100 мм (от крайне плохого до отличного); ночь 1 — ночь дня восхождения (исследования респираторного сна проводились в эту ночь [ночь 1] и в следующую ночь [ночь 2], дневные оценки проводились утром после этих ночей).

В ходе исследования не было отмечено значимых побочных эффектов в связи с приёмом лекарственных средств в группе ацетазоламида и в группе плацебо (рисунок 3.4).

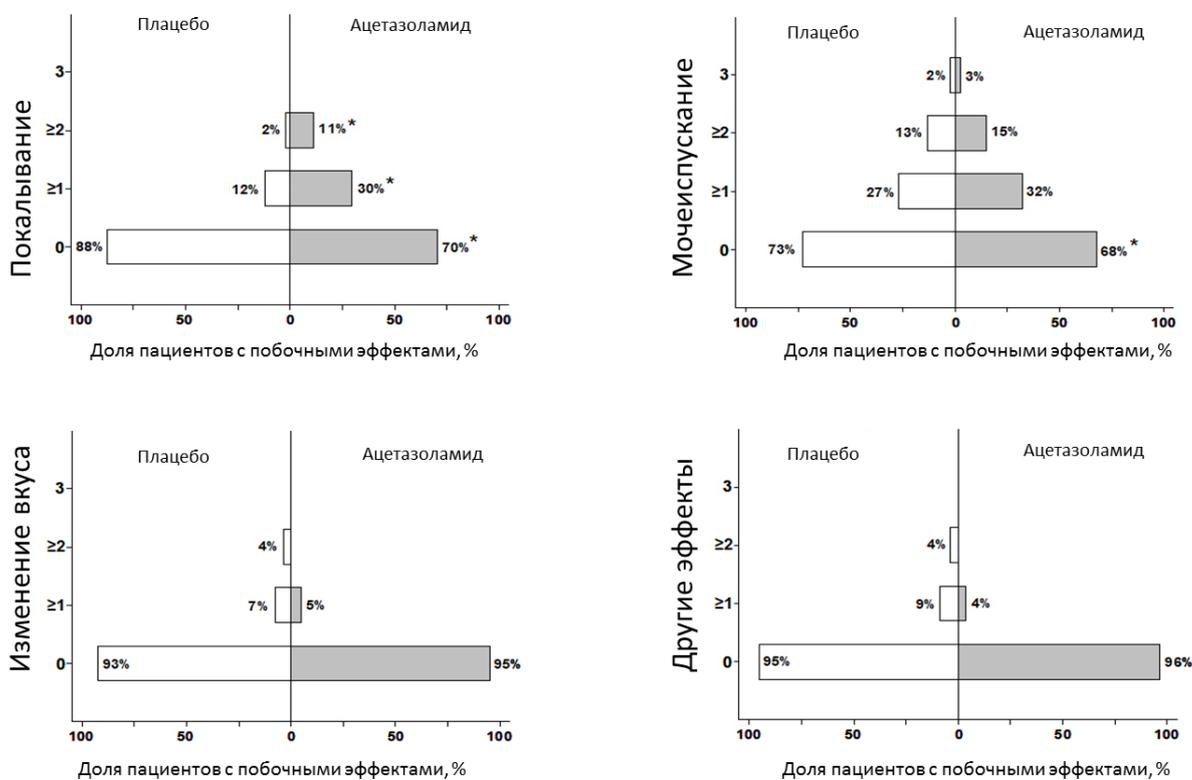


Рисунок 3.4 – Побочные эффекты в группах плацебо и ацетазоламида.

Побочные эффекты такие как парестезии, полиурии, изменения вкуса и другие встречались не часто и не было значимой разницы в группах плацебо и ацетазоламида (таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Побочные эффекты

Тип побочного эффекта	Плацебо (N = 90)	Ацетазоламид (N = 86)	Итого (N = 176)	P-значение
Парестезия	12 (13)	24 (28)	36 (21)	0,044
Полиурия	27 (30)	28 (33)	56 (32)	0,714
Изменение вкуса	9 (10)	4 (5)	13 (7)	0,250
Другой	4 (4)	4 (5)	8 (5)	0,250
Любой побочный эффект	38 (42)	41 (48)	79 (45)	0,467

Примечание. Значения представляют собой количество (%) участников с побочными эффектами любой степени тяжести, измеренными по четырёхбалльной шкале Лайкерта (0 — отсутствуют, 1 — лёгкие, 2 — умеренные, 3 — тяжёлые) (см. рисунок 3.4 для получения более подробной информации о побочных эффектах).

3.3.2. Оценка лёгочной гемодинамики у больных ХОБЛ в группах плацебо и ацетазоламида при кратковременном пребывании на высокогорье

Лёгочная гипертензия (ЛГ) является одним из частых сопутствующих состояний при ХОБЛ. Структурные изменения и функциональные аномалии лёгочных сосудов, возникающие в результате гипоксической лёгочной вазоконстрикции у пациентов с ХОБЛ, могут увеличить риск развития симптоматической ЛГ при подъёме на высокогорье (в гипоксическую среду). Считается, что ацетазоламид может смягчить чрезмерное повышение давления в лёгочной артерии (ДЛА), наблюдаемое у лиц, подверженных высокогорному отёку лёгких при воздействии гипоксии. Таким образом, целью исследования было оценить, снижает ли раннее применение ацетазоламида, вызванное гипоксией повышение ДЛА и улучшает ли дальнейшие эхокардиографические показатели сердечной функции у жителей низкогорья с ХОБЛ при подъёме и кратковременном пребывании на высокогорье (3100 м).

В исследование были включены 112 пациентов (68% мужчин): 54 — в группу плацебо и 58 — в группу ацетазоламида. В таблице 3.7 представлены клинико-функциональные характеристики участников.

Таблица 3.7 – Клинико-функциональная характеристика больных ХОБЛ, включённых в программу эхокардиографического исследования

Переменная	Плацебо (N = 54)	Ацетазоламид (N = 58)
Мужчины, № (%)	38 (70)	38 (66)
Возраст, г.	58,5 ± 9,1	60,0 ± 7,2
Индекс массы тела, кг/м ²	26,5 ± 4,5	27,1 ± 3,7
ОФV ₁ , % от должного	61 ± 13	61 ± 11
ОФV ₁ /ФЖЕЛ	59 ± 8	60 ± 9
История курения, пачка лет	15 ± 25	11 ± 16

Примечание. Значения являются числами и пропорциями или средним значением ±SD. ИМТ — индекс массы тела; ОФV₁ — объём форсированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких.

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 $P = 0,015$) (таблица 3.8, рисунки 3.5 и 3.6).

Таблица 3.8 – Эхокардиографические показатели лёгочной гемодинамики и правых отделах сердца

Переменная	Плацебо (N = 54)		Ацетазолamid (N = 58)		Эффект лечения	
	760 м	3100 м	760 м	3100 м	Межгрупповая разница на высокогорье (95% ДИ)	P-значение
Давление в лёгочной артерии:						
градиент давления трикуспидальной регургитации, мм рт. ст.	22 ± 7	30 ± 10 [#]	20 ± 5	24 ± 7 ^{#*}	-5 (от -9 до -1)	0,015
скорость трикуспидальной регургитации, м/с	2,3 ± 0,3	2,7 ± 0,4 [#]	2,2 ± 0,3	2,4 ± 0,3 ^{#*}	-0,2 (от -0,4 до 0,0)	0,033
систолическое давление в лёгочной артерии, мм рт. ст.	25 ± 6	34 ± 10 [#]	23 ± 6	28 ± 7 ^{#*}	-4 (от -8 до 0)	0,039
Среднее давление в лёгочной артерии, мм рт. ст.	18 ± 4	23 ± 6 [#]	16 ± 4	19 ± 4 ^{#*}	-2 (от -5 до 0)	0,039
Гемодинамика:						
ЧСС, уд.	69 ± 11	76 ± 11 [#]	71 ± 11	74 ± 10	-5 (от -8 до -1)	0,006
Ударный объём, мл	66 ± 12	65 ± 13	66 ± 16	61 ± 13 [#]	-5 (от -10 до 1)	0,079
индекс ударного объёма, мл/м ²	38 ± 6	37 ± 5	37 ± 8	33 ± 6 ^{#*}	-2,6 (от -5,4 до 0,2)	0,068
сердечный выброс (СВ), л/мин	4,5 ± 1,1	4,9 ± 1,0 [#]	4,7 ± 1,2	4,4 ± 0,9 [*]	-0,6 (от -1,0 до -0,2)	0,003
сердечный индекс, л/мин/м ²	2,6 ± 0,6	2,8 ± 0,5 [#]	2,5 ± 0,7	2,4 ± 0,4 [*]	-0,3 (от -0,6 до -0,1)	0,010
TRPG/СВ, мм рт. ст., мл/мин	5,1 ± 1,6	6,4 ± 2,2 [#]	4,4 ± 1,7	5,6 ± 2,0 [#]	-0,0 (от -1,0 до 0,9)	0,959
общее лёгочное сопротивление (ДЛАСр/СВ), WU	4,3 ± 1,1	4,7 ± 1,5 [#]	3,6 ± 1,2 ^{\$}	4,6 ± 1,4 [#]	-0,3 (от -0,9 до 0,4)	0,430
лёгочное сосудистое сопротивление, WU	1,6 ± 1,0	2,3 ± 1,4 [#]	1,0 ± 1,0 ^{\$}	1,9 ± 1,3 [#]	-0,0 (от -0,7 до 0,6)	0,881
лёгочное сосудистое сопротивление с поправкой на гематокрит, WU	1,7 ± 1,2	2,3 ± 1,4 [#]	1,1 ± 1,1 ^{\$}	2,1 ± 1,6 [#]	-0,2 (от -0,9 до 0,6)	0,660
давление заклинивания в лёгочной артерии, мм рт. ст.	11 ± 4	11 ± 3	11 ± 2	11 ± 3	0 (от -1 до 1)	0,549
Показатели правого желудочка и правого предсердия:						
давление в правом предсердии, мм рт. ст.	4 ± 2	4 ± 2	4 ± 2	4 ± 2	-0 (от -1 до 1)	0,908
площадь правого предсердия, см ²	14 ± 4	14 ± 3	14 ± 3	14 ± 3	0 (от -1 до 1)	0,863
конечно-диастолическая площадь правого желудочка А4С, см ²	18 ± 4	18 ± 3	18 ± 5	17 ± 4	-1 (от -3 до 1)	0,326

Продолжение таблицы 3.8

конечно-систолическая площадь правого желудочка A4C, см ²	11 ± 3	11 ± 3	11 ± 3	10 ± 2	0 (от -1 до 1)	0,662
изменение фракционной площади правого желудочка, %	42 ± 7	42 ± 8	41 ± 7	38 ± 8*	-3 (от -7 до 1)	0,150
индекс эксцентричности (конечно-диастолический) ЛЖ	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0,0 (от 0,0 до 0,0)	0,686
индекс эксцентричности (конечно-систолический) ЛЖ	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,1	0,0 (от 0,0 до 0,0)	0,610
толщина передней стенки ПЖ, см	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,0 (от 0,0 до 0,0)	0,688
диаметр правого желудочка конечно-диастолический (срединный), см	3,5 ± 0,6	3,5 ± 0,5	3,4 ± 0,6	3,3 ± 0,5	-0,1 (от -0,4 до 0,1)	0,282
отношение правого желудочка к левому желудочку	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,4	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	-0,1 (от -0,2 до 0,0)	0,187
TAPSE, см	2,1 ± 0,4	2,1 ± 0,5	2,1 ± 0,3	2,0 ± 0,3 ^{#*}	0,1 (от -0,2 до 0,1)	0,258
TDI систолическая скорость в трикуспидальном кольце, см/с	12,4 ± 2,7	13,7 ± 3,2 [#]	12,9 ± 2,6	12,7 ± 2,1*	-1,2 (от -2,4 до -0,7)	<0,001
TAPSE/СДЛА, мм / мм рт. ст.	0,9 ± 0,3	0,7 ± 0,3 [#]	1,0 ± 0,3	0,7 ± 0,2 ^{#*}	-0,0 (от -0,1 до 0,1)	0,421
Внесосудистая жидкость в лёгких по В-линиям (УЗИ лёгких):						
В-линии	1,0 ± 1,5	2,0 ± 3,1	0,4 ± 1,1	1,3 ± 1,9 [#]	-0,1 (от -1,5 до 1-2)	0,859

Примечание:

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

[#] — $P < 0,05$ от малой (760 м) до большой (3100 м) высоты.

^{\$} — $P < 0,05$ между плацебо и ацетазоламидом на 760 м.

^{*} — $P < 0,05$ между плацебо и ацетазоламидом на 3100 м.

TDI — тканевая доплерография; TAPSE/СДЛА — систолическая экскурсия в плоскости кольца трикуспидального клапана / систолическое давление в лёгочной артерии; TRPG/CB — градиент давления трикуспидальной регургитации / сердечный выброс.

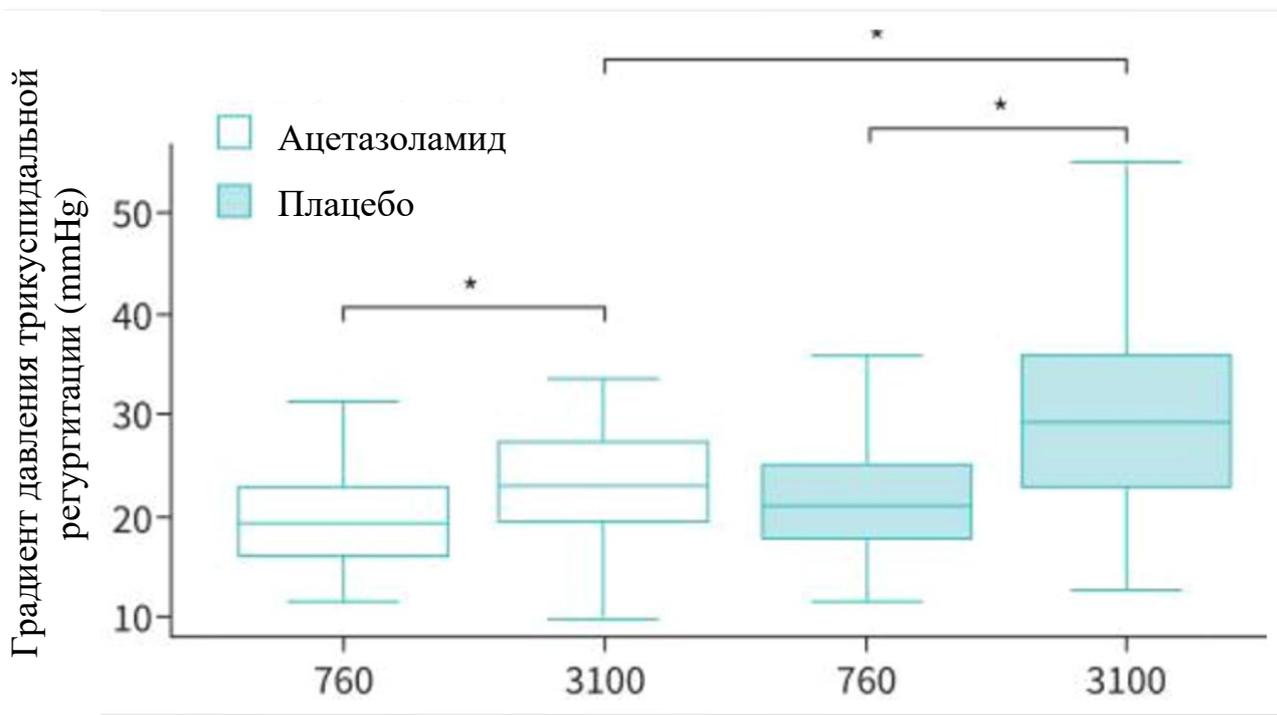


Рисунок 3.5 – Изменения градиента давления трикуспидальной регургитации у больных ХОБЛ, при подъеме (от 760 м) и кратковременном пребывании на высокогорье (3100 м) в группе плацебо и при использовании ацетазоламида. Горизонтальные линии блочной диаграммы представляют медианные значения, границы рамок отображают квартили, а верхние и нижние усы отображают последнее значение, которое находится между 1,5-кратным межквартильным диапазоном. * указывает на достоверные изменения ($P < 0,05$).

Эхокардиографические параметры правого и левого отделов сердца представлены в таблицах 3.8 и 3.9. В то время как ударный объём не изменялся в группе плацебо, в группе ацетазоламида наблюдалось снижение ударного объёма на высоте 3100 м. На высокогорье также увеличивался сердечный выброс в группе плацебо и уменьшался в группе ацетазоламида, в результате чего межгрупповая разница составила $-0,6$ л/мин (от $-1,0$ до $-0,2$, $P = 0,003$). Лёгочное сосудистое сопротивление (ЛСС), скорректированное гематокритом, и общее лёгочное сопротивление увеличились в обеих группах на высокогорье без эффекта от лечения ацетазоламидом. Более низкое лёгочное сопротивление было обнаружено на низкогорье в группе ацетазоламида, в отличие от группы плацебо. Отношение TAPSE/СДЛА, которое определяет прогноз ЛГ и смертности,

показало аналогичное ухудшение в обеих группах без эффекта от лечения. Систолическая экскурсия плоскости трёхстворчатого кольца TDI увеличилась на высокогорье в группе плацебо, но не в группе ацетазоламида. Внесосудистая жидкость в лёгких, оценённая по В-линиям, увеличилась незначительно, но существенно в группе ацетазоламида, однако эффекта лечения на высокогорье не наблюдалось.

Таблица 3.9 – Эхокардиографические показатели функции и морфологии левых отделов сердца

Переменная	Плацебо (N = 54)		Ацетазоламид (N = 58)		Эффект лечения	
	760 м	3100 м	760 м	3100 м	Межгрупповая разница в изменении, вызванная высотой (95% ДИ)	Р- значение
Фракция выброса (BPSimpson), %	60 ± 4	60 ± 5	60 ± 6	59 ± 5 [#]	-2 (от -4 до 0)	0,045
Толщина межжелудочковой перегородки (конечно-диастолический), см	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,2*	0,0 (от -0,2 до 0,2)	0,758
Конечно-диастолический размер левого желудочка, см	4,7 ± 0,4	4,7 ± 0,5	4,7 ± 0,5	4,6 ± 0,5	0,0 (от -0,1 до 0,1)	0,714
Конечно-систолический размер левого желудочка, см	2,9 ± 0,4	2,8 ± 0,4 [#]	2,8 ± 0,5	2,9 ± 0,5	0,0 (от -0,2 до 0,3)	0,728
Толщина задней стенки левого желудочка (конечно-диастолический), см	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,2	-0,0 (от -0,1 до 0,0)	0,398
Диаметр аорты, см	3,2 ± 0,4	3,2 ± 0,3	3,2 ± 0,4	3,2 ± 0,4	-0,0 (от -0,2 до 0,1)	0,791
Интеграл времени скорости выводного тракта левого желудочка, см	19,8 ± 3,7	19,9 ± 3,6	19,8 ± 3,8	18,1 ± 3,0 ^{#*}	-1,8 (от -3,0 до -0,5)	0,005
Е/А (на митральном клапане)	1,0 ± 0,4	0,9 ± 0,3 [#]	1,0 ± 0,3	0,9 ± 0,3 [#]	0,0 (от -0,1 до 0,1)	0,942
Индексированный объём левого предсердия, см ²	23,4 ± 7,2	21,1 ± 5,6 [#]	20,2 ± 5,6 [§]	18,8 ± 5,7*	1,4 (от -1,2 до 4,0)	0,297

Продолжение таблицы 3.9

Волна e' латерального кольца митрального клапана, см/с	11,7 ± 10,2	10,7 ± 3,2	10,2 ± 2,4	10,3 ± 2,8	1,1 (от -1,8 до 3,9)	0,468
Волна e' септального кольца митрального клапана, см/с	9,5 ± 8,9	8,2 ± 2,3	8,3 ± 1,9	7,4 ± 2,1 [#]	0,5 (от -1,8 до 2,7)	0,698
Среднее значение E/e'	7,5 ± 3,5	7,4 ± 2,3	7,4 ± 1,9	7,0 ± 2,0	-0,2 (от -1,1 до 0,6)	0,549

Примечание:

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

** — значительные изменения от малой (760 м) к большой (3100 м) высоте (P < 0,05).*

— значительные различия между плацебо и ацетазоламидом на 3100 м (P < 0,05).

\$ — значимые различия между плацебо и ацетазоламидом на 760 м (P < 0,05).

Данное рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование впервые показало, что профилактика ацетазоламидом смягчает вызванное высокогорьем повышение давления в лёгочной артерии у пациентов с ХОБЛ II–III степени по GOLD при подъёме и кратковременном пребывании на высокогорье (3100 м). Эти результаты важны, поскольку определяют потенциально клинически полезный препарат для предупреждения гемодинамического компромисса у пациентов с ХОБЛ, подвергающихся гипобарической гипоксии на высокогорье.

3.3.3. Нарушения дыхания во время сна у больных ХОБЛ в группе плацебо и ацетазоламида при кратковременном пребывании на высокогорье

Нарушения дыхания во время сна, как известно, более выражены на высокогорье по сравнению с низкогорьем. Это может влиять на когнитивную функцию и дневную активность. Основная гипотеза была в том, что приём ацетазоламида предупредит нарушение ночного дыхания путём улучшения ночной сатурации (SpO₂) и снижения десатурационного индекса (ДИ), определяемого как десатурация >3% на высоте (по сравнению с плацебо).

Оценку ночного дыхания проводили с помощью респираторной полиграфии в течение всех ночей на высоте 760 м и 3100 м. Были получены

следующие результаты: в течение двух дней на высоте 3100 м 10 пациентов (12%) из группы ацетазоламида и 43 пациента (48%) из группы плацебо ($P < 0,001$ по сравнению с ацетазоламидом) испытывали тяжёлую гипоксемию ($SpO_2 < 80\%$ в течение >30 мин), требующую кислородной терапии по заранее определённым правилам. У 70 пациентов, получавших ацетазоламид, SpO_2 на высоте 760 м и 3100 м в первую ночь составило $91 \pm 2\%$ и $86 \pm 2\%$ соответственно; десатурационный индекс составил $6,0 \pm 6,5$ и $13,8 \pm 14,4$ в час ($P < 0,001$ против 760 м, в обоих случаях). У 69 пациентов, получавших плацебо, SpO_2 на высоте 760 м и 3100 м в первую ночь составило 91 ± 2 и $84 \pm 2\%$ соответственно; десатурационный индекс составил $5,9 \pm 8,4$ и $26,3 \pm 26,6$ в час ($P < 0,001$, в обоих случаях). Среднее различие (95% ДИ), вызванное изменением высоты при приёме ацетазоламида, по сравнению с плацебо составило $SpO_2 + 2\%$ (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).

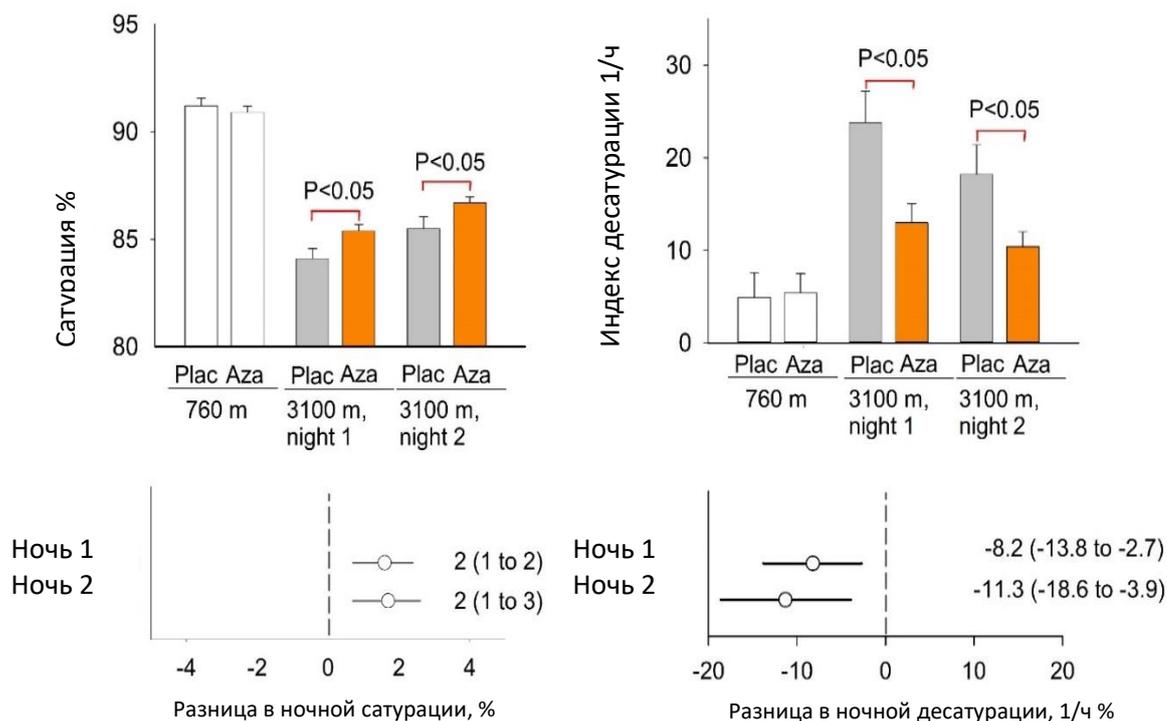


Рисунок 3.7 – Ночной паттерн дыхания, оценённый с помощью ночного SpO₂ и индекса десатурации кислорода у пациентов с ХОБЛ на разных высотах.

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.

3.3.4. Кардиопульмональные нагрузочные тесты у больных ХОБЛ в группе плацебо и ацетазоламида при кратковременном пребывании на высокогорье

Известно, что толерантность к физической нагрузке снижается на высокогорье по сравнению с низкогорьем. Основная гипотеза была в том, что приём ацетазоламида улучшит работоспособность во время кардиопульмональных нагрузочных тестов (КПНТ) на высокогорье по сравнению с плацебо. В настоящем рандомизированном, плацебо-

контролируемом, двойном слепом исследовании изучено влияние профилактического лечения ацетазоламидом на физическую активность у пациентов с ХОБЛ, поднимающихся на высокогорье.

Пациенты с ХОБЛ были рандомизированы в группу с ацетазоламидом (125–0–250 мг/день) или с плацебо за 24 часа до подъёма на 3100 м. Пациенты выполняли постепенные циклические упражнения до истощения на высоте 760 м до приёма исследуемого препарата и в течение 4 ч после прибытия на высоту 3100 м. Проводилась оценка вентиляционной способности, газообмена, частоты сердечных сокращений и газов артериальной крови.

Из 176 рандомизированных пациентов 36 были исключены по различным причинам и 37 не проходили КПНТ на высоте 760 м по различным причинам. Оставшиеся 103 пациента участвовали в исследовании согласно протоколу исследования. Характеристики участников представлены в таблице 3.11. Пациенты в группе ацетазоламида ($N = 50$) и в группе плацебо ($N = 53$) были хорошо сбалансированы по возрасту, индексу массы тела, тяжести обструкции.

Таблица 3.11 – Клинико-функциональная характеристика больных ХОБЛ, включённых в программу кардиопульмональных нагрузочных тестов

Переменная	Плацебо	Ацетазоламид
N (жен.)	50 (13)	53 (19)
Возраст, г.	$57,0 \pm 9,6$	$57,3 \pm 6,6$
Рост, м	$1,64 \pm 0,08$	$1,65 \pm 0,09$
Вес, кг	$72,4 \pm 15,2$	$74,0 \pm 12,4$
Индекс массы тела, $\text{кг}/\text{м}^2$	$27,0 \pm 5,0$	$27,2 \pm 3,8$
ОФВ ₁ , % от должного	66 ± 12	65 ± 10
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	$0,60 \pm 0,09$	$0,62 \pm 0,08$
ХОБЛ, GOLD-степень 2/3, %	43/7 (86/14)	50/3 (94/6)
САТ-тест	$9,0 \pm 7,1$	$9,8 \pm 6,3$

Одышки mMRC		
0	28	31
1	14	13
2	4	4
3	3	3
4	1	2

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

На высоте 760 м максимальная рабочая скорость (W_{\max}) и $V'O_{2\max}$ были умеренно снижены по сравнению с должными значениями. Ни резерв частоты сердечных сокращений, ни резерв дыхания не были исчерпаны, но концентрация лактата указывала на тяжёлую физическую нагрузку.

Доминирующей субъективной причиной прекращения нагрузок на высокогорье была усталость ног (80% в группе плацебо, 58% в группе ацетазоламида), второй по частоте причиной была одышка (54% в группе плацебо, 45% в группе ацетазоламида).

На высоте 760 м 92% в группе плацебо и 83% в группе ацетазоламида соответствовали критериям физиологического ограничения, определённым в методике, на 3100 м; 96% и 94% соответственно соответствовали критериям. Результаты представлены в таблице 3.12 и на рисунке 3.8.

Таблица 3.12 – Производительность максимальной нагрузки при кардиопульмональных нагрузочных тестах у больных ХОБЛ в группах плацебо и ацетазоламида при подъеме и кратковременном пребывании на высокогорье

Переменная	Плацебо			Ацетазоламид			Эффект лечения Средние различия между препаратами (95% ДИ) в изменениях, вызванных высотой	Р-значение
	760 м	3100 м	Среднее изменение, вызванное высотой (95% ДИ)	760 м	3100 м	Среднее изменение, вызванное высотой (95% ДИ)		
W_{\max} , Вт	107,0 ± 34,3	96,7 ± 28,0	-10,3 (от -14,4 до -6,2)*	104,5 ± 26,9	91,2 ± 24,6	-13,3 (от -17,3 до -9,3)*	-3,0 (от -8,7 до 2,7)	0,305
W_{\max} , % от должного	77 ± 19	70 ± 17	-7 (от -10 до -4)*	74 ± 15	64 ± 10	-10 (от -13 до -7)*	-3 (от -7 до 1)	0,145
ЧСС, уд/мин	134,6 ± 19,8	134,2 ± 15,6	-0,5 (от -4,5 до 3,5)	133,1 ± 16,1	128,2 ± 20,0	-5,0 (от -8,9 до -1,0)*	-4,5 (от -10,1 до 1,1)	0,117
Резерв ЧСС, уд/мин	31,6 ± 27,0	29,1 ± 15,8	-2,5 (от -8,1 до 3,1)	29,9 ± 15,3	34,7 ± 16,8	4,8 (от -0,8 до 10,3)	7,3 (от -0,6 до 15,2)	0,072
$V'E$, л/мин	47,1 ± 15,8	52,4 ± 16,2	5,3 (от 2,3 до 8,3)*	45,4 ± 13,3	49,4 ± 14,8	4,0 (от 1,0 до 6,9)*	-1,3 (от -5,5 до 2,9)	0,543
Резерв дыхания, %	33,2 ± 16,9	30,1 ± 16,7	-3,1 (от -7,8 до 1,5)	33,6 ± 17,9	34,2 ± 17,5	0,6 (от -4,0 до 5,2)	3,7 (от -2,8 до 10,3)	0,263

Продолжение таблицы 3.12

ЧД, мин ⁻¹	31,1 ± 5,5	31,6 ± 5,9	0,6 (от -0,6 до 1,7)	31,0 ± 5,5	31,7 ± 5,1	0,7 (от -0,4 до 1,8)	0,1 (от -1,4 до 1,7)	0,884
Дыхательный объём, л	1,54 ± 0,44	1,68 ± 0,51	0,14 (от 0,07 до 0,20)*	1,48 ± 0,40	1,59 ± 0,48	0,11 (от 0,04 до 0,17)*	-0,03 (от -0,12 до 0,07)	0,542
V'CO ₂ , л/мин	1,38 ± 0,52	1,32 ± 0,41	-0,06 (от -0,14 до 0,02)	1,33 ± 0,41	1,16 ± 0,37	-0,17 (от -0,25 до -0,10)*	-0,11 (от -0,22 до -0,01)*	0,040
V'O ₂ , л/мин	1,35 ± 0,46	1,23 ± 0,36	-0,12 (от -0,19 до -0,05)*	1,32 ± 0,36	1,15 ± 0,34	-0,18 (от -0,24 до -0,11)*	-0,05 (от -0,15 до 0,04)	0,252
V'O ₂ , % от должного	70,5 ± 16,5	64,3 ± 12,5	-6,3 (от -9,8 до -2,7)	70,5 ± 14,2	60,6 ± 11,3	-9,9 (от -13,4 до -6,4)	3,6 (от -1,4 до 8,6)	0,156
V'O ₂ , мл/мин/кг	18,9 ± 6,0	17,2 ± 5,0	-1,7 (от -2,6 до -0,8)*	18,0 ± 4,8	15,5 ± 3,7	-2,5 (от -3,4 до -1,6)*	-0,8 (от -2,1 до 0,5)	0,213
Коэффициент дыхательного обмена	1,02 ± 0,07	1,07 ± 0,07	0,05 (от 0,04 до 0,07)*	1,00 ± 0,08	1,01 ± 0,06	0,00 (от -0,01 до 0,02)	-0,05 (от -0,07 до -0,02)	<0,001
V'E/V'CO ₂	32,4 ± 4,1	37,4 ± 4,2	4,9 (от 4,0 до 5,8)*	31,8 ± 3,6	40,1 ± 4,9	8,3 (от 7,4 до 9,2)*	3,4 (от 2,1 до 4,6)*	<0,001
V'E/V'O ₂	32,9 ± 4,2	40,0 ± 5,4	7,2 (от 6,1 до 8,2)*	31,9 ± 4,4	40,4 ± 6,1	8,6 (от 7,5 до 9,6)*	1,4 (от -0,1 до 2,9)	0,071

Продолжение таблицы 3.12

PetCO ₂ , кПа	5,1 ± 0,5	4,2 ± 0,4	-0,9 (от -1,0 до -0,8)*	5,1 ± 0,5	4,0 ± 0,4	-1,2 (от -1,3 до -1,1)*	-0,3 (от -0,2 до -0,5)*	<0,001
Соотношение VD/VT	0,33 ± 0,08	0,35 ± 0,08	0,01 (от -0,01 до 0,04)	0,31 ± 0,09	0,36 ± 0,09	0,05 (от 0,03 до 0,08)*	0,04 (от 0,00 до 0,08)	0,051
Пульсоксиметрия, %	96 ± 2	84 ± 5	-11 (от -13 до -10)*	95 ± 5	86 ± 3	-9 (от -10 до -8)*	3 (от 1 до 4)*	0,003
Оксигенация мозговой ткани, %	67 ± 10	61 ± 7	-6 (от -8 до -4)*	68 ± 10	63 ± 7	-5 (от -7 до -3)*	2 (от -1 до 5)	0,264
Оксигенация мышечной ткани, %	63 ± 9	61 ± 8	-2 (от -4 до 0)*	66 ± 7	62 ± 7	-4 (от -5,5 до -1,7)*	-2 (от -4 до 1)	0,291
Артериальный рН	7,32 ± 0,04	7,36 ± 0,04	0,04 (от 0,02 до 0,05)*	7,33 ± 0,05	7,32 ± 0,03	0,00 (от -0,02 до 0,01)	-0,04 (от -0,06 до -0,02)*	<0,001
PaCO ₂ , кПа	5,4 ± 0,6	4,8 ± 0,5	-0,6 (от -0,8 до -0,4)*	5,3 ± 0,5	4,6 ± 0,4	-0,7 (от -0,9 до -0,5)*	-0,1 (от -0,3 до 0,1)	0,399
PaO ₂ , кПа	11,3 ± 1,3	7,7 ± 1,0	-3,6 (от -4,1 до -3,2)*	11,2 ± 1,4	8,3 ± 1,0	-2,9 (от -3,3 до -2,5)*	0,7 (от 0,1 до 1,3)*	0,016
AaPO ₂ , кПа	1,6 ± 1,1	1,8 ± 0,9	0,14 (от -0,2 до +0,5)	1,9 ± 1,3	1,3 ± 1,4	-0,7 (от -1,0 до -0,3)*	-0,8 (от -1,3 до -0,3)*	0,004

Продолжение таблицы 3.12

Артериальная HCO_3^- , ммоль/л	$20,5 \pm 2,3$	$19,8 \pm 1,9$	-0,8 (от -1,5 до -0,1)*	$20,4 \pm 2,6$	$17,5 \pm 2,0$	-2,9 (от -3,6 до -2,2)*	-2,2 (от -3,1 до -1,2)*	<0,001
Концентрация лактата в артериальной крови, ммоль/л	$6,0 \pm 2,5$	$6,6 \pm 2,3$	0,5 (от 0,0 до 1,1)	$5,7 \pm 2,5$	$4,7 \pm 1,7$	-1,0 (от -1,6 до -0,5)*	-1,6 (от -2,4 до -0,8)*	<0,001
Одышка по шкале Борга	$4,0 \pm 1,9$	$4,7 \pm 1,9$	0,6 (от 0,0 до 1,3)*	$4,1 \pm 1,7$	$4,6 \pm 1,8$	0,5 (от -0,1 до 1,1)	-0,1 (от -1,0 до 0,8)	0,779
Усталость ног по шкале Борга	$5,0 \pm 2,3$	$5,8 \pm 2,1$	0,7 (от 0,0 до 1,5)	$4,4 \pm 1,9$	$5,9 \pm 2,0$	1,5 (от 0,8 до 2,2)*	0,8 (от -1,3 до 1,8)	0,150

Примечание. Среднее \pm стандартное отклонение или средняя разница (95% ДИ), оценённая за последние 30 с до утомления. Звёздочка (*) — $P < 0,05$. AaPO_2 — альвеолярно-артериальный градиент; $V'\text{CO}_2$ — выход двуокси углерода; VD/VT — доля физиологически мёртвого пространства; $V'E$ — минутная вентиляция; $V'O_2$ — поглощение кислорода; W_{max} — максимальная выходная мощность; $W_{\text{max}} \% \text{ pred}$ — % от должного W_{max} на уровне моря.

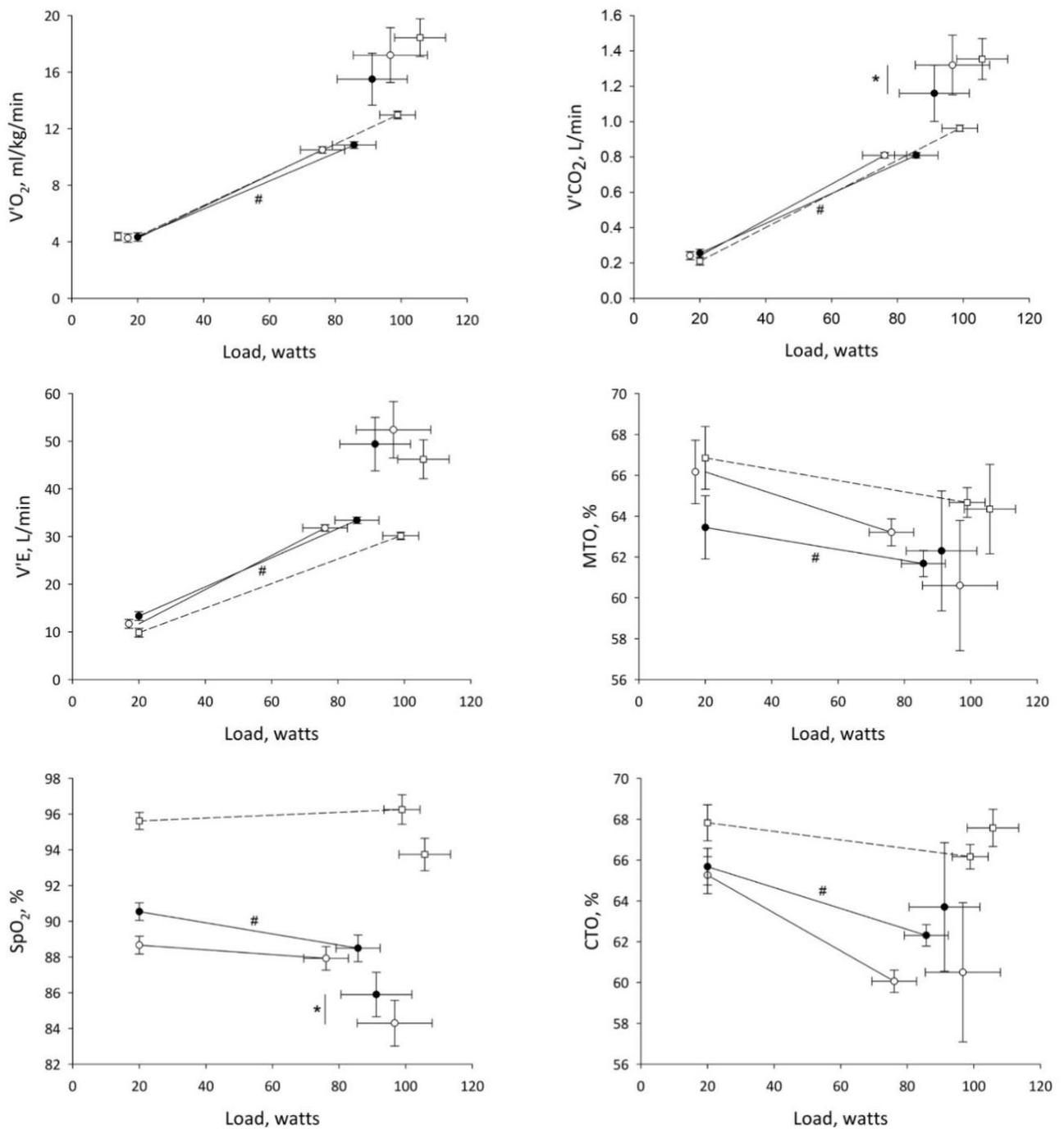


Рисунок 3.8 – Результаты кардиопульмонального нагрузочного теста (линии линейной регрессии построены на данных дыхания в течение аэробной тренировки с использованием данных с коэффициентом дыхательного обмена $< 1,0$). Символами обозначены прогнозируемые средние значения $\pm 95\%$ ДИ: а) при минимальной нагрузке [20 Вт]; б) при нагрузке, соответствующей коэффициенту дыхательного обмена 1,0; а также средние значения $\pm 95\%$ ДИ при W_{max}):

□ — исходный уровень на высоте 760 м (объединённые данные группы ацетазоламида и плацебо);
 ○ — группа плацебо на 3100 м, группа ацетазоламида на 3100 м;
 # — $P < 0,05$, разница в наклоне ацетазоламида против плацебо (3100 м);
 * — $P < 0,05$ (разница в изменениях на высокогорье между препаратами при W_{max})

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 снижении 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 , $P = 0,305$). Скорректированные эффекты лечения, используя линейные регрессионные модели с ковариатами возраста, пола, $ОФВ_1$, PaO_2 и $PaCO_2$ также были незначительными. В соответствии с изменениями W_{\max} , $V'O_{2\max}$ была значительно ниже на высокогорье в обеих группах с незначительным снижением $V'O_{2\max}$ под влиянием ацетазоламида (на $0,8$ мл/мин/кг, 95% ДИ от $-0,5$ до $2,1$, $P = 0,213$).

Ацетазоламид снижал $V'CO_2$ на $0,11$ л/мин по сравнению с плацебо во время максимальной физической нагрузки на 3100 м (95% ДИ от $0,01$ до $0,22$, $P = 0,040$), увеличивал соответствующий вентиляционный эквивалент для углекислого газа ($V'E/V'CO_2$) на $3,4$ (95% ДИ от $2,1$ до $4,6$; $P < 0,001$), уменьшал индуцированное высокогорьем снижение парциального давления кислорода в артериальной крови (PaO_2) на $0,7$ кПа (от $0,1$ до $1,3$; $P = 0,016$), снижал pH на $0,04$ (от $0,02$ до $0,06$; $P < 0,001$) и лактат сыворотки на $1,6$ ммоль/л (от $0,8$ до $2,4$; $P < 0,001$). Максимальная частота сердечных сокращений, минутная вентиляция, частота дыхания, лёгочный объём, одышка и усталость ног по шкале Борга были одинаковыми в обеих группах. Фракция мёртвого пространства немного увеличилась на высоте 3100 м по сравнению с 760 м только в группе ацетазоламида, что иллюстрируется более высокими значениями $V'E/V'CO_2$ при соответствующих значениях $PetCO_2$. Однако изменения $V'E/V'CO_2$, вызванные

высокогорьем, не были статистически значимыми между группами (таблица 3.12, рисунок 3.9). Альвеолярно-артериальный градиент ($AaPO_2$) был значительно снижен в группе ацетазоламида на 0,8 кПа (95% ДИ от 0,3 до 1,3).

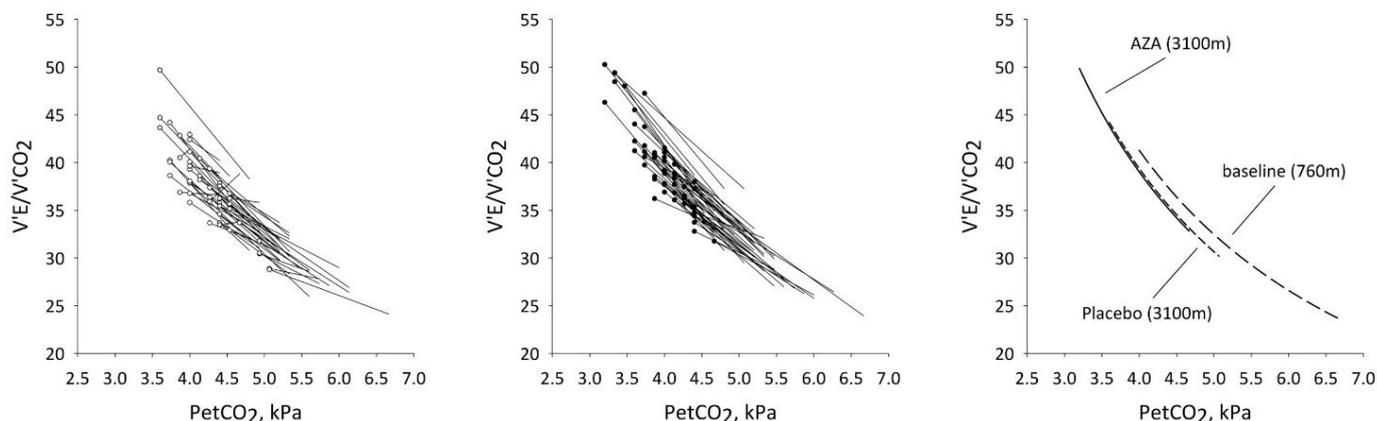


Рисунок 3.9 – Панели А и В: индивидуальные вентиляционные эквиваленты углекислого газа ($V'E/V'CO_2$) в зависимости от конечного PCO_2 ($PetCO_2$) при W_{max} на 760 м (без символа) и на 3100 м (○ — группа плацебо, ● — группа ацетазоламида); панель С: смонтированные линии регрессии в первом обратном порядке ($y = y_0 + a/x$) с использованием точек, данных на панелях А и В и отражающих изменённое уравнение альвеолярного газа — [$V'E/V'CO_2 = a/(PetCO_2 \times (1 - VD/VT))$].

При выполнении физических нагрузок не наблюдалось существенных различий между группами в изменении церебральной (ЦОТ) и мышечной оксигенации тканей (МОТ) во время пребывания на высокогорье.

Для оценки потенциального влияния высокогорья и ацетазоламида на физиологические переменные во время субмаксимальной, аэробной физической нагрузки были построены линии регрессии на основе индивидуальных данных по дыханию в течение субмаксимальной (предположительно аэробной) физической нагрузки с частотой дыхательного обмена (ЧДО) < 1 (рисунок 3.8). Этот анализ выявил снижение средней максимальной скорости работы при ЧДО < 1 на 3100 м в обеих группах, но это снижение было больше при использовании плацебо (76,1 Вт, 95% ДИ 69,4–82,9 Вт), чем при использовании

ацетазоламида (85,7 Вт, 95% ДИ 79,1–92,3 Вт); $P = 0,043$. Было также отмечено уменьшение наклона зависимости $V'O_2$ от темпа работы в группе ацетазоламида на высоте 3100 м, что указывает на бóльшую эффективность работы (плацебо: коэффициент наклона 0,111, 95% ДИ 0,108–0,114; ацетазоламид: коэффициент наклона 0,099, 95% ДИ 0,096–0,102) и уменьшение зависимости $V'CO_2$ от скорости работы (плацебо: коэффициент наклона 0,0101, 95% ДИ 0,0100–0,0103; ацетазоламид: коэффициент наклона 0,0084, 95% ДИ 0,0083–0,0086). Более того, отрицательные наклоны снижения сатурации (SpO_2 , ЦОТ и МОТ) во время выполнения физических нагрузок были менее выражены при применении ацетазоламида по сравнению с применением плацебо.

У пациентов из группы ацетазоламида парциальное давление кислорода (PaO_2) было выше (+0,8 кПа; 95% ДИ от 0,5 до 1,1; $P < 0,001$), парциальное давление углекислого газа ($PaCO_2$) — ниже (–0,3 кПа; 95% ДИ от –0,5 до –0,1; $P = 0,002$), наблюдалось снижение бикарбоната (HCO_3^-) (–3,8 ммоль/л; 95% ДИ от –4,6 до –3; $P < 0,001$) и снижение pH (–0,05; 95% ДИ от –0,06 до –0,04; $P < 0,001$), в отличие от пациентов из группы плацебо. Частота сердечных сокращений, минутная вентиляция, частота дыхания, лёгочный объём, $V'O_2$ и $V'CO_2$ были примерно одинаковыми в группах ($V'O_2$ $0,26 \pm 0,08$ л/мин и $V'CO_2$ $0,22 \pm 0,07$ л/мин в группе ацетазоламида против $V'O_2$ $0,28 \pm 0,08$ л/мин и $V'CO_2$ $0,24 \pm 0,08$ л/мин в группе плацебо).

Исходя из результатов, наблюдаем, что у низкогорцев с ХОБЛ от умеренной до тяжёлой степени при подъёме на 3100 м наблюдалось снижение максимальной физической нагрузки примерно на 10%. Профилактическое лечение ацетазоламидом улучшило гипоксемию на высоте 3100 м, но не изменило работоспособность.

3.3.5. Изменения на электрокардиограмме у больных ХОБЛ в группе плацебо и ацетазоламида при кратковременном пребывании на высокогорье

Во время подъёма и кратковременного пребывания на высокогорье у пациентов с ХОБЛ может нарушаться процесс доставки кислорода к сердцу. Однако данные об изменениях ЭКГ при ХОБЛ на высокогорье скудны. Они включают субклиническое удлинение интервала QT и депрессию сегмента ST в V5 в покое и при физической нагрузке. Целью данного исследования было проверить гипотезу о том, что у пациентов с ХОБЛ появятся признаки ишемии сердца в aVR при подъёме на высокогорье и возможность его предупреждения с помощью ацетазоламида.

Электрокардиограммы во время физической нагрузки регистрировались в Национальном центре кардиологии и терапии в Бишкеке (760 м) и в день прибытия на высокогорье (высокогорный стационар на перевале Тоо-Ашуу 3100 м). Частота посттренировочных ST-элеваций (STE) $\geq 0,3$ мм в aVR (J + 80 мс) была основным результатом.

Из 176 пациентов, участвовавших в исследовании, 77 пациентам по разным причинам не была проведена ЭКГ. Поэтому в протокольный анализ были включены данные 49 и 50 пациентов, рандомизированных на плацебо или ацетазоламид соответственно.

Характеристики пациентов представлены в таблице 3.13. Средний возраст составил $57,0 \pm 9,7$ года для группы плацебо и $57,5 \pm 6,6$ года для группы ацетазоламида.

Таблица 3.13 – Клинико-функциональная характеристика больных ХОБЛ, включённых в программу электрокардиографического исследования

Характеристика	Плацебо	Ацетазоламид
N (жен.)	49 (13)	50 (18)
Возраст, г.	57,0 ± 9,7	57,5 ± 6,6
Рост, м	1,64 ± 0,08	1,65 ± 0,09
Вес, кг	72,7 ± 15,2	74,4 ± 12,6
ИМТ, кг/м ²	27,1 ± 5,0	27,2 ± 3,8
ОФВ ₁ , % от должного	66 ± 12	65 ± 10
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	0,60 ± 0,09	0,62 ± 0,08
ХОБЛ, GOLD- степень (2/3)	(42/7)	(46/4)
mMRC, N (%)		
0	27 (55,1)	29 (58,0)
1	14 (28,6)	12 (24,0)
2	4 (8,2)	4 (8,0)
3	3 (6,1)	3 (6,0)
4	1 (2,0)	2 (4,0)

Примечание. Значения представлены как среднее значение ± стандартное отклонение или число (%). ИМТ — индекс массы тела; ОФВ₁ — объём форсированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких; GOLD — Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни лёгких; mMRC — модифицированная оценка одышки Совета медицинских исследований.

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 (таблица 3.14).

На высоте 760 м при J + 60 мы наблюдали, что у трёх пациентов (6%), получавших плацебо, и трёх пациентов (6%), получавших ацетазоламид, STE ≥ 0,3 мм в aVR во время постпиковой нагрузки (рисунок 3.10, панель В).

При J + 80 ни один из двух пациентов (4%), принимавших плацебо и ацетазоламид соответственно, не превысил порог STE $\geq 0,3$ мм на высоте 760 м (рисунок 3.10, панель А) во время постпиковой нагрузки. Во время постпиковой нагрузки на высоте 3100 м при приёме плацебо и J + 60,2 (4%) новых STE $\geq 0,3$ мм появились и одна STE (2%) исчезла по сравнению с 760 м ($P = 0,564$, тест МакНемара). При использовании ацетазоламида одна новая STE $\geq 0,3$ мм (2%) появилась и две (4%) исчезли по сравнению с 760 м ($P = 0,564$, тест МакНемара). Эффект лечения не был обнаружен ($P = 0,242$, точный тест Фишера). Соответственно, при J + 80 при приёме плацебо наблюдались две новые STE (4%) ($P = 0,157$, тест МакНемара); при приёме ацетазоламида наблюдалась одна новая STE (2%) и одна absentSTE (2%) по сравнению с 760 м ($P = 1,000$, тест МакНемара). Эффекта от использования ацетазоламида выявлено не было ($P = 0,242$, точный тест Фишера). Результаты были подтверждены при сравнении STE при J + 60 и J + 80 на высоте 3100 м и на высоте 760 м.

Кроме того, не было отмечено изменений в возникновении или отсутствии STE во время отдыха или пиковой физической нагрузки в зависимости от высоты над уровнем моря и вмешательства.

Тесты с сердечно-лёгочной нагрузкой. Максимальная рабочая скорость (W_{max}) была значительно снижена на высоте 3100 м по сравнению с 760 м в обеих группах на 11 Вт (95% ДИ от 7 до 14) и 14 Вт (95% ДИ от 11 до 17) при применении плацебо и ацетазоламида соответственно. Ацетазоламид не показал значительного эффекта в отношении W_{max} по сравнению с плацебо. Анализ газов артериальной крови на пике физической нагрузки выявил значительные изменения при подъёме с 760 до 3100 м, т. е. SpO₂ -9,7% (95% ДИ от -10,5 до -9,0), PaO₂ -2,5 кПа (95% ДИ от -2,7 до -2,3) и PaCO₂ -0,4 кПа (95% ДИ от -0,5 до -0,3). Ацетазоламид значительно уменьшил связанное с высотой снижение SpO₂ и PaO₂ на пике физической нагрузки на 2,0% (95% ДИ от 1,0 до 3,1) и 0,8 кПа (95% ДИ от 0,5 до

1,1) соответственно, тогда как P_aCO_2 снизилось на $-0,3$ кПа (95% ДИ от $-0,5$ до $-0,2$) (таблица 3.14).

68 пациентов из 90 (76%), рандомизированных к плацебо, испытывали различные НБЭВ во время пребывания на высоте 3100 м, в то время как в группе ацетазоламида частота НБЭВ составила 42 из 86 (49%), $P < 0,001$, хи-квадрат.

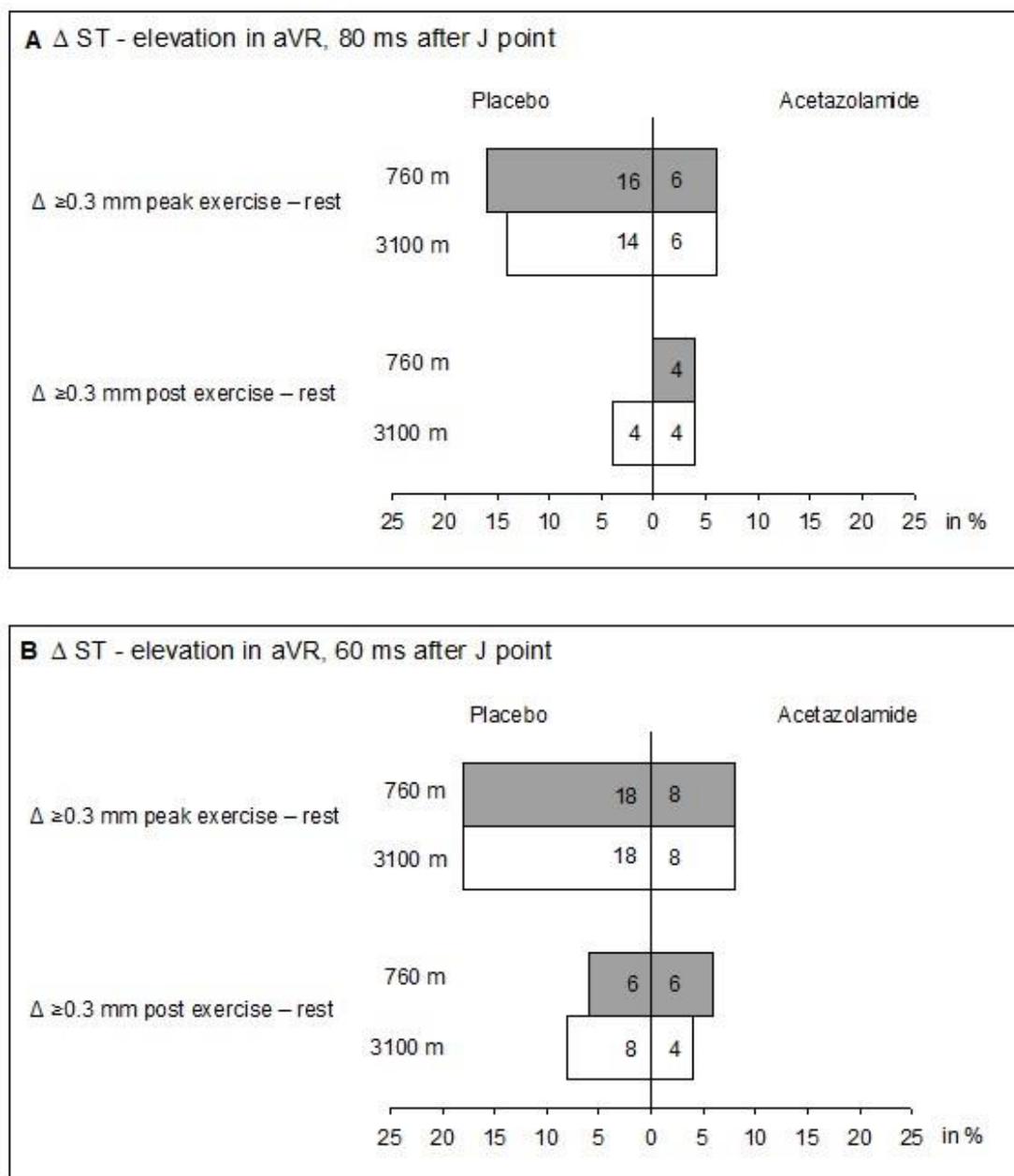


Рисунок 3.10 – Частота подъёмов сегмента ST $\geq 0,3$ мс от значений в покое, измеренных в aVR на пике физической нагрузки и после неё. Панель А — сегмент ST, измеренный от точки J + 80 мс; панель. В — сегмент ST, измеренный от точки J + 60 мс.

Таблица 3.14 – Амплитуда сегмента ST в отведении aVR и клиническая оценка у больных ХОБЛ в группе плацебо и ацетазоламида при кратковременном пребывании на высокогорье

Переменная	Плацебо		Δ Средняя разница (3100–760 м) (95% ДИ)	Ацетазоламид		Δ Средняя разница (3100–760 м) (95% ДИ)	Эффект лечения (95% ДИ)	Р- значение
	760 м	3100 м		760 м	3100 м			
Пик ЧСС, уд/мин	135 ± 3	134 ± 3	-1 (от -6 до 5)	135 ± 3	129 ± 3	-6 (от -11 до 0)	-5 (от -12 до 3)	0,227
Максимальная нагрузка, Вт	107 ± 4	97 ± 4	-11 (от -14 до -7)	104 ± 4	90 ± 4	-14 (от -17 до -11)	-3 (от -8 до 1)	0,140
Пик SpO ₂ , %	93,9 ± 0,5	84,2 ± 0,5	-9,7 (от -10,5 до -9,0)	93,7 ± 0,5	85,9 ± 0,5	-7,7 (от -8,5 до -7,0)	2,0 (от 1,0 до 3,1)	0,002
Пик PaO ₂ , кПа	10,1 ± 0,1	7,6 ± 0,1	-2,5 (от -2,7 до -2,3)	9,8 ± 0,1	8,1 ± 0,1	-1,7 (от -1,9 до -1,6)	0,8 (от 0,5 до 1,1)	<0,001
Пик PaCO ₂ , кПа	5,2 ± 0,1	4,8 ± 0,1	-0,4 (от -0,5 до -0,3)	5,1 ± 0,1	4,4 ± 0,1	-0,7 (от -0,8 до -0,6)	-0,3 (от -0,5 до -0,2)	<0,001
ST в aVR при j + 60 мс, мм:								
в состоянии покоя	-0,35 ± 0,06	-0,30 ± 0,06	0,05 (от -0,06 до 0,17)	-0,29 ± 0,06	-0,30 ± 0,06	0,00 (от -0,12 до 0,12)	-0,05 (от -0,22 до 0,11)	0,526
на пике	-0,18 ± 0,06	-0,10 ± 0,06	0,08 (от -0,04 до 0,20)	-0,20 ± 0,06	-0,21 ± 0,06	-0,01 (от -0,13 до 0,11)	-0,09 (от -0,26 до 0,07)	0,273
после пиковых упражнений	-0,44 ± 0,06	-0,32 ± 0,06	0,12 (от 0,00 до 0,25)	-0,33 ± 0,06	-0,31 ± 0,06	0,02 (от -0,10 до 0,14)	-0,10 (от -0,27 до 0,08)	0,269
Смена отдыха на пиковую нагрузку	0,17 ± 0,06	0,20 ± 0,06	0,03 (от -0,13 до 0,20)	0,09 ± 0,06	0,08 ± 0,06	-0,01 (от -0,17 до 0,15)	-0,04 (от -0,27 до 0,19)	0,711
Смена отдыха на постпиковую нагрузку	-0,09 ± 0,06	-0,02 ± 0,06	0,07 (от -0,10 до 0,24)	-0,04 ± 0,06	-0,01 ± 0,06	0,03 (от -0,14 до 0,19)	-0,05 (от -0,28 до 0,19)	0,919

Продолжение таблицы 3.14

ST в aVR при j+80мс, мм:								
в состоянии покоя	$-0,49 \pm 0,07$	$-0,40 \pm 0,07$	0,09 (от $-0,05$ до 0,23)	$-0,41 \pm 0,07$	$-0,38 \pm 0,07$	0,03 (от $-0,12$ до 0,17)	$-0,06$ (от $-0,27$ до 0,14)	0,543
на пике	$-0,48 \pm 0,07$	$-0,34 \pm 0,07$	0,14 (от $-0,01$ до 0,29)	$-0,54 \pm 0,07$	$-0,41 \pm 0,07$	0,12 (от $-0,02$ до 0,27)	$-0,02$ (от $-0,22$ до 0,19)	0,882
после пиковых упражнений	$-0,79 \pm 0,08$	$-0,57 \pm 0,08$	0,22 (от 0,06 до 0,39)	$-0,69 \pm 0,07$	$-0,60 \pm 0,07$	0,09 (от $-0,06$ до 0,24)	$-0,13$ (от $-0,35$ до 0,08)	0,230
Смена отдыха на пиковую нагрузку	0,01 (от $-0,14$ до 0,16)	0,06 (от $-0,09$ до 0,20)	0,05 (от $-0,16$ до 0,25)	$-0,13$ (от $-0,27$ до 0,01)	$-0,03$ (от $-0,18$ до 0,11)	0,10 (от $-0,11$ до 0,30)	0,05 (от $-0,24$ до 0,34)	0,642
Смена отдыха на постпиковую нагрузку	$-0,30$ (от $-0,46$ до $-0,15$)	$-0,17$ (от $-0,32$ до $-0,02$)	0,13 (от $-0,08$ до 0,35)	$-0,28$ (от $-0,43$ до $-0,14$)	$-0,22$ (от $-0,37$ до $-0,07$)	0,06 (от $-0,14$ до 0,27)	$-0,07$ (от $-0,37$ до 0,23)	0,741

Примечание. Значения представлены как среднее \pm стандартная ошибка или средняя разница (95% ДИ). Уд/мин — ударов в минуту; 95% ДИ — доверительный интервал; ЧСС — частота сердечных сокращений; SpO₂ — насыщение кислородом, измеренное с помощью пульсоксиметрии; PaCO₂ — парциальное давление углекислого газа в артериальной крови; PaO₂ — парциальное давление кислорода в артериальной крови; SD — стандартное отклонение.

Исследование пациентов с ХОБЛ от умеренной до тяжёлой степени без каких-либо серьёзных сердечно-лёгочных сопутствующих заболеваний подтверждает предыдущие выводы о том, что кратковременное пребывание на высоте 3100 м связано со статистически и клинически значимыми изменениями ЭКГ в aVR. Это исследование добавляет новую ценную информацию об изменениях элевации ST в aVR в период после тренировки — в состоянии, о котором ещё не сообщалось у пациентов с ХОБЛ на высокогорье, и это не было изменено профилактикой ацетазоламидом.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Это рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование показывает, что раннее профилактическое лечение ацетазоламидом значительно снижает частоту возникновения НБЭВ у пациентов с ХОБЛ во время двухдневного пребывания на высоте 3100 м, уменьшает индуцированное высотой повышение давления в лёгочной артерии после первой ночи в условиях гипобарической гипоксии на высокогорье по сравнению с лечением плацебо. Кроме того, ацетазоламид улучшил уровень SpO₂ в состоянии покоя, в конце нагрузки и во время сна, а также уменьшил частоту сердечных сокращений и сердечный выброс.

Предыдущие исследования, проведённые на молодых здоровых людях в условиях высокогорья, были сосредоточены именно на профилактике ОГБ [118, с. S6; 67, с. 128]. Однако профилактика других неблагоприятных эффектов и рисков для здоровья также имеет важное значение для безопасного подъёма на высокогорье, особенно для пожилых людей и пациентов с ХОБЛ, у которых часто наблюдаются сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания. Поэтому в этом исследовании оценивалась эффективность ацетазоламида в ранней профилактике НБЭВ у пациентов с ХОБЛ, которая включала не только ОГБ, но и другие симптомы и нежелательные эффекты, такие как тяжёлая гипоксемия.

У жителей низкогорья со средней и тяжёлой степенью ХОБЛ, с лёгкой гипоксемией и без гиперкапнии (SpO₂ ≥ 92%, PaCO₂ < 45 мм рт. ст. и ОФВ₁ > 40% от должного) частота НБЭВ в предыдущих исследованиях варьировалась от 16 до 43% во время пребывания на высоте от 2048 до 3100 м [102, с. 6; 51, с. 4; 41, с. 5; 49, с. 792]. В текущем исследовании в группе плацебо частота НБЭВ была выше — 76%, что, возможно, связано с более выраженной обструкцией дыхательных путей у участников, чем в предыдущих исследованиях, а также с воздействием большей высоты, различиями в протоколах и (или) более строгими критериями (т. е. тяжёлая гипоксемия определялась как SpO₂ < 80%, а не < 75% в течение > 30 мин) [41, с. 5; 49, с. 792].

До настоящего времени только два рандомизированных исследования изучали профилактику НБЭВ у пациентов с ХОБЛ, проживающих в условиях низкогорья [41, с. 5; 49, с. 792]. У больных с умеренной и тяжёлой степенью ХОБЛ в течение двух дней пребывания на высоте 2048 м профилактическая ночная кислородная терапия снизила частоту НБЭВ до 4% по сравнению с 26% при приёме плацебо [41, с. 5]. В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с ХОБЛ частота НБЭВ не снижалась при профилактическом приёме дексаметазона (22% по сравнению с 24% при приёме плацебо) во время пребывания на высоте 3100 м, но дексаметазон улучшил оксигенацию, апноэ сна и лёгочную гемодинамику [49, с. 792; 40, с. 9; 30, с. 160].

Для решения проблемы профилактики НБЭВ у пациентов с ХОБЛ мы проверили эффективность ацетазоламида — препарата, рекомендуемого для профилактики ОГБ у молодых здоровых людей в дозах от 250 до 500 мг в день [14, с. 2295; 118, с. S5; 68, с. 46]. Как и в предыдущих исследованиях [84, с. 135; 35, с. 2395], мы применяли более высокую дозу ацетазоламида вечером, чем утром (250 мг и 125 мг соответственно), чтобы противодействовать гиповентиляции во время сна с гипоксемией и стабилизировать ночное периодическое дыхание, избегая при этом чрезмерных побочных эффектов в дневное время. Это исследование продемонстрировало эффективность ацетазоламида в снижении частоты НБЭВ у пациентов с ХОБЛ, в основном за счёт предотвращения тяжёлой гипоксемии. Хотя на сегодняшний день не установлен чёткий порог опасной гипоксемии для пациентов с ХОБЛ, поддержание SpO₂ выше 85–90% является обычной клинической практикой [82, с. 2; 60, с. 1259; 77, с. 1619]. По соображениям безопасности и этики тяжёлая гипоксемия (SpO₂ <80% в течение >30 мин или <75% в течение >15 мин) была включена в проявления НБЭВ. На первый взгляд может показаться, что результаты свидетельствуют об отсутствии эффекта ацетазоламида на ОГБ — один из компонентов НБЭВ. Однако важно подчеркнуть, что этот вывод не

может быть выведен из результатов из-за конкурирующих рисков среди компонентов НБЭВ. Таким образом, predetermined критерии безопасности для тяжёлой гипоксемии, требующей лечения кислородом или спуска, предотвратили возникновение ОГБ у значительной части пациентов, потому что воздействие гипоксии не было достаточно сильным или постоянным. Тем не менее, как объяснялось ранее, мы рассматриваем клинически значимые результаты НБЭВ, которые отражают различные существенные аспекты благополучия и риски для здоровья.

В этой большой когорте пациентов со средней и тяжёлой степенью ХОБЛ гипоксическая лёгочная вазоконстрикция после подъёма на высоту 3100 м вызвала повышение давления в лёгочной артерии вместе с повышением лёгочного сосудистого сопротивления [63, с. 410]. Этот эффект был продемонстрирован ранее у пациентов с лёгкой или умеренной степенью ХОБЛ при остром воздействии гипобарической гипоксии на средней или большой высоте [98, с. 128;], и было доказано, что он уменьшается профилактическим приёмом дексаметазона, кортикостероида, также используемым при лечении НБЭВ у здоровых людей [30, с. 160; 105, с. 1381; 17, с. 501]. В настоящем исследовании профилактическое лечение ингибитором карбоангидразы, ацетазоламидом уменьшило индуцированное высотой увеличение давления в лёгочной артерии у пациентов с ХОБЛ — эффект, который ранее наблюдался у животных, здоровых людей и пациентов с лёгочно-сосудистыми заболеваниями [5, с. 518; 8, с. 4; 48, с. 280; 6, с. 113; 36, с. 164; 13, с. 1799] и который, как полагают, связан в основном с усилением вентиляции из-за вызванного ацетазоламидом метаболического ацидоза, с улучшением оксигенации и уменьшением гипоксической лёгочной вазоконстрикции [13, с. 1799]. Однако прямое воздействие ацетазоламида на лёгочную сосудистую систему и профилактику гипоксической лёгочной вазоконстрикции, независимо от ингибирования карбоангидразы, было показано на собаках, грызунах с изолированными перфузируемыми лёгкими и на пациентах с лёгочной

гипертензией, подвергшихся острой гипоксии [5, с. 518; 8, с. 4; 48, с. 280; 6, с. 113; 108, с. 771; 66, с. L1008]. Таким образом, исследуемый препарат, вероятно, обладает частичным прямым вазоактивным эффектом. Это подтверждается тем, что линии регрессии градиента давления на трикуспидальном клапане при определённых уровнях SpO₂ различались между группами плацебо и ацетазоламида, что указывает на механизм действия, не связанный исключительно с улучшением оксигенации.

Согласно результатам BERGER и др. [47, с. 1365], было обнаружено, что ацетазоламид не снизил давление в лёгочной артерии у здоровых альпинистов, которые подвержены отёку лёгких на большой высоте, однако в том исследовании, где участвовали 13 здоровых людей, не был достигнут достаточный размер выборки, и поэтому результаты следует интерпретировать с осторожностью. Отрицательные результаты были также получены в другом исследовании, проведённом на 15 здоровых жителях низкогорья, путешествующих на боливийское Альтиплано: ацетазоламид не повлиял ни на их максимальную физическую работоспособность, ни на отношение лёгочного давления к сердечному выбросу в покое и во время физических нагрузок [46, с. 1163].

При воздействии высоты наблюдалось значительное увеличение лёгочного сосудистого сопротивления и соотношение давления и потока (TRPG/CO) в обеих группах, со значительно более высокими значениями на высоте в группе плацебо. Однако значительного эффекта лечения для лёгочного сосудистого сопротивления или TRPG/CO не наблюдалось, что, вероятно, связано с адаптивно более высоким увеличением частоты сердечных сокращений в группе плацебо.

У здоровых людей, как и ожидалось, мы наблюдали увеличение системного артериального давления, частоты сердечных сокращений и сердечного выброса в группе плацебо настоящей когорты ХОБЛ на большой высоте [15, с. 2197]. И напротив, в группе ацетазоламида артериальное давление

и частота сердечных сокращений не увеличились, и даже было обнаружено снижение ударного объёма сердечного выброса, что согласуется с притуплением возбуждения гипоксической симпатической нервной системы и снижением внутрисосудистого объёма из-за диуретического эффекта исследуемого препарата.

BOULET И др. [13, с. 1799] исследовали профилактический эффект ацетазоламида и метазоламида у 11 здоровых добровольцев, подвергавшихся нормобарической гипоксии в течение 60 мин, и обнаружили значительное увеличение частоты сердечных сокращений и увеличение артериального давления. Остаётся неясным, связано ли снижение кардиореспираторной реакции, наблюдаемое после первой ночи на высоте 3100 м в группе ацетазоламида, с его прямым действием, или же оно обусловлено улучшением оксигенации, особенно в ночное время. Повышенный уровень кислорода мог способствовать более качественному сну, что, в свою очередь, снижает дневной симпатический стресс.

В течение дня значения SpO₂ в состоянии покоя и в конце шестиминутного шагового теста были значительно ниже в группе плацебо, тогда как парциальное давление артериального кислорода, измеренное с помощью анализа газов крови утром, не показало никакой разницы между группами. Однако эти различия между пульсоксиметрией и анализом газов крови можно объяснить дизайном исследования, поскольку пациенты, у которых на высоте была выявлена очень тяжёлая гипоксемия, либо были эвакуированы на более низкую высоту в целях безопасности, либо получали кислород ночью и, следовательно, не были доступны для утреннего анализа газов крови. Из-за ожидаемого диуретического эффекта исследуемого препарата гематокрит и гемоглобин значительно увеличились в группе ацетазоламида.

В этом исследовании мы обнаружили, что трое из четырёх пациентов со стабильной степенью ХОБЛ имели НБЭВ при подъёме на высоту 3100 м при использовании плацебо. Ацетазоламид снизил риск почти вдвое, имел мало

побочных эффектов, и, таким образом, он более практичен, чем кислородная терапия. Исследование также впервые показало, что профилактическое применение ацетазоламида уменьшает индуцированное высотой повышение давления в лёгочной артерии у жителей низкогорья с ХОБЛ (степень GOLD 2–3), поднимающихся на высоту 3100 м.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 отмечалось увеличение давления в лёгочной артерии. Также наблюдалось увеличение значений ОФВ1 и ФЖЕЛ в обеих группах больных, 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.

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 ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. **Миррахимов, М. М.** Болезни легких и высокогорье [Текст]: статья / М. М. Миррахимов, Т. М. Сооронбаев, А. А. Алдашев. – М.: Респираторная медицина Том 3, 2024. С. 682 – 701.
2. Acetazolamide 125 mg BD is not significantly different from 375 mg BD in the prevention of acute mountain sickness: The prophylactic acetazolamide dosage comparison for efficacy (PACE) trial / [Basnyat B., Gertsch J.H., Holck P.S.] // High Alt Med Biol. — 2006. — Vol. 7. — № 1. — P. 17–27.
3. Acetazolamide for the Prevention of Acute Mountain Sickness-A Systematic Review and Meta-analysis / [Ritchie N.D., Baggott A., Andrew Todd W.T.] // Journal of Travel Medicine. — 2012. — Vol. 19. — № 5. — P. 298–307.
4. Acetazolamide in hypercapnic chronic obstructive lung disease—a renaissance? / [Häcki M.A., Waldeck G., Brändli O.] // Schweiz Med Wochenschr. — 1983. — Vol. 113. — № 3. — P. 110–114.
5. Acetazolamide prevents hypoxic pulmonary vasoconstriction in conscious dogs / [Höhne C., Krebs M.O., Seiferheld M.] // J Appl Physiol. — 2004. — Vol. 97. — № 2. — P. 515–521.
6. Acetazolamide reduces hypoxic pulmonary vasoconstriction in isolated perfused rabbit lungs / [Deem S., Hedges R. G., Kerr M. E.] // Respiration physiology. — 2000. — Vol. 123. — P. 109 – 119.
7. Acetazolamide to prevent adverse altitude effects in COPD and healthy adults / [Furian M., Mademilov M., Buergin A.] // NEJM evidence. — 2022. — Vol. 1. — № 1. — P. EVIDOa2100006.
8. Acute Hemodynamic Effect of Acetazolamide in Patients With Pulmonary Hypertension Whilst Breathing Normoxic and Hypoxic Gas: A Randomized Cross-Over Trial / [Lichtblau M., Berlier C., Saxer S.] // Front Med (Lausanne). — 2021. — Vol. 8. — P. 681473.

9. **Adamson R.** Acetazolamide use in severe chronic obstructive pulmonary disease. Pros and cons: [Text] / Adamson R., Swenson E.R // *Annals of the American Thoracic Society*. — 2017. — Vol. 14. — № 7. — P. 1086–1093.
10. Altitude related adverse health effects in lowlanders with COPD travelling to 3200m / [Furian M., Lichtblau M., Aeschbacher S.S.] // *European Respiratory Journal* [Internet]. — 2016 Sep 1;48(Suppl 60):PA2204. — URL: http://erj.ersjournals.com/content/48/suppl_60/PA2204.abstract.
11. Altitude, life expectancy and mortality from ischaemic heart disease, stroke, COPD and cancers: national population-based analysis of US counties / [Ezzati M., Horwitz M.E.M., Thomas D.S.K.] // *J Epidemiol Community Health*. — 2012. — Vol. 66. — № 7. — P. e17–e17.
12. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test [Text]: ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories et al // *Am J Respir Crit Care Med*. — 2002. — Vol. 166. — P. 111–117.
13. Attenuation of human hypoxic pulmonary vasoconstriction by acetazolamide and methazolamide: [Text] / [Boulet L. M., Teppema L. J., Hackett H. K.] // *Journal of applied physiology*. — 1985. — Vol. 125. — № 6. — P. 1795–1803.
14. **Bärtsch P.** Acute High-Altitude Illnesses: [Text] / Bärtsch P., Swenson E.R. // *New England Journal of Medicine*. — 2013. — Vol. 368. — № 24. — P. 2294–2302.
15. **Bärtsch P.** Effect of altitude on the heart and the lungs.: [Text] / Bärtsch P., Gibbs J. S. // *Circulation*. — 2007. — Vol. 116. — № 19. — P. 2191–2202.
16. **Bartsch P.** Physiological aspects of high-altitude pulmonary edema [Text] / Bartsch P. // *Journal of applied physiology*. — 2005. — Vol. 98. — № 3. — P. 1101–1110. — URL: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/japplphysiol.01167.2004>
17. Both tadalafil and dexamethasone may reduce the incidence of high-altitude pulmonary edema: A randomized trial / [Maggiorini M., Brunner-La Rocca H.P.] // *Ann Intern Med*. — 2006. — Vol. 145. — № 7. — P. 497–506.

18. **Burtscher M.** Effects of living at higher altitudes on mortality: a narrative review [Text] / M. Burtscher // *Aging and disease*. — 2014. — Vol. 5. — № 4. — P. 274.
19. Carbonic anhydrase inhibition ameliorates inflammation and experimental pulmonary hypertension / [Hudalla H., Michael Z., Christodoulou N.] // *Am J Respir Cell Mol Biol*. — 2019. — Vol. 61. — № 4. — P. 512–524.
20. Cerebral oxygenation in patients with OSA: Effects of hypoxia at altitude and impact of acetazolamide / [Ulrich S., Nussbaumer-Ochsner Y., Vasic I.] // *Chest*. — 2014. — Vol. 146. — № 2. — P. 299–308.
21. Changes in balance and joint position sense during a 12-day high altitude trek: The British Services Dhaulagiri medical research expedition / [Clarke S.B., Deighton K., Newman C.] // *PLoS one*. — 2018. — Vol. 13. — № 1. — P. e0190919.
22. **Chaouat A.** Pulmonary hypertension in COPD: [Text] / Chaouat A., Naeije R., & Weitzenblum E // *European Respiratory Journal*. — 2008. — Vol. 32. — № 5. — P. 1371–1385.
23. Cognitive function in COPD / [Dodd J.W., Getov S.V., Jones P.W.] // *European Respiratory Journal*. — 2010. — Vol. 35. — № 4. — P. 913–922.
24. Combined treatment with acetazolamide and medroxyprogesterone in chronic obstructive pulmonary disease patients / [Wagenaar M., Je Vos P., Heijdra Y.F., Teppema L.J., Folgering H.T.M.] // *European Respiratory Journal*. — 2002 Nov 1;20(5):1130–1137.
25. Comparison of acetazolamide and medroxyprogesterone as respiratory stimulants in hypercapnic patients with COPD / [Wagenaar M., Vos P., Heijdra Y.] // *Chest*. — 2003. — Vol. 123. — № 5. — P. 1450–1459.
26. COPD and air travel: oxygen equipment and preflight titration of supplemental oxygen / [Akerø A., Edvardsen A., Christensen C.C.] // *Chest*. — 2011. — Vol. 140. — № 1. — P. 84–90.

27. Development and first validation of the COPD Assessment Test / [Jones P.W., Harding G., Berry P.] // *Eur Respir J.* — 2009. — Vol. 34. — № 3. — P. 648–654.
28. Development of severe hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease patients at 2,438 m (8,000 ft) altitude / [Christensen C.C., Ryg M., Refvem O.K.] // *European Respiratory Journal.* — 2000. — Vol. 15. — № 4. — P. 635–639. — URL: https://erj.ersjournals.com/panels_ajax_tab/jnl_ers_tab_pdf/node:53129/1
29. Dexamethasone but not tadalafil improves exercise capacity in adults prone to high-altitude pulmonary edema / [Fischler M., Maggiorini M., Dorschner L.] // *Am J Respir Crit Care Med.* — 2009. — Vol. 180. — № 4. — P. 346–352.
30. Dexamethasone improves pulmonary hemodynamics in COPD-patients going to altitude: A randomized trial / [Lichtblau M., Furian M., Aeschbacher S.S.] // *Int J Cardiol.* — 2019. — Vol. 283. — P. 159–164.
31. Diagnostic and prognostic value of lead aVR during exercise testing in patients suspected of having myocardial ischemia / [Wagener M., Abächerli R., Honegger U.] // *The American journal of cardiology.* — 2017. — Vol. 119. — № 7. — P. 959–966.
32. Does this patient have acute mountain sickness? The rational clinical examination systematic review / [Meier D., Collet T.H., Locatelli I.] // *JAMA — Journal of the American Medical Association.* — 2017. — Vol. 318. — № 18. — P. 1810–1819. — URL: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2662895>
33. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures / [Nagueh, S. F., Middleton, K. J., Kopelen, H. A.] // *Journal of the American College of Cardiology.* — 1997. — Vol. 30. — № 6. — P. 1527–1533.
34. ECG changes at rest and during exercise in lowlanders with COPD travelling to 3100 m / [Carta A.F., Bitos K., Furian M.] // *International journal of cardiology.* — 2021. — Vol. 324. — P. 173–179.

35. Effect of acetazolamide and autoCPAP therapy on breathing disturbances among patients with obstructive sleep apnea syndrome who travel to altitude: a randomized controlled trial / [Latshang T.D., Nussbaumer-Ochsner Y., Henn R.M.] // JAMA. — 2012. — Vol. 308. — № 22. — P. 2390–2398.
36. Effect of acetazolamide and ginkgo biloba on the human pulmonary vascular response to an acute altitude ascent / [Ke T., Wang J., Swenson E.R.] // High Alt Med Biol. — 2013. — Vol. 14. — № 2. — P. 162–167.
37. Effect of acetazolamide vs placebo on duration of invasive mechanical ventilation among patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized clinical trial. / [Faisy C, Meziani F, Planquette B.] // JAMA — Journal of the American Medical Association. — 2016. — Vol. 315. — № 5. — P. 480–488.
38. Effect of Ascent Protocol on Acute Mountain Sickness and Success at Muztagh Ata, 7546 m / [Bloch K.E., Turk A.J., Maggiorini M.] // High Alt Med Biol. — 2009. — Vol. 10. — № 1. — P. 25–32. — URL: https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ham.2008.1043?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
39. Effect of dexamethasone on nocturnal breathing in lowlanders with COPD traveling to 3200 m / [Furian M., Lichtblau M., Aeschbacher S.S.] // European Respiratory Society. — 2016. — 152 p.
40. Effect of Dexamethasone on Nocturnal Oxygenation in Lowlanders With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Traveling to 3100 Meters: A Randomized Clinical Trial / [Furian M., Lichtblau M., Aeschbacher S.S.] // JAMA Netw Open. — 2019. — Vol. 2. — № 2. — P. e190067–e190067.
41. Effect of Nocturnal Oxygen Therapy on Nocturnal Hypoxemia and Sleep Apnea among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Traveling to 2048 Meters: A Randomized Clinical Trial / [Tan L., Latshang T.D., Aeschbacher S.S.] // JAMA Netw Open. — 2020. — Vol. 3. — № 6. — P. e207940–e207940.
42. Effect of short-term acclimatization to high altitude on sleep and nocturnal breathing. / [Nussbaumer-Ochsner Y., Ursprung J., Siebenmann C.] // Sleep. — 2012.

— Vol. 35. — № 3. — P. 419–423. — URL:
<https://academic.oup.com/sleep/article/35/3/419/2558892?login=true>

43. Effect of simulated commercial flight on oxygenation in patients with interstitial lung disease and chronic obstructive pulmonary disease / [Seccombe L.M., Kelly P.T., Wong C.K.] // *Thorax*. — 2004. — Vol. 59. — № 11. — P. 966–970. — URL: <https://thorax.bmj.com/content/59/11/966>

44. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: [Text] / [Dennis E.N., Marcia L.E., Robert H.D.] // *The New England Jof med*. — 1999. — Vol. 340. — P. 1941.

45. Effect of travelling to 2590 m on 6-minute walk distance, blood gases and symptoms of acute mountain sickness in COPD patients / [Latshang T.D., Furian M., Flück D.] // *European Respiratory Journal*. — 2014. — Vol. 44. — № Suppl 58.

46. Effects of acetazolamide on aerobic exercise capacity and pulmonary hemodynamics at high altitudes / [Faoro V., Huez S., Giltaire S.] // *Journal of applied physiology*. — 1985. — Vol. 103. — № 4. — P. 1161–1165.

47. Effects of acetazolamide on pulmonary artery pressure and prevention of high-altitude pulmonary edema after rapid active ascent to 4,559 m / [Berger M. M., Sareban M., Schiefer L. M.] // *Journal of applied physiology*. — 1985. — Vol. 132. — № 6. — P. 1361–1369.

48. Effects of acetazolamide on ventilatory, cerebrovascular, and pulmonary vascular responses to hypoxia / [Teppema L.J., Balanos G.M., Steinback C.D.] // *Am J Respir Crit Care Med [Internet]*. — 2007. — Vol. 175. — № 3. — P. 277–281. — URL: <http://europepmc.org/abstract/MED/17095745>.

49. Efficacy of Dexamethasone in Preventing Acute Mountain Sickness in COPD Patients: Randomized Trial / [Furian M., Lichtblau M., Aeschbacher S.S.] // *Chest*. — 2018. — Vol. 154. — № 4. — P. 788–797.

50. Exercise performance and symptoms in lowlanders with COPD ascending to moderate altitude: Randomized trial / [Furian M., Flueck D., Latshang T.D.] // *International Journal of COPD*. — 2018. — P. 3529–3538.

51. Exercise performance of lowlanders with COPD at 2,590 m: data from a randomized trial: [Text] / [Furian M., Hartmann S.E., Latshang T.D.] // *Respiration*. — 2018. — Vol. 95. — № 6. — P. 422–432. — URL: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000486450>.
52. Financial Results Traffic Results Net profit, System-wide global commercial airlines Passenger capacity (ASK), change Passenger traffic (RPK), 2020 / IATA. *Airline Industry Economic Performance, 2020 End-Year — Tables*. — URL: <https://www.iata.org/en/iata-repository/publications/economic-reports/airline-industry-economic-performance-june-2020-data-tables/>
53. German version of the Epworth sleepiness scale / [Bloch K.E., Schoch O.D., Zhang J.N.] // *Respiration*. — 1999. — Vol. 66. — № 5. — P. 440–447.
54. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease GOLD executive summary / [Vestbo J., Hurd S.S., Agustí A.G., Jones P.W., Vogelmeier C., Anzueto A.] // *Am J Respir Crit Care Med*. — 2013. — Vol. 187. — № 4. — P. 347–365.
55. GOLD report: 2024 update // *The Lancet Respiratory Medicine*. — 2024. — Vol. 10. — № 2. — P. e20.
56. **Graham W.G.** Short-term adaptation to moderate altitude: patients with chronic obstructive pulmonary disease: [Text] / Graham W.G., Houston C.S. // *JAMA*. — 1978. — Vol. 240. — № 14. — P. 1491–1494.
57. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography/ [Mitchell C., Rahko P. S., Blauwet L. A.] // *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*. — 2019. — Vol. 32. — № 1. — P. 1–64.
58. High Altitude: Human Adaptation to Hypoxia / [Ochsner Y., Bloch K.E.]. — NY: Springer New York, 2014. — P. 325–339. — URL: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-4614-8772-2>

59. High-altitude pulmonary edema is initially caused by an increase in capillary pressure / [Maggiorini M., Mélot C., Pierre S.] // *Circulation*. — 2001. — Vol. 103. — № 16. — P. 2078–2083. — URL: <http://www.circulationaha.org>.
60. Home oxygen in chronic obstructive pulmonary disease / [Lacasse Y., Tan A.Y.M., Maltais F.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. — 2018. — Vol. 197. — № 10. — P. 1254–1264.
61. Human upright posture control models based on multisensory inputs; in fast and slow dynamics / [Chiba R., Takakusaki K., Ota J.] // *Neuroscience Research*. — 2016. — Vol. 104. — P. 96–104.
62. Hypoxia-induced changes in standing balance / [Wagner L.S., Oakley S.R., Vang P.C.] // *Aviat Space Environ Med*. — 2011. — Vol. 82. — № 5. — P. 518–522.
63. Hypoxic pulmonary vasoconstriction / [Sylvester J. T., Shimoda L. A., Aaronson P. I.] // *Physiological reviews*. — 2012. — Vol. 92. — № 1. — P. 367–520. — URL: <https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2010>.
64. Identifying the lowest effective dose of acetazolamide for the prophylaxis of acute mountain sickness: systematic review and meta-analysis / [Low E.V., Avery A.J., Gupta V.] // *Bmj*. — 2012. — Vol. 345.
65. Impaired postural control in healthy men at moderate altitude (1630 m and 2590 m): data from a randomized trial / [Stadelmann K., Latshang T.D., Lo Cascio] // *PLoS one*. — 2015. — Vol. 10. — № 2. — P. e0116695.
66. Inhibition of hypoxia-induced calcium responses in pulmonary arterial smooth muscle by acetazolamide is independent of carbonic anhydrase inhibition / [Shimoda L. A., Luke T., Sylvester J. T.] // *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*. — 2007. — Vol. 292. — № 4. — P. L1002–L1012.
67. Interventions for preventing high altitude illness: Part 1. Commonly-used classes of drugs. / [Estrada V. H. N., Franco D. M., Medina, R. D.] // *The Cochrane database of systematic reviews*,— 2017. — Vol. 6. — P. 1 – 196.

68. Interventions for treating acute high altitude illness. / [Simancas-Racines D., Arevalo-Rodriguez I., Osorio D.] // The Cochrane database of systematic reviews. — 2018. — Vol. 6. — № 6. — P. 1–82.
69. **Keller P.** Sustainable mountain tourism: Opportunities for Local Communities, Executive Summary / World Tourism Organization (UNWTO), 2018. — URL: <https://www.e-unwto.org/doi/book/10.18111/9789284423224>.
70. Long-term data from the Swiss Pulmonary Hypertension Registry / [Mueller-Mottet S., Stricker H., Domenighetti G.] // *Respiration*. — 2015. — Vol. 89. — № 2. — P. 127–140.
71. Long-term Effect of Vasodilator Therapy in Pulmonary Hypertension due to COPD: A Retrospective Analysis / [Fossati L., Müller-Mottet S., Hasler E.] // *Lung*. — 2014. — Vol. 192. — P. 987–995.
72. Lung function during moderate hypobaric hypoxia in normal subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease / [Dillard T.A., Rajagopal K.R., Slivka W.A.] // *Aviation, space, and environmental medicine*. — 1998. — Vol. 69. — № 10. — P. 979–985.
73. **Mahler D.A.** Evaluation of clinical methods for rating dyspnea: [Text] / D.A. Mahler, C.K. Wells // *Chest*. — 1988. — Vol. 93. — № 3. — P. 580–586. — URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001236921630335X>.
74. Managing passengers with stable respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations / [Ahmedzai S., Balfour-Lynn I.M., Bewick T.] // *Thorax*. — 2011. — Vol. 66. — № Suppl 1. — P. i1–i30.
75. **Naeije R.** Pulmonary hypertension and chronic mountain sickness: [Text] / Naeije R., Vanderpool R. // *High altitude medicine & biology*. — 2013. — Vol. 14. — № 2. — P. 117–125.
76. New formula for predicting mean pulmonary artery pressure using systolic pulmonary artery pressure/ [Chemla, D., Castelain, V., Humbert, M.] // *Chest*. — 2012. — Vol. 126. — № 4. — P. 1313–1317.

77. **Nicholson T.T.** Fitness to fly in patients with lung disease: [Text] / T.T. Nicholson, J.I. Sznajder // *Annals of the American Thoracic Society*. — 2014. — Vol. 11. — № 10. — P. 1614–1622.
78. Nocturnal periodic breathing during acclimatization at very high altitude at Mount Muztagh Ata (7,546 m) / [Bloch K.E., Latshang T.D., Turk A.J.] // *Am J Respir Crit Care Med*. — 2010. — Vol. 182. — № 4. — P. 562–568. — URL: <https://www.atsjournals.org/doi/epdf/10.1164/rccm.200911-1694OC?role=tab>
79. Noninvasive and invasive evaluation of pulmonary arterial pressure in highlanders / [Kojonazarov B.K., Imanov B.Z., Amatov T.A.] // *Eur Respir J*. — 2007. — Vol. 29. — № 2. — P. 352–356.
80. **Nussbaumer-Ochsner Y.** Lessons from high-altitude physiology / Nussbaumer-Ochsner Y., Bloch K.E.: *Breathe*. — 2007. — Vol. 4. — № 2. — P. 122–132. — URL: <https://publications.ersnet.org/content/breathe/4/2/122?implicit-login=true%26762>
81. Outcomes of Medical Emergencies on Commercial Airline Flights / [Peterson D.C., Martin-Gill C., Guyette F.X.] // *New England Journal of Medicine*. — 2013. — Vol. 368. — № 22. — P. 2075–2083. — URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1212052>
82. Oxygen therapy for acutely ill medical patients: A clinical practice guideline / [Siemieniuk R.A.C., Chu D.K., Kim L.H.Y.] // *Bmj*. — 2018. — Vol. 363.
83. Patients with obstructive sleep apnea have cardiac repolarization disturbances when traveling to altitude: Randomized, placebo-controlled trial of acetazolamide / [Latshang T.D., Kaufmann B., Nussbaumer-Ochsner Y.] // *Sleep*. — 2016. — Vol. 39. — № 9. — P. 1631–1637.
84. Patients with obstructive sleep apnea syndrome benefit from acetazolamide during an altitude sojourn: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial / [Nussbaumer-Ochsner Y., Latshang T.D., Ulrich S.] // *Chest*. — 2012. — Vol. 141. — № 1. — P. 131–138.

85. Postural ataxia at high altitude is not related to mild to moderate acute mountain sickness / [Baumgartner R.W., Eichenberger U., Bärtsch P.] // *Appl Physiol [Internet]*. — 2002. — Vol. 86. — P. 322–326. — URL: <https://doi.org/10.1007/s00421-001-0534-8>.
86. Postural control in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review / [Porto E.F., Castro A.A.M., Schmidt V.G.S.] // *International Journal of COPD*. — 2015. — P. 1233–1239.
87. Postural control in lowlanders with COPD traveling to 3100 m: data from a randomized trial evaluating the effect of preventive dexamethasone treatment / [Muralt L., Furian M., Lichtblau M.] // *Frontiers in physiology*, 9, 752. *Frontiers in physiology*. — 2018. — Vol. 9. — P. 752.
88. Postural Instability and Acute Mountain Sickness During Exposure to 24 Hours of Simulated Altitude (4300 m) / [Cymerman A., Muza S.R., Beidleman B.A.] // *High altitude medicine & biology*. — 2001. — Vol. 2. — № 4. — P. 509–514. — URL: <https://doi.org/10.1089/152702901753397072>.
89. Postural Stability During Slow-Onset and Rapid-Onset Hypoxia / [Holness D.E., Fraser W.D., Eastman D.E.] // *Aviation, space, and environmental medicine*. — 1982. — Vol. 53. — № 7. — P. 647–651.
90. Procedures for the measurement of acute mountain sickness / [Sampson J.B., Cymerman A., Burse R.L.] // *Aviat Space Environ Med*. — 1983. — Vol. 54. — № 12. — Pt 1. — P. 1063–1073.
91. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases: [Text] / [Seeger W., Adir Y., Barberà J.A.] // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2013. — Vol. 62. — № 25S. — P. D109–D116.
92. Pulmonary vasodilation by acetazolamide during hypoxia is unrelated to carbonic anhydrase inhibition / [Höhne C., Pickerodt P.A., Francis R.C.] // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. — 2007. — Vol. 292. — № 1. — P. L178–L184.
93. Pulse oximetry in the preflight evaluation of patients with chronic obstructive pulmonary disease / [Akerø A., Christensen C.C., Edvardsen A., Ryg M.,

Skjønsberg O.H.] // *Aviat Space Environ Med.* — 2008. — Vol. 79. — № 5. — P. 518–524.

94. Respiration of patients with chronic lung disease at 500 and 1500 meter above sea level / [Karrer W., Schmid T., Wüthrich O.] // *Schweizerische medizinische Wochenschrift.* — 1990. — Vol. 120. — № 43. — P. 1584–1589.

95. Respiratory muscle activity measured with a noninvasive EMG technique: technical aspects and reproducibility / [Maarsingh E.J.W., Van Eykern L.A., Sprickelman A.B.] // *Journal of Applied Physiology.* — 2000. — Vol. 88. — № 6. — P. 1955–1961.

96. Respiratory muscle strength may explain hypoxia-induced decrease in vital capacity / [Deboeck G., Moraine J.J., Naeije R.] // *Med Sci Sports Exerc.* — 2005. — Vol. 37. — № 5. — P. 754–758. — URL: https://journals.lww.com/acsm-msse/fulltext/2005/05000/respiratory_muscle_strength_may_explain.8.aspx

97. Resting and exercise response to altitude in patients with chronic obstructive pulmonary disease / [Kelly P.T., Swanney M.P., Stanton J.D.] // *Aviat Space Environ Med.* — 2009 Feb;80(2):102–107.

98. Right and left heart function in lowlanders with COPD at altitude: Data from a randomized study / [Lichtblau M., Latshang T.D., Furian M.] // *Respiration.* — 2019. — Vol. 97. — № 2. — P. 125–134.

99. Senn O. Do changes in lung function predict high-altitude pulmonary edema at an early stage? [Text] / Senn O // *Medicine and science in sports and exercise.* — 2006. — Vol. 38. — № 9. — P. 1565–1570. — URL: https://journals.lww.com/acsm-msse/fulltext/2006/09000/do_changes_in_lung_function_predict_high_altitude.5.aspx

100. Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitudes and at Mount Everest base camp: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial / [Ghofrani H.A., Reichenberger F., Kohstall M.G.] // *Annals of internal medicine.* — 2004. — Vol. 141. — № 3. — P. 169–177.

101. Sildenafil inhibits altitude-induced hypoxemia and pulmonary hypertension / [Richalet J.P., Gratadour P., Robach P.] // *Am J Respir Crit Care Med.* — 2005. — Vol. 171. — № 3. — P. 275–281.

102. Sleep and breathing disturbances in patients with chronic obstructive pulmonary disease traveling to altitude: a randomized trial / [Latshang T.D., Tardent R.P., Furian M.] // *Sleep.* — 2019. — Vol. 42. — № 1. — P. zsy203.

103. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials / [Chan A.W., Tetzlaff J.M., Gøtzsche P.C.] // *Bmj.* — 2013. — Vol. 346.

104. Statement on cardiopulmonary exercise testing ATS/ACCP. American Thoracic Society, & American College of Chest Physicians [Text]: ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories et al // *American journal of respiratory and critical care medicine.* — 2003. — Vol. 167. — P. 211–277.

105. Successful treatment of acute mountain sickness with dexamethasone / [Ferrazzini G., Maggiorini M., Kriemler S.] // *British medical journal (Clinical research ed.).* — 1987. — Vol. 294. — № 6584. — P. 1380 – 1382.

106. **Swenson E.R.** Carbonic anhydrase inhibitors and ventilation: a complex interplay of stimulation and suppression: [Text] / E.R. Swenson // *European Respiratory Journal.* — 1998. — Vol. 12. — № 6. — P. 1242–1247.

107. **Swenson E.R.** Effects of acute and chronic acetazolamide on resting ventilation and ventilatory responses in men: [Text] / Swenson E.R., Hughes J.M // *J Appl Physiol.* — 1993. — Vol. 74. — № 1. — P. 230–237.

108. The action of hypercapnia during hypoxia on pulmonary vessels / [Emery C. J., Sloan P. J., Mohammed F. H.] // *Bulletin europeen de physiopathologie respiratoire.* — 1977. — Vol. 13. — № 6. — P. 763–776.

109. The Effects of Hypoxia on Markers of Coagulation and Systemic Inflammation in Patients With COPD / [Sabit R., Thomas P., Shale D.J.] // *Chest [Internet].* — 2010. — Vol. 138. — № 1. — P. 47–51. — URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369210603467>.

110. The Lake Louise acute mountain sickness scoring system / [Roach R.C., Bartsch P., Hackett P.H.] // Hypoxia and molecular medicine. — 1993. — P. 272–274.
111. The Lake Louise AMS Scoring Consensus Committee. The Lake Louise acute mountain sickness scoring system / [Roach R.C., Bartsch P., Hackett P.H.] // Hypoxia and molecular medicine. — 1993. — P. 272–274.
112. Traveling to high altitude when you have sleep apnea / [Latshang T.D., Bloch K.E., Lynn C.] // JAMA. — 2012. — Vol. 308. — № 22. — P. 2418–2418.
113. Update: high altitude pulmonary edema / [Bärtsch P., Swenson E.R., Maggiorini M.] // Hypoxia: From Genes to the Bedside. — 2001. — P. 89–106.
114. Validation of a Portable Blood Gas Analyzer for Use in Challenging Field Conditions at High Altitude/ [Nawrocki J., Furian M., Buergin A.] // Frontiers in physiology. — 2021. — Vol. 11. — № 600551. — P. 1–6.
115. **Vanderpool R.** Hematocrit-corrected Pulmonary Vascular Resistance: [Text] / Vanderpool R. R., Naeije R. // American journal of respiratory and critical care medicine. — 2018. — Vol. 198. — № 3. — P. 305–309.
116. Walking capacity and fitness to fly in patients with chronic respiratory disease / [Chetta A., Castagnetti C., Aiello M.] // Aviation, space, and environmental medicine. — 2007. — Vol. 78. — № 8. — P. 789–792.
117. **Whittaker S. R.** The apparent viscosity of blood flowing in the isolated hindlimb of the dog, and its variation with corpuscular concentration.: [Text] / Whittaker S. R., Winton F. R. // The Journal of physiology. — 1933. — Vol. 78. — № 4. — P. 339–369.
118. Wilderness Medical Society Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Acute Altitude Illness: 2019 Update / [Luks A.M., Auerbach P.S., Freer L.] // Wilderness and Environmental Medicine. — 2019. — Vol. 30. — № 4_suppl. — P. S3–S18.

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора

по клинической работе

Джумабаев М.Н.

«15» июня 2022 г.

Акт внедрения научно-исследовательских работ № 4

- 1. Авторы внедрения:** д. м. н., профессор Сооронбаев Талантбек Маратбекович; соискатель Мадемиллов Маамед Жолдошбекович.
- 2. Наименование научно-исследовательских работ.** Профилактика острой горной болезни (ОГБ) у больных с ХОБЛ при кратковременном пребывании в условиях высокогорья с использованием ацетазоламида в дозе 125 мг утром 250 мг вечером.
- 3. Краткая аннотация.** Значительный интерес представляют модифицирующие эффекты на течение ХОБЛ от пребывания в высокогорном климате, из-за высокой распространённости болезни и увеличения в последние годы числа больных с ХОБЛ среди путешествующих в горные районы и авиапассажиров. ХОБЛ является одной из главных проблем современной медицины, что связано с высокой распространённостью болезни, значительными расходами на лечение и реабилитацию, а также вызываемым ею частым снижением трудоспособности, инвалидизацией 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 подъёма на высокогорье или авиаперелётов.

4. Эффект от внедрения. Профилактическая терапия ацетазоламидом снижает развитие ОГБ и других неблагоприятных эффектов воздействия высокогорья и может служить в качестве первой меры профилактики у пациентов с ХОБЛ, путешествующих на высокогорье, для снижения риска эвакуации, медикаментозного лечения или риска для здоровья.

5. Место и время использования предложения: отделение пульмонологии и аллергологии с БИП НЦКиТ, 2022 г.

6. Форма внедрения. Использование ацетазоламида в дозе 125 мг утром 250 мг вечером для профилактики ОГБ у больных с ХОБЛ при кратковременном пребывании в условиях высокогорья. Результаты работы опубликованы в международных журналах и презентованы на международных конгрессах и конференциях.

Представитель организации, в которую внедрена разработка:

Заместитель директора по клинической работе
НЦКиТ им. акад.М.М. Миррахимова

к.м.н.

Джумабаев М.Н.

Представитель организации, из которого исходит внедрение

Заведующая отделением пульмонологии
и аллергологии с БИП НЦКиТ



Семелова Ж.К.

15 июня 2022 г.