

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ И ТЕРАПИИ
ИМ. АКАДЕМИКА М.М.МИРРАХИМОВА ПРИ МИНИСТЕРСТВЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

Диссертационный совет Д 14.24.694

На правах рукописи
УДК 616.24-008.44:616.124.3-073.43:612.017.2(=512.154)

МАРИПОВ Абдирашит Маматисакович

**Легочная гемодинамика, паттерны дыхания во время сна и структурно-
функциональное ремоделирование правого желудочка сердца у горцев –
здоровых и больных с высокогорной легочной гипертонией**

14.01.04 – внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Бишкек – 2025

Работа выполнена в отделении легочных гипертензий и горной медицины Национального центра кардиологии и терапии им. академика М.М. Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики.

Научный консультант:

Сарыбаев Акпай Шогаилович

доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник отделения легочных гипертензий и горной медицины Национального центра кардиологии и терапии им. академика М.М. Миррахимова

Официальные оппоненты:

Бримкулов Нурлан Нургазиевич

доктор медицинских наук, профессор кафедры менеджмента научных исследований Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева

Мукатова Ирина Юрьевна

доктор медицинских наук, профессор НАО «Медицинский университет Астана»,
профессор кафедры внутренних болезней с курсом нефрологии, гематологии, аллергологии, иммунологии

Рахимова Дилором Алимовна

доктор медицинских наук, профессор,
руководитель научной лаборатории «Пульмонология», Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, Ташкент

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» (117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Островитянова, 1)

Защита диссертации состоится «__» _____ 2025 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 14.24.694 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук при Национальном центре кардиологии и терапии им. академика М.М. Миррахимова Министерства здравоохранения Кыргызской Республики по адресу: 720040, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Тоголок Молдо, 3, лекционный зал. Ссылка доступа к видеоконференции защиты диссертации: <https://vc.vak.kg/b/142-osc-4fa-33q>

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Национального центра кардиологии и терапии им. академика М.М. Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики (720040, г. Бишкек, ул. Тоголок Молдо, 3) и на сайте НАК ПКР: <http://vak.kg>

Автореферат разослан «__» _____ 2025 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

С. С. Абилова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. Согласно последним оценкам более 83 миллионов человек в мире постоянно проживают на высотах, превышающих 2500 м над уровнем моря, в 35 странах [Beall et al., 2014]. Значительную часть территории нашей республики занимают горы, причем более 50% ее располагается на высотах, превышающих 3000 м над уровнем моря. Соответственно, значительная часть населения нашей страны проживает постоянно в условиях высокогорья. При длительном проживании в условиях высокогорья у определенной части людей могут развиваться болезни, обусловленные воздействием горного климата [Brundrett et al., 2002], основным воздействующим фактором которого является гипоксия. Понимание факторов, модулирующих ответы организма людей и, в частности легочного сосудистого русла на проживание в высокогорье, помогло бы не только в разработке новых методов повышения адаптивных возможностей человека и методов лечения высокогорных заболеваний, но также новых подходов к лечению убиквитарных заболеваний, сопровождающихся развитием гипоксии организма человека.

Длительное проживание на высокогорье вызывает определенные физиологические и структурные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у жителей высокогорья [Penaloza et al., 2007; Миррахимов et al., 1984]. Для жителей высокогорья характерно умеренное увеличение количества эритроцитов и умеренное повышение легочного артериального давления (ЛАД). Однако в отдельных случаях могут развиваться высокогорные заболевания, включающие хроническую горную болезнь (ХГБ) и высокогорную легочную гипертензию. Выраженная легочная гипертензия приводит в последующем к гипертрофии правого желудочка (ГПЖ) сердца и развитию правосторонней сердечной недостаточности, представляя серьезную проблему для здравоохранения во многих горных регионах мира [Mirrakhimov et al., 2010; Penaloza et al., 2007]. В то же время, точных данных о распространенности высокогорной легочной гипертензии не имеется, так как в ранних исследованиях инвазивное измерение ЛАД проводилось у небольшого количества людей, в то время как в более крупных исследованиях для оценки наличия легочной гипертензии использовались косвенные критерии.

У людей, проживающих в равнинной местности, интермиттирующая гипоксемия вследствие нарушений дыхания во время сна способна вызывать гемодинамические нарушения в малом круге кровообращения за счет гипоксической легочной вазоконстрикции. Несмотря на то, что легочная гипертензия при синдроме обструктивного апноэ сна (СОАС) мягкая или умеренная, ее наличие значительно ухудшает прогноз у этих больных [Minai et al., 2009]. Кроме того, легочная гипертензия может приводить к развитию ГПЖ и дисфункции правого желудочка сердца. Проведенный нами недавно мета-анализ показал, что у больных с СОАС наблюдаются ремоделирование правого желудочка, проявляющееся в утолщении его стенки и дилатации, а также нарушение его функции [Maripov et al., 2017].

Для сна на высокогорье характерна выраженная гиповентиляция со значительными периодами десатурации артериальной крови. На высокогорье, где альвеолярное напряжение кислорода снижено, апноэ во время сна приводит к более быстрой и более выраженной гипоксемии, чем на уровне моря. В то же время влияние нарушений дыхания во время сна на легочную гемодинамику и структурно-функциональное состояние правого желудочка у кыргызов, проживающих на высокогорье, остается практически не изученным. Имеются единичные публикации, результаты которых позволяют предположить, что сочетание интермиттирующей ночной гипоксемии вследствие апноэ во время сна и хронической гипоксии при проживании в горных местностях могут predispose к более выраженному повышению ЛАД [Guvenc et al., 2016].

Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями, крупными научными программами (проектами), основными научно-исследовательскими работами, проводимыми образовательными и научными учреждениями. Диссертационная работа выполнена в рамках научно-исследовательских работ Национального Центра Кардиологии и Терапии имени М. М. Миррахимова.

Цель исследования: изучить параметры легочной гемодинамики, структурно-функционального состояния правых отделов сердца у кыргызов с легочной гипертензией, постоянных проживающих на высокогорье, и влияние на них нарушений дыхания во время сна для улучшения диагностики, профилактики и лечения заболевания.

Задачи исследования:

1. Провести комплексную оценку состояния сердечно-сосудистой системы у горцев, изучить уровни давления в легочной артерии, оценить распространенность высокогорной легочной гипертензии и других клинических форм легочной гипертензии в популяции горцев и исследовать структурно-функциональное состояние правого желудочка у горцев с высокогорной легочной гипертензией;
2. Определить содержание перспективных циркулирующих биомаркеров высокогорной легочной гипертензии у горцев;
3. Изучить паттерны дыхания во время сна у здоровых горцев и исследовать вероятность нарушений дыхания во время сна у них;
4. Исследовать влияние нарушений дыхания во время сна на параметры легочной гемодинамики и структурно-функциональное состояние правых отделов сердца у горцев с синдромом обструктивного апноэ сна;
5. Изучить влияние краткосрочной терапии непрерывным положительным давлением в дыхательных путях на паттерны дыхания во время сна у горцев с синдромом обструктивного апноэ сна.

Научная новизна работы:

- В работе получены новые данные о структурно-функциональном состоянии сердца при хронической адаптации к высокогорью у кыргызов;

- Уточнена встречаемость высокогорной легочной гипертензии и установлена встречаемость различных клинических форм у горцев с легочной гипертензией;
- Впервые исследованы перспективные биомаркеры высокогорной легочной гипертензии у горцев;
- Изучены паттерны дыхания во время сна у здоровых кыргызов, проживающих на высокогорье;
- Установлено влияние нарушений дыхания во время сна на легочную гемодинамику и структурно-функциональное состояние правых отделов сердца у горцев с синдромом обструктивного апноэ сна;
- Оценены эффекты краткосрочной терапии непрерывным положительным давлением в дыхательных путях на паттерны дыхания во время сна у горцев с синдромом обструктивного апноэ сна.

Практическая значимость полученных результатов

- Изучена распространенность высокогорной легочной гипертензии, а также определен этиологический спектр различных клинических форм легочных гипертензий у горцев;
- Обоснована необходимость комплексного подхода к диагностике легочной гипертензии у горцев, аналогичного диагностическому алгоритму Европейского Респираторного Общества для пациентов с легочной гипертензией, проживающих на уровне моря;
- Выявлена роль различных модулирующих факторов (оксид азота, время года, сопутствующие нарушения и заболевания) и различных перспективных биомаркеров и определены молекулярные маркеры предрасположенности к развитию высокогорной легочной гипертензии;
- Обоснована целесообразность применения высокочувствительной тканевой доплер эхокардиографии у пациентов с высокогорной легочной гипертензией с целью раннего выявления скрытых функциональных изменений правого желудочка сердца;
- Установлена роль нарушений дыхания во время сна в патогенетических механизмах развития легочной гипертензии;
- Доказана эффективность краткосрочной терапии непрерывным положительным давлением в дыхательных путях на паттерны дыхания во время сна у горцев с синдромом обструктивного апноэ сна.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Легочная гипертензия встречается в общей популяции горцев в 8,1% случаев; из них высокогорная легочная гипертензия наблюдается у двух третей (2/3) и одна треть представлена другими клиническими формами легочной гипертензии (ХОБЛ, КБС, ХРБС, ХТЭЛГ);

2. На уровне давления в легочной артерии и степень выраженности легочной гипертензии у горцев оказывают модулирующее действие различные факторы. Так, низкие значения оксида азота в выдыхаемом воздухе ассоциируются с более высокими значениями давления в легочной артерии, и воздействие холода, как острое, так и хроническое, вызывает повышение давления в легочной артерии;

3. Согласно данным традиционной эхокардиографии у горцев с высокогорной легочной гипертензией отмечается умеренное увеличение размеров правого желудочка сердца с сохраненной систолической функцией. Использование высокочувствительной тканевой доплер эхокардиографии позволяет выявить наличие у них значительного нарушения диастолической функции и латентной систолической дисфункции правого желудочка сердца, что подчеркивает важность использования у пациентов с высокогорной легочной гипертензией современных высокочувствительных методов визуализации для раннего выявления скрытых функциональных изменений правого желудочка сердца;

4. Плазменные уровни определенных биоактивных молекул, включающих фактор апоптоза FasL и ангиогенный фактор Angptl4, могут служить потенциальными специфическими биомаркерами высокогорной легочной гипертензии. В холодное время года у горцев с высокогорной легочной гипертензией повышается количество CD68-положительных микрочастиц в плазме крови, являющихся маркерами воспалительных клеток;

5. Паттерны дыхания и структура сна у здоровых горцев не отличаются от таковых у жителей равнин; вероятность нарушений дыхания во время сна у горцев сопоставима с таковой у жителей низкогорья;

6. У горцев с синдромом обструктивного апноэ сна отмечаются достоверное повышение давления в легочной артерии, структурные изменения и нарушение диастолической и глобальной функции правого желудочков сердца; у горцев со средней-тяжелой и тяжелой формами синдрома обструктивного апноэ сна имеется более выраженное нарушение диастолической и глобальной функции правого желудочка сердца по сравнению с пациентами с синдромом обструктивного апноэ сна с сопоставимыми факторами риска, проживающими на низкогорье;

7. Терапия непрерывным положительным давлением в дыхательных путях оказывает положительное влияние на паттерны дыхания во время сна у горцев-кыргызов с синдромом обструктивного апноэ сна за счет уменьшения количества эпизодов апноэ и гипопноэ, уменьшения ночной десатурации крови кислородом.

Личный вклад соискателя. Для выполнения работы автор выиграл грант Европейского Респираторного Общества и прошел одногодичное обучение полисомнографии под руководством профессора Яна Жилинского в клинике легочных заболеваний в г. Варшава, где он изучил опыт зарубежных коллег обследования и лечения пациентов с нарушениями дыхания во время сна, который затем успешно применил в клинической практике в Кыргызской Республике. Автором лично проведен анализ литературных данных, организованы научно-практические экспедиции на низкогорье и высокогорье, организовано и проведено обследование жителей низкогорья и высокогорья в полевых условиях, выполнен анализ и статистическая обработка полученных данных, интерпретация результатов исследования,

предложены пути оптимизации диагностики и лечения легочных гипертензий в условиях Кыргызской Республики.

Апробация результатов диссертации. Материалы диссертации доложены на Всероссийском конгрессе «Легочная гипертензия» (Москва, 2015), IX Конгрессе Евро-Азиатского Респираторного Общества и VII Конгрессе Ассоциации пульмонологов Центральной Азии (Ташкент, 2016), Российском национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург, 2016), ежегодных Евразийских конгрессах кардиологов (Бишкек, 2017; Москва, 2018; Ташкент, 2019), ежегодных конгрессах Европейского Респираторного Общества (Амстердам, 2015; Париж, 2018; Мадрид, 2019; онлайн, 2020) и многих других форумах.

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях. По теме диссертации опубликовано 50 печатных работ (28 тезисов и 22 статьи). Статьи опубликованы в научных журналах, входящих в библиографические базы Web of Science (10 статей), Scopus (12 статей) и РИНЦ (14 статей), и рекомендованных НАК при президенте КР.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 163 страницах машинописного текста, содержит 10 таблиц, 24 рисунков, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения, практических рекомендаций, 7 приложений и списка цитированной литературы, библиографический указатель содержит 288 источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность работы, представлены цель и задачи исследования, научная новизна, практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе в обзоре литературы отражены особенности легочного кровообращения и правого желудочка сердца в норме и их реакция на гипоксию, методы оценки легочной гемодинамики, структуры и функции правого желудочка сердца. В обзоре также приведены современные представления о легочной гипертензии и высокогорной легочной гипертензии и описаны нарушения дыхания во время сна и их связь с легочной гипертензией.

Во второй главе дана клиническая характеристика пациентов, описаны методы исследования.

Объект исследования: 1341 коренной житель высокогорья и 541 житель сел, расположенных на низкогорье.

Предмет исследования: легочная гемодинамика у кыргызов, жителей низкогорья и высокогорья Кыргызской Республики.

Критерии включения и исключения из исследования. В скрининговое популяционное исследование были включены все лица в возрасте от 18 до 70 лет, постоянно проживающие на высокогорье или низкогорье. В сравнительное исследование эхокардиографических параметров легочной гемодинамики и структуры и функции правого

желудочка сердца были включены здоровые горцы и горцы с высокогорной легочной гипертонией по данным скринингового популяционного исследования. В исследование легочной гипертонии и СОАС были включены пациенты, соответствующие критериям диагностики данных заболеваний по данным скринингового исследования.

Из популяционного исследования жителей высокогорья были исключены лица, вернувшиеся в течение последней недели после длительного пребывания на низкогорье. Соответственно, из популяционного исследования жителей низкогорья были исключены лица, мигрировавшие на низкогорье после длительного проживания на высокогорье. Из анализа также исключались пациенты, у которых данные исследований были неполными или записи исследований были некачественными, а также отсутствовала трикуспидальная регургитация. Кроме того, из сравнительных исследований структурно-функционального состояния сердца исключались пациенты со следующими заболеваниями: первичное поражение левых отделов сердца (КБС, гипертоническое сердце, миокардиты), вторичные формы ЛГ (хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), врожденные пороки сердца (ВПС), декомпенсированные приобретенные пороки, диффузное заболевание соединительной ткани), острые и хронические воспалительные заболевания и любые тяжелые сопутствующие состояния (печеночная и почечная недостаточность).

Методы исследования. *Клинические исследования* включали общий опрос и заполнение анкет, специально разработанных для выявления высокогорной легочной гипертонии, общеклинический осмотр, измерение насыщения крови кислородом, антропометрических показателей и артериального давления. *Лабораторно-инструментальные методы* включали общий анализ крови, иммунно-ферментный анализ крови, электрокардиографию в 12 отведениях, спирометрию, двумерное и тканевое доплер эхокардиографическое исследование и полисомнографию. *Артериальное давление* измеряли с помощью автоматического тонометра «Omron M300» (Omron Healthcare Co., Япония). *ЭКГ* записывалась в состоянии покоя в 12 общепринятых отведениях на электрокардиографе «MAC600» (General Electric Healthcare, США). *Вентиляционную функцию легких* оценивали по результатам трехкратного исследования с помощью аппарата спирометра «MicroLab» фирмы "CareFusion" (Великобритания). *Насыщение крови артериальной крови кислородом* (SpO₂) измерялось с помощью непрямой пульсоксиметрии с помощью датчиков WristOx 3100 (Nonin, Япония). *Концентрацию оксида азота в выдыхаемом воздухе* измеряли с помощью аппарата NIOXMINO (Aerocrine AB, Швеция). *Эхокардиографическое исследование* проводилось на портативном ультразвуковом аппарате SX50 фирмы Phillips (Нидерланды) с использованием широкополосного датчика с секторной матрицей S5-1. *Клинический анализ крови* выполнялся на автоматическом гематологическом анализаторе Mindray BC-2300 (КНР). *Иммуноферментный анализ* (ИФА) проводили для измерения

концентрации циркулирующих биомаркеров легочной гипертензии в образцах плазмы или сыворотки из периферической крови с помощью коммерческих ИФА наборов. **Полисомнографическое обследование** проводилось на оборудовании SOMNOscreenplus PSG + Tele (версия 2.6.0, SOMNOmedics GmbH, ФРГ). **СИПАП-терапия** проводилась с использованием лицевой маски и СИПАП-устройства, работающего в режиме автонастройки (модель Airsense S10, ResMed®, Австралия), у 30 пациентов каждую ночь в течение 1 недели в среднем по 6-7 часов.

Контингент обследованных. Все участники исследования дали письменное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Национального центра кардиологии и терапии имени академика М.М. Миррахимова (протоколы №01-7/65 от 01.02.2014 г. и №01-1/07 от 01.04.2015 г.).

Скрининговое доплер эхокардиографическое исследование с оценкой ТГД в качестве суррогата систолического ЛАД проведено у 1341 жителя высокогорных сел Сары-Могол, Ак-Кыя, Талды-Суу и Сары-Таш Алайского района Ошской области, расположенных на высотах 3000-3200 м н.у.м. Аналогичное исследование было проведено у 541 жителя низкогорных сел Туз и Асылбаш Сокулукского района и села Чон Арык Московского района Чуйской области, расположенных на высоте 760 м н.у.м. Определялись все параметры легочной и центральной гемодинамики с помощью доплер эхокардиографии, насыщение артериальной крови кислородом (SpO_2), показатели вентилиционной функции легких, общий анализ крови, концентрация оксида азота в выдыхаемом воздухе.

У 62 пациентов с хронической высокогорной легочной гипертензией было проведено сравнительное исследование состояния легочного кровообращения и структурно-функциональных изменений со стороны сердца с контрольной группой. Контрольную группу сравнения составили 42 сопоставимых по полу и возрасту практически здоровых жителей высокогорья, являющихся кыргызами;

Распространенность нарушений дыхания во время сна была исследована с помощью Берлинского и Эпвортовского опросников у 494 кыргызов, проживающих на высокогорье.

Паттерны дыхания во время сна были исследованы у 31 здорового кыргыза, проживающего на высокогорье. Контрольную группу составили 33 сопоставимых по полу и возрасту здоровых кыргыза, проживающего на низкогорье.

Влияние нарушений дыхания во время сна на легочную гемодинамику и структурно-функциональное состояние правых отделов сердца было исследовано у 61 кыргыза, проживающего на высокогорье. Группу сравнения составил 31 сопоставимый по полу и возрасту кыргыз, проживающий на высокогорье.

Влияние высокогорья на течение нарушений дыхания во время сна и на структурно-функциональное состояние сердца было исследовано у 33 кыргызов с СОАС, проживающих на высокогорье, и у 33 сопоставимых по

полу, возрасту и факторам риска СОАС кыргызов с СОАС, проживающих на низкогорье.

Эффекты краткосрочной СИПАП-терапии на паттерны дыхания во время сна были исследованы у 30 кыргызов с СОАС, проживающих на высокогорье.

Дизайн популяционного исследования среди жителей высокогорья представлен в виде блок-схемы на рисунке 1.

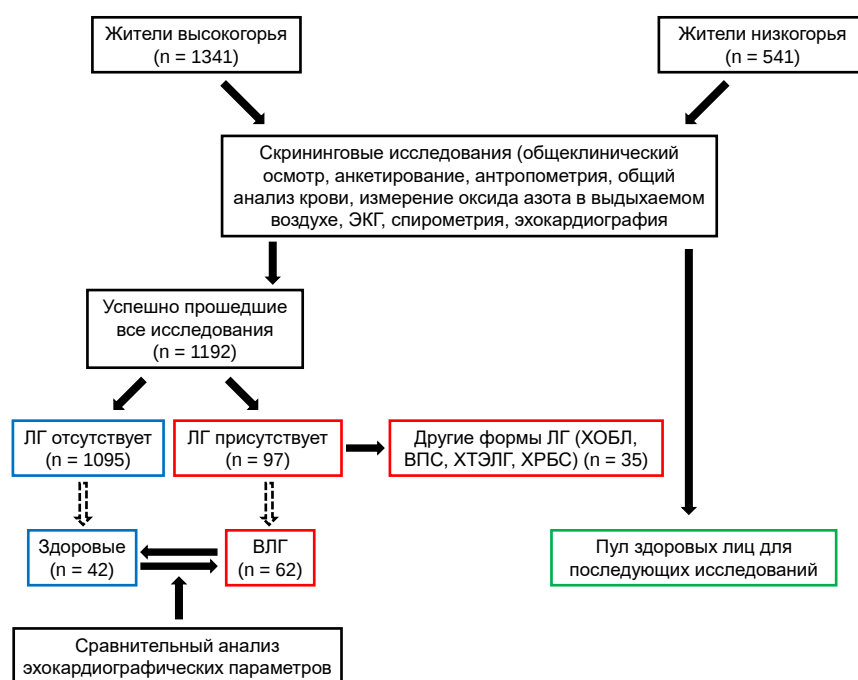


Рисунок 1 – Дизайн популяционного исследования среди жителей высокогорья

ЛГ – легочная гипертензия, ВЛГ – высокогорная легочная гипертензия, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ВПС – врожденные пороки сердца, ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЭКГ – электрокардиография, синяя рамка – здоровые жители высокогорья, красная рамка – жители высокогорья с легочной гипертензией, зеленая рамка – здоровые жители низкогорья. Пунктирные стрелки означают, что только часть обследуемых из этой группы была включена в следующий этап исследований.

Аналогичный подход был использован для проведения популяционных исследований среди жителей низкогорья с целью формирования следующих групп: здоровые жители низкогорья, жители низкогорья с СОАС.

Дизайн исследования нарушений дыхания во время сна и их влияния на легочную гемодинамику и структурно-функциональное состояние правых отделов сердца у горцев представлен в виде блок-схемы на рисунке 2.

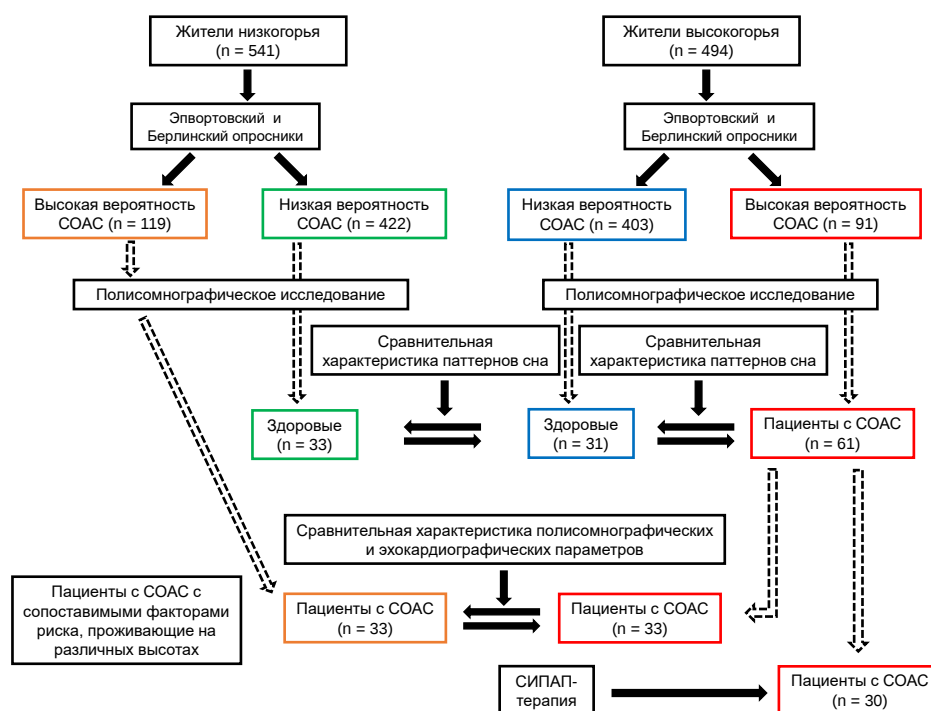


Рисунок 2 – Дизайн исследования нарушений дыхания во время сна у жителей высокогорья

СОАС – синдром обструктивного апноэ сна, СИПАП-терапия – терапия непрерывным положительным давлением в дыхательных путях, синяя рамка – здоровые жители высокогорья, красная рамка – жители высокогорья с СОАС, зеленая рамка – здоровые жители низкогогорья, оранжевая рамка – жители низкогогорья с СОАС. Пунктирные стрелки означают, что только часть обследуемых из этой группы была включена в следующий этап исследований.

Методы статистической обработки. Для проведения статистического анализа был использован программный пакет Statistika, версия 6.12 (SAS Институт, США). Проверка данных на тип распределения проводилась при помощи метода Колмогорова-Смирнова. Сравнительный анализ групп исследуемых проводился с использованием парного и непарного критерия Стьюдента и теста Манна-Уитни для независимых данных в зависимости от типа распределения и однофакторного дисперсионного анализа с поправкой Дуннета (Dunnet) для сравнения с контрольной группой. Для выявления взаимосвязи между степенью нарушений дыхания во время сна и эхокардиографическими параметрами применялся метод линейного корреляционного анализа по Спирману. Результаты ИФА были проанализированы с помощью однофакторного дисперсионного анализа с использованием критерия Тьюки (Tukey) для множественных сравнений. Достоверность различий между группами для двустороннего уровня значимости определялась при $p < 0,05$. С целью выявления предикторов СОАС использовался метод логистической регрессии с определением достоверной значимости (p), отношения шансов (ОШ) и доверительных интервалов (95% ДИ). Для выявления возможных предикторов применялся

логистический анализ. На первом этапе анализировались все показатели с помощью простого логистического анализа. Все показатели со значением $\alpha < 0,10$ отбирались для дальнейшего, множественного логистического анализа с целью определения окончательных независимых предикторов. Использовался вариант множественного логистического анализа с пошаговым исключением независимых показателей. Предикторы считались независимыми и статистически значимыми при уровне $\alpha < 0,05$ и далее включались в окончательную прогностическую модель.

В третьей главе представлены результаты исследования и их обсуждение.

Распространенность факторов риска СОАС среди горцев. В популяционных исследованиях приняли участие 1341 коренной житель высокогорья и 541 житель сел, расположенных на низкогорье. Значимых различий по возрастному и половому составу между жителями высокогорья и низкогорья не было обнаружено.

У жителей высокогорья наблюдались значительно меньшие значения ИМТ по сравнению с таковыми у жителей низкогорья ($24,7 \pm 4,5$ кг/м² против $27,7 \pm 5,6$ кг/м²). Ожирение среди жителей низкогорья встречалось в два с лишним раза чаще, чем у жителей высокогорья (29,2% [95%ДИ 25,4-33,4] против 13,8 [95% ДИ 11,7-16,1], $p < 0,001$). Курящих людей было значительно больше среди жителей низкогорья (31,3% [95% ДИ 27,6-35,6] против 16,8% [95% ДИ 13,5-19,3], $p < 0,001$). Частота употребления алкоголя также была выше среди жителей низкогорья (33,1% [95% ДИ 29,1-37,2] против 14,0 [95% ДИ 11,9-16,4], $p < 0,001$). Среди жителей низкогорья распространенность артериальной гипертензии составила 44,9% [95% ДИ 40,7-49,2], среди жителей высокогорья частота артериальной гипертензии была 24,0% [95% ДИ 21,3-26,8], что почти в два раза ниже показателей жителей низкогорья ($p < 0,001$).

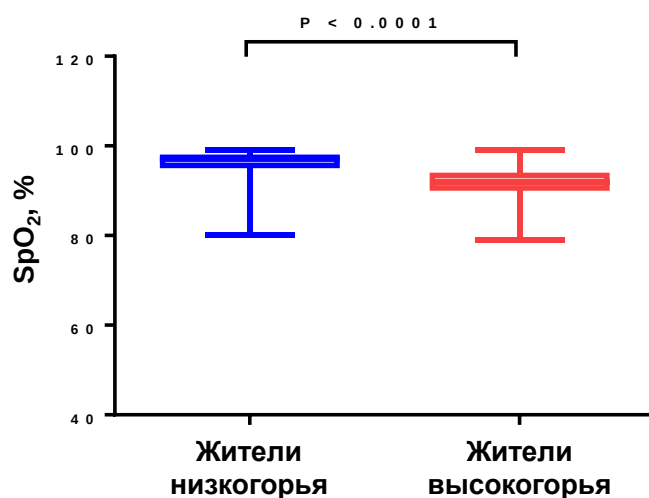


Рисунок 3 – Сатурация крови кислородом у жителей низкогорья и у жителей высокогорья

Как и следовало ожидать, значения сатурации периферической крови кислородом у жителей высокогорья были статистически достоверно ниже

таковых у жителей низкогогорья, что связано с низким атмосферным давлением и соответственно низким парциальным давлением кислорода в атмосферном воздухе (рисунок 3).

Хроническая артериальная гипоксемия приводит к вторичному эритроцитозу. Как следствие значения концентрации гемоглобина крови у жителей высокогорья статистически достоверно превышали таковые у жителей низкогогорья (рисунок 4).

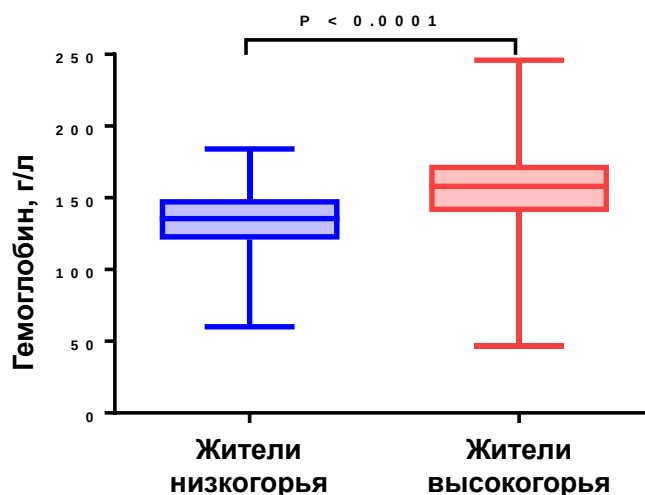


Рисунок 4 – Концентрация гемоглобина крови у жителей низкогогорья и у горцев

Уровни легочного артериального давления в популяции горцев по данным сплошной скрининговой эхокардиографии. Удовлетворительная запись эхокардиографии с трикуспидальной регургитацией была получена у 1192 горцев. Значения ТГД в популяции горцев-кыргызов были достоверно выше таковых в популяции жителей низкогогорья ($30,5 \pm 9,8$ мм рт.ст. против $25,0 \pm 5,8$ мм рт.ст.) (рисунок 5).

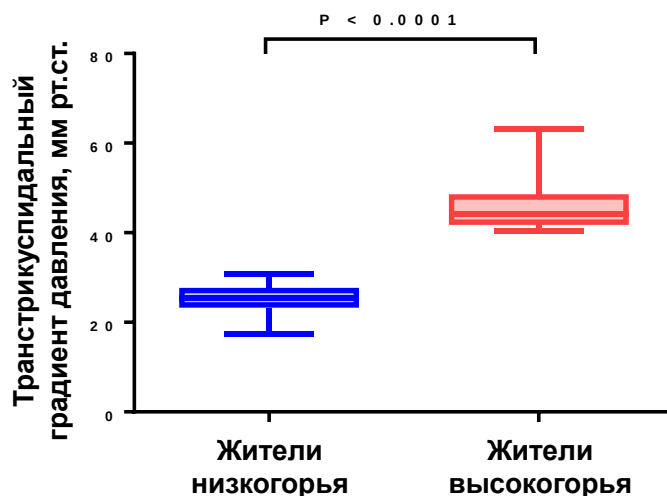


Рисунок 5 – Легочная гемодинамика у жителей низкогогорья и у горцев

Хотя средние уровни ЛАД у жителей высокогорья выше, чем у жителей, живущих на уровне моря, наблюдается заметная вариабельность значений ЛАД среди горцев-кыргызов. Данный факт позволяет утверждать, что не все люди склонны к повышению ЛАД на высокогорье. Таким образом, хотя в среднем у горцев наблюдается легкое или умеренное повышение ЛАД, у некоторых жителей высокогорья значения ЛАД могут не отличаться от таковых показателей у жителей, живущих на уровне моря, в то время как у других может развиваться тяжелая легочная гипертензия.

Различные клинические формы легочной гипертензии в популяции горцев. Значения систолического ЛАД выше 45 мм рт.ст., свидетельствующие о наличии легочной гипертензии, были выявлены у 97 обследованных (рисунок 6). Из них у 15 пациентов были выявлены заболевания левых отделов сердца, у 7 – хроническая ревматическая болезнь сердца, у 7 – врожденные пороки сердца, у 5 – ХОБЛ тяжелой степени и у одного была выявлена ТЭЛА. У остальных 62 обследованных была диагностирована высокогорная легочная гипертензия. Таким образом, распространенность всех клинических форм легочной гипертензии среди 1192 жителей высокогорья, которым была проведена доплер эхокардиография и у которых имела трикуспидальная регургитация, составила 8,1%.

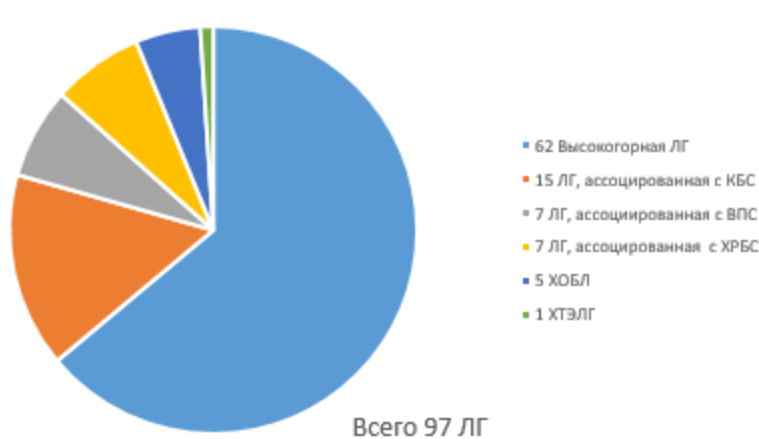


Рисунок 6 – Различные клинические формы легочной гипертензии у жителей высокогорья

Ранее было показано, что в популяциях горцев в Андах и на Тибете наиболее распространенной формой была легочная гипертензия вследствие хронических заболеваний легких. Малое количество пациентов с легочной гипертензией, связанной с ХОБЛ, в нашем исследовании может быть обусловлено несколькими факторами. Во-первых, среди горцев практически отсутствовали курильщики. Во-вторых, в данном населенном пункте отсутствовали вредные для здоровья легких производства. В-третьих, относительная близость и доступность крупных городов, расположенных на низкогорье, может способствовать мобильности населения и миграции пациентов на низкогорье на ранних стадиях заболевания.

Мы показали, что в некоторых случаях легочная гипертензия у горцев-кыргызов может быть обусловлена ВПС. Важно отметить, что легочная гипертензия является относительно частым осложнением ВПС. Следует также отметить, что большинство тяжелых пороков выявляются в раннем возрасте и либо подвергаются коррекции, либо пациенты не доживают до взрослого состояния вследствие прогрессирования заболевания при отсутствии должного лечения.

У части горцев в основе легочной гипертензии лежала хроническая ревматическая болезнь сердца. Легочная гипертензия является частым осложнением поражения митрального клапана и может поражать в зависимости от тяжести заболевания до 70% пациентов. Хроническая ревматическая болезнь сердца широко распространена во многих странах с низким и средним уровнем дохода и остается основной причиной заболеваемости и преждевременной смертности.

У определенной части горцев легочная гипертензия была обусловлена преимущественно заболеваниями левых отделов сердца. Для населения высокогорных регионов традиционно характерна меньшая подверженность факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, таким как малоподвижный образ жизни, ожирение, курение и стресс. Однако урбанизация вместе со значительными изменениями в структуре питания и физической активности жителей высокогорья может привести к увеличению распространенности сердечно-сосудистых заболеваний в будущем.

Гипоксия на высокогорье связана с повышенным риском тромбообразования. Вызванные хронической гипоксией повышение гематокрита и эритроцитоз влияют на вязкость крови и ухудшают кровоток у горцев. Нами был представлен интересный случай хронической тромбоэмболической легочной гипертензии у жительницы высокогорья, выявленный во время проведения нашего исследования.

Таким образом, в основе легочной гипертензии у жителей высокогорья могут лежать другие распространенные причины вторичной легочной гипертензии, встречающиеся у жителей равнин. Проблемы выявления этиологических причин легочной гипертензии у горцев могут быть связаны с бессимптомным течением основного заболевания, низким образовательным уровнем горцев, ограниченностью доступа к средствам диагностики, а также низким уровнем осведомленности и настороженности среди местных врачей.

Факторы, влияющие на повышение легочного артериального давления в популяции горцев. Проведенный нами корреляционный анализ выявил достоверную обратную зависимость уровня ЛАД от степени насыщения крови кислородом (рисунок 7).

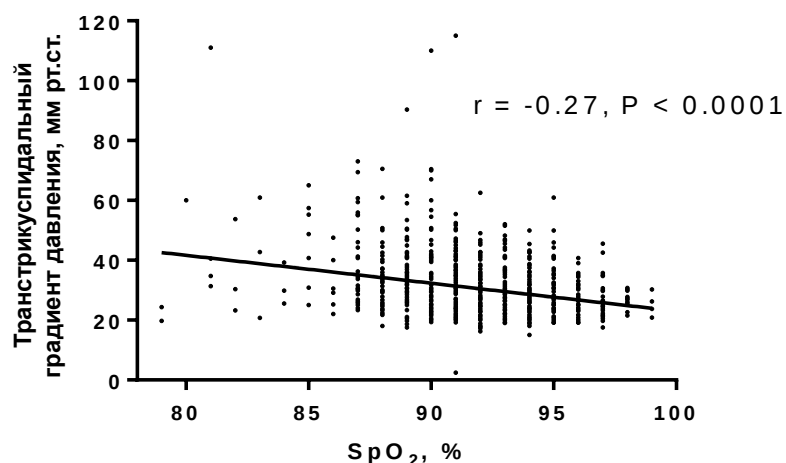


Рисунок 7 – Корреляция между транстрикуспидальным градиентом давления и насыщением крови кислородом у жителей низкогорья и у горцев

Длительное проживание в высокогорье у некоторых лиц может осложняться развитием избыточного эритроцитоза. Эритроцитоз повышает сопротивление легочному кровотоку за счет увеличения вязкости крови. В то же время проведенный нами корреляционный анализ не выявил зависимости величины ТГД от концентрации гемоглобина (рисунок 8).

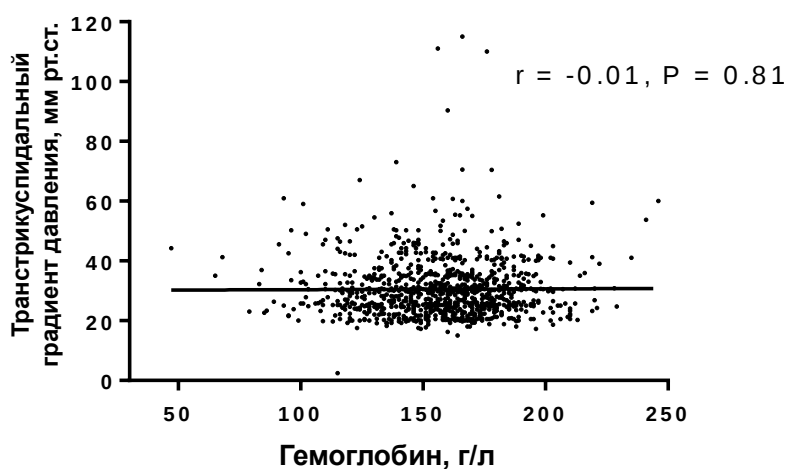


Рисунок 8 – Корреляция между транстрикуспидальным градиентом давления и концентрацией гемоглобина у жителей низкогорья и у горцев

У горцев наблюдалось повышение ЛАД вследствие кратковременного воздействия холода. Кроме того, значения ЛАД у горцев в зимнее время превышали таковые в летнее время ($34,4 \pm 10,2$ мм рт.ст. против $31,3 \pm 8,2$ мм рт.ст.), что подразумевает повышение ЛАД вследствие хронического воздействия холода (рисунок 9). В то же время у жителей низкогорья наблюдалась тенденция к повышению значений ТГД в холодное время года

($22,9 \pm 3,6$ мм рт.ст. в зимнее время против $21,8 \pm 3,4$ мм рт.ст. в летнее время) (рисунок 9).

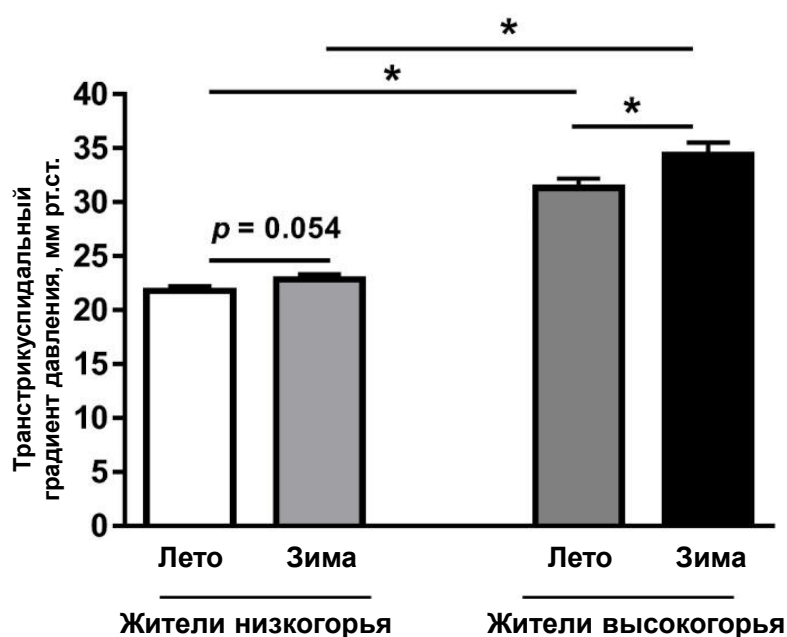


Рисунок 9 – Уровни транстрикуспидального градиента давления у жителей низкогогорья и у горцев в зимнее и летнее время

Мы также представили интересный случай чрезмерного повышения ЛАД у жительницы высокогорья в зимнее время, которое заметно снижалось в летнее время. Данный случай свидетельствует о вероятном наличии повышенной чувствительности к влиянию холода легочных сосудов, по крайней мере, у некоторых людей, наподобие чрезмерной гипоксической легочной вазореактивности.

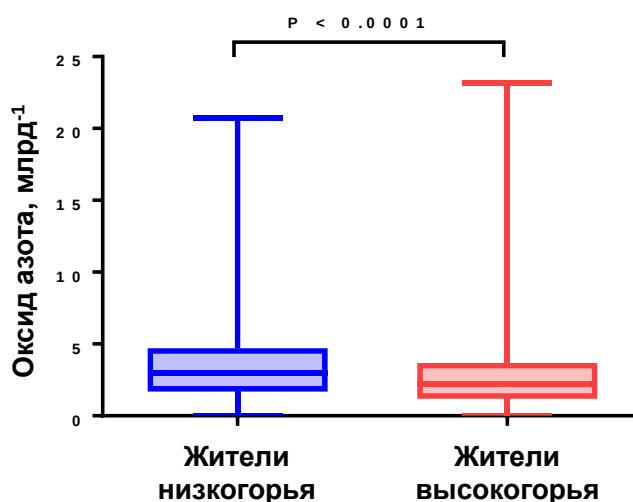


Рисунок 10 – Уровни фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе у жителей низкогогорья и у горцев

Оксид азота является вазоактивным медиатором, оказывающим мощное сосудорасширяющее действие и влияющим таким образом на кровоснабжение тканей, что имеет важное значение в условиях хронической

гипоксии. У кыргызов, жителей высокогорья, наблюдались сниженные значения оксида азота в выдыхаемом воздухе по сравнению с таковыми у жителей низкогогорья (рисунок 10). Однако мы не обнаружили корреляции значений фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе со значениями ТГД в популяции кыргызов, проживающих на высокогорье (рисунок 11).

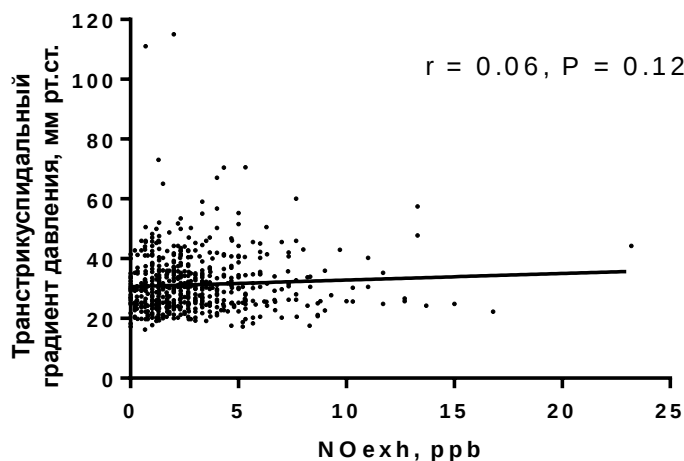


Рисунок 11 – Корреляция фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе у жителей низкогогорья и у горцев со значениями транстрикуспидального градиента давления

Структурно-функциональное состояние правого желудочка сердца по данным высокочувствительной тканевой доплер эхокардиографии у горцев с высокогорной легочной гипертензией. С целью характеристики структурно-функционального состояния правого желудочка сердца у горцев с высокогорной легочной гипертензией мы провели сравнительный анализ эхокардиографических параметров у 42 здоровых горцев и 62 горцев с высокогорной легочной гипертензией. Демографические данные исследуемых горцев, параметры легочной гемодинамики, структуры и функции левого и правого желудочков сердца представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Сравнительная характеристика структурно-функционального состояния сердца и легочной гемодинамики у здоровых жителей высокогорья и у горцев с высокогорной легочной гипертензией.

Параметры	Здоровые горцы	Горцы с ВЛГ	P
Обследуемые, n	42	62	
Возраст, лет	42,2 ± 9,3	48,0 ± 12,0	< 0,05
Вес, кг	67,2 ± 11,6	66,6 ± 12,5	н/з
Рост, м	1,7 ± 0,5	1,6 ± 0,3	н/з
ИМТ, кг/м ²	24,3 ± 4,2	26,5 ± 5,0	< 0,05
SpO ₂ , %	90,2 ± 2,2	88,2 ± 4,4	< 0,01
САД, мм рт.ст.	109,9 ± 10,6	123,3 ± 21,3	< 0,05
ДАД, мм рт.ст.	76,6 ± 6,1	80,8 ± 10,8	< 0,05
ЛП, см	3,2 ± 0,5	3,3 ± 0,5	н/з
КДР ЛЖ, см	4,7 ± 0,6	4,7 ± 0,4	н/з

Продолжение таблицы 1

КСР ЛЖ, см	$2,9 \pm 0,4$	$2,9 \pm 0,4$	н/з
УО, мл	$71,9 \pm 15,8$	$72,9 \pm 13,8$	н/з
СВ, л/мин	$5,3 \pm 0,9$	$5,6 \pm 1,2$	н/з
ЧСС, уд./мин	$75,7 \pm 13,0$	$83,7 \pm 11,2$	н/з
ФВ ЛЖ, %	$68,0 \pm 5,9$	$68,8 \pm 8,3$	н/з
ТГД, мм рт.ст.	$25,5 \pm 3,0$	$53,8 \pm 3,7$	$< 0,001$
Сис.ЛАД, мм рт.ст.	$30,5 \pm 2,8$	$57,6 \pm 4,4$	$< 0,001$
ОЛС, $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$	$160,2 \pm 2,6$	$317,9 \pm 4,9$	$< 0,001$
ВУ ЛА, мс	$120,8 \pm 14,5$	$100,1 \pm 18,7$	$< 0,001$
ДПЖ1, см	$3,8 \pm 0,5$	$4,1 \pm 0,6$	$< 0,05$
ДПЖ2, см	$3,0 \pm 0,4$	$3,3 \pm 0,4$	$< 0,05$
ДПЖ3, см	$6,8 \pm 0,5$	$7,2 \pm 0,6$	$< 0,05$
ПС ПЖ, см	$0,37 \pm 0,05$	$0,43 \pm 0,06$	$< 0,001$
КДП ПЖ, см^2	$16,8 \pm 3,7$	$20,5 \pm 3,9$	$< 0,001$
КСП ПЖ, см^2	$9,5 \pm 2,4$	$11,6 \pm 2,9$	$< 0,01$
ДПП-maj, см	$4,4 \pm 0,6$	$5,6 \pm 0,5$	$< 0,05$
ДПП-min, см	$3,6 \pm 0,6$	$4,6 \pm 0,5$	$< 0,05$
КСП ПП, см^2	$14,2 \pm 3,8$	$17,8 \pm 3,3$	$< 0,05$
Е/А ПЖ	$1,37 \pm 0,78$	$0,57 \pm 0,47$	$< 0,01$
Е'/А' ПЖ	$1,44 \pm 0,66$	$0,52 \pm 0,43$	$< 0,01$
Е/Е' ПЖ	$6,12 \pm 1,72$	$6,7 \pm 1,60$	$< 0,01$
ТАРСЕ, см	$2,3 \pm 0,4$	$2,4 \pm 0,5$	н/з
ФИП ПЖ, %	$43,0 \pm 9,5$	$42,1 \pm 9,3$	н/з
S' ПЖ, см/с	$16,5 \pm 2,6$	$14,5 \pm 2,8$	$< 0,05$
Индекс Тея	$0,40 \pm 0,12$	$0,55 \pm 0,24$	$< 0,05$

Примечание (здесь и далее в таблицах): ИМТ – индекс массы тела, SpO_2 – сатурация крови кислородом, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЛП – левое предсердие, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка, УО – ударный объем, СВ – сердечный выброс, ЧСС – частота сердечных сокращений, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ТГД – транстрикуспидальный градиент давления, ЛАД – давление в легочной артерии, ОЛС – общее легочное сосудистое сопротивление, ВУ ЛА – время ускорения потока в легочной артерии, ДПЖ1 – срединный диаметр правого желудочка, ДПЖ2 – базальный диаметр правого желудочка, ДПЖ3 – продольный диаметр правого желудочка, ПС ПЖ – толщина передней стенки правого желудочка, КДП ПЖ – конечно-диастолическая площадь правого желудочка, КСП ПЖ – конечно-систолическая площадь правого желудочка, ДПП-maj – большой диаметр правого предсердия, ДПП-min – малый диаметр правого предсердия, КСП ПП – конечно-систолическая площадь правого предсердия, ТАРСЕ – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана, ФИП ПЖ – фракция изменения площади правого желудочка, S' ПЖ – систолическая скорость миокарда в латеральной зоне фиброзного кольца трикуспидального клапана, Е/А ПЖ – соотношение максимальных скоростей транстрикуспидальных потоков Е и А, Е'/А' ПЖ – соотношение максимальных скоростей раннего и позднего диастолического движения атриовентрикулярного кольца трикуспидального клапана, Е/Е' ПЖ – соотношение максимальной скорости потока крови в фазу раннего наполнения Е ПЖ к максимальной

скорости раннего диастолического движения атриовентрикулярного кольца трикуспидального клапана E', н/з – статистически незначимые различия.

Проведенный анализ показал, что горцы с высокогорной легочной гипертонией были несколько старше и имели более высокий ИМТ по сравнению со здоровыми горцами. У горцев с высокогорной легочной гипертонией сатурация крови кислородом SpO₂ была достоверно ниже, чем у здоровых горцев. Кроме того, систолическое и диастолическое артериальное давление было несколько выше у горцев с высокогорной легочной гипертонией. Эхокардиографические параметры, характеризующие структуру и функцию левого желудочка сердца, такие как конечно-диастолический размер левого желудочка, конечно-систолический размер левого желудочка, фракция выброса левого желудочка, сердечный выброс, не различались между обеими группами горцев.

Эхокардиографические параметры легочной гемодинамики, такие как ТГД, систолическое ЛАД, время ускорения потока в легочной артерии и общее легочное сосудистое сопротивление свидетельствовали о наличии более высокого давления в легочной артерии у горцев с высокогорной легочной гипертонией. Линейные параметры, такие как базальный ($4,1 \pm 0,6$ см против $3,8 \pm 0,5$ см), срединный ($3,3 \pm 0,4$ см против $3,0 \pm 0,4$ см) и продольный диаметры ($7,2 \pm 0,6$ см против $6,8 \pm 0,5$ см), конечно-диастолическая ($20,5 \pm 3,9$ см² против $16,8 \pm 3,7$ см²) и конечно-систолическая ($11,6 \pm 2,9$ см² против $9,5 \pm 2,4$ см²) площадь правого желудочка, малый ($4,6 \pm 0,5$ см против $3,6 \pm 0,6$ см) и большой ($5,6 \pm 0,5$ см против $4,4 \pm 0,6$ см) диаметры правого предсердия и конечно-систолическая площадь правого предсердия ($17,8 \pm 3,3$ см² против $14,2 \pm 3,8$ см²) были достоверно выше у горцев с высокогорной легочной гипертонией и свидетельствовали о дилатации правых отделов сердца, указывающей на ремоделирование правых отделов сердца. Толщина передней стенки правого желудочка сердца у горцев с высокогорной легочной гипертонией также превышала таковую у здоровых горцев, что указывало на наличие у них ГПЖ ($0,43 \pm 0,06$ см против $0,37 \pm 0,05$ см).

Традиционные показатели систолической функции правого желудочка сердца, такие как фракция изменения площади правого желудочка и систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца TAPSE, не отличались между обеими группами, что указывало на отсутствие нарушений систолической функции правого желудочка сердца у горцев с высокогорной легочной гипертонией. В то же время традиционный показатель диастолической функции правого желудочка сердца E/A ПЖ ($0,57 \pm 0,47$ против $1,37 \pm 0,78$) и определенные с помощью высокочувствительной тканевой доплер эхокардиографии показатели, такие как систолическая скорость трикуспидального кольца S' ($14,5 \pm 2,8$ см/с против $16,5 \pm 2,6$ см), диастолическая функция E'/A' ПЖ ($0,52 \pm 0,43$ против $1,44 \pm 0,66$) и индекс Тея ($0,55 \pm 0,24$ против $0,40 \pm 0,12$) свидетельствовали о значительном нарушении диастолической функции и латентной систолической дисфункции

правого желудочка сердца у горцев с высокогорной легочной гипертензией в сравнении со здоровыми горцами.

Таким образом, у горцев с высокогорной легочной гипертензией наблюдались повышенное ЛАД, выраженное ремоделирование правых отделов сердца и нарушение диастолической и глобальной функции правого желудочка при сохраненной систолической функции правого желудочка сердца. Применение высокочувствительной тканевой доплер эхокардиографии позволяет выявить также наличие у них латентной систолической дисфункции правого желудочка сердца, которая в последующем может прогрессировать в явное нарушение систолической функции правого желудочка сердца. Нами был описан случай высокогорной легочной гипертензии у горца со значительным повышением ЛАД, значительной гипертрофией и дилатацией правых отделов сердца и выраженным нарушением как систолической, так и диастолической функций правого желудочка сердца. Данный факт подчеркивает важность использования у пациентов с высокогорной легочной гипертензией современных высокочувствительных методов визуализации, таких как тканевая эхокардиография для раннего выявления скрытых функциональных изменений правого желудочка сердца.

Содержание перспективных биомаркеров высокогорной легочной гипертензии у горцев. Мы обнаружили более высокие уровни циркулирующего эндотелина-1 в плазме крови у горцев с высокогорной легочной гипертензией по сравнению со здоровыми горцами ($7,1 \pm 2,4$ пкг/мл против $4,7 \pm 1,7$ пкг/мл) (рисунок 12).

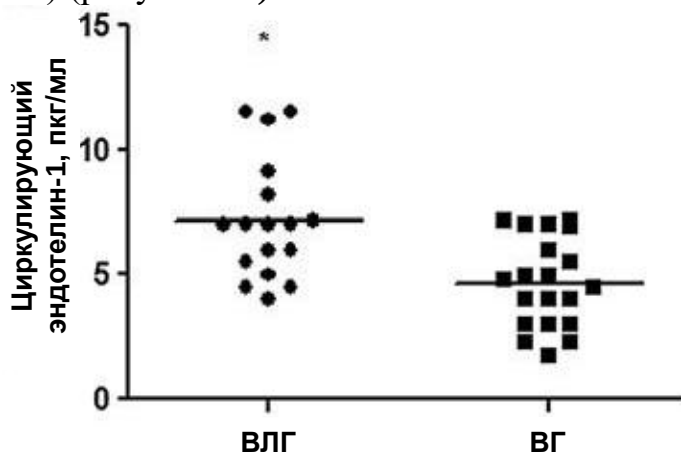


Рисунок 12 – Уровни циркулирующего эндотелина-1 у здоровых горцев и горцев с высокогорной легочной гипертензией.

В качестве новых биомаркеров мы определили с помощью ИФА в плазме крови горцев и жителей низкогорья уровни циркулирующих маркеров апоптоза, таких как ApoC1, TRAIL and FasL, а также МНУП. Горцы были разделены на 2 группы в зависимости от уровня ТГД: здоровые горцы и горцы с легочной гипертензией.

Уровни циркулирующего ApoC1 (аполипопротеин C1) были повышены в обеих группах горцев, однако статистически достоверные различия с

такowymi у жителей низкогогорья наблюдались лишь у здоровых горцев (рисунок 13).

В то же время уровни циркулирующего TRAIL (Tumor necrosis factor (TNF)-related apoptosis-inducing ligand – лиганд, вызывающий апоптоз и относящийся к цитокинам из семейства факторов некроза опухоли) достоверно не различались между группами горцев и жителей низкогогорья (рисунок 13).

У горцев наблюдалось некоторое снижение уровней циркулирующего FasL (Fas ligand, Fas-лиганд – трансмембранный протеин, который связывается с протеином Fas, членом суперсемейства рецепторов фактора некроза опухолей 6) по сравнению с таковыми у жителей низкогогорья, однако статистически достоверное снижение отмечалось лишь у горцев с легочной гипертензией (рисунок 13).

Существенных различий в уровнях циркулирующего МНУП, важного биомаркера, широко используемого при легочной гипертензии, между группами горцев и жителей низкогогорья мы не обнаружили (рисунок 13).

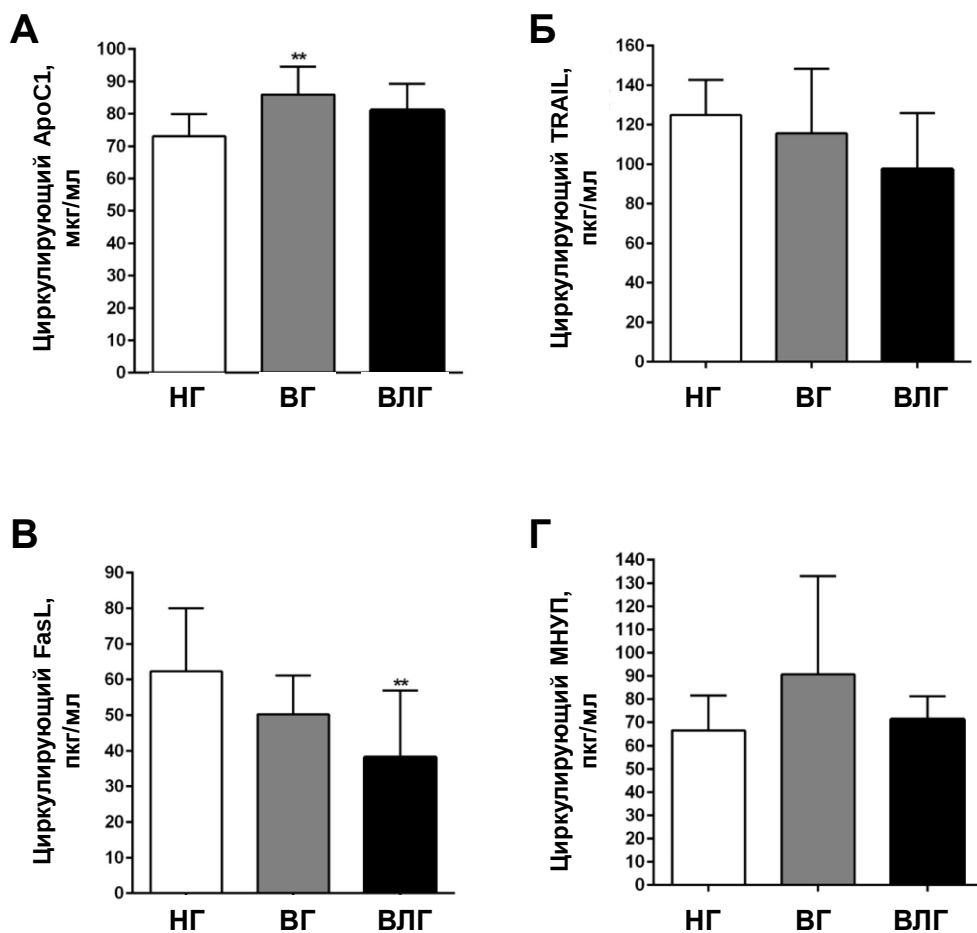


Рисунок 13 – Уровни циркулирующих маркеров апоптоза у жителей низкогогорья, здоровых горцев и горцев с высокогорной легочной гипертензией

При исследовании корреляционной зависимости было выявлено наличие значительной отрицательной корреляции между уровнями циркулирующего FasL и значениями ТГД у жителей низкогогорья и высокогорья (рисунок 14).

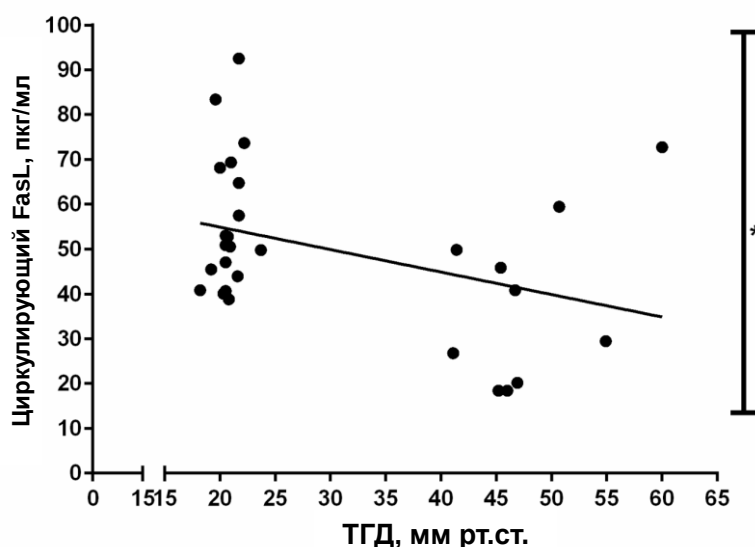


Рисунок 14 – Корреляция между уровнем циркулирующего маркера апоптоза FasL и транстрикуспидальным градиентом давления (ТГД) у жителей низкогогорья и горцев

Таким образом, мы впервые установили наличие снижения уровней циркулирующего маркера апоптоза FasL у горцев и его связь с легочной гипертонией. Более того, наши данные позволяют предположить, что маркер апоптоза FasL может служить потенциальным биомаркером высокогорной легочной гипертонии.

Микрочастицы представляют собой фрагменты клеточных мембран, высвобождаемые в кровоток у здоровых людей в ходе различных клеточных процессов. Уровни циркулирующих CD62E-положительных микрочастиц были сопоставимы между группами, за исключением того, что наблюдалось значительное увеличение количества этих микрочастиц у жителей низкогогорья в холодное время года по сравнению с теплым временем года (рисунок 15А). Количество CD3-положительных микрочастиц достоверно не различалось между группами (рисунок 15Б). Однако количество CD68-положительных микрочастиц было значительно повышено у горцев с высокогорной легочной гипертонией в холодное время года (рисунок 15В). Таким образом, мы обнаружили дифференцированное повышение количества циркулирующих микрочастиц у жителей низкогогорья и горцев с высокогорной легочной гипертонией в холодное время года, что подчеркивает важность микрочастиц в качестве биомаркеров при высокогорной легочной гипертонии.

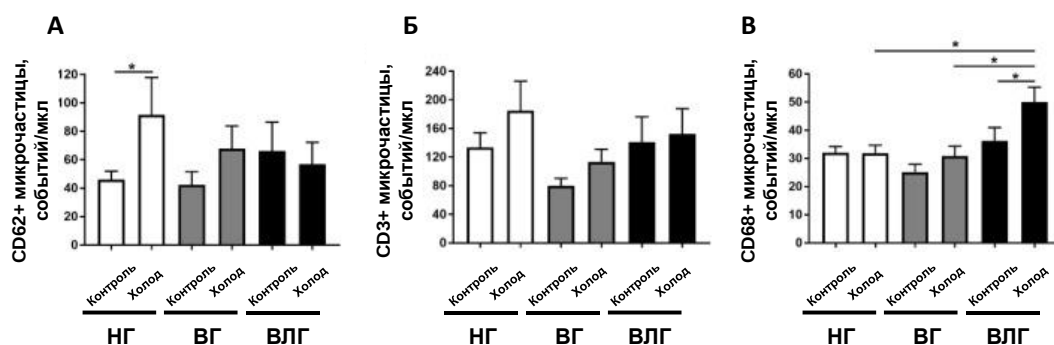


Рисунок 15 – Влияние высокогорья и холода на уровни циркулирующих микрочастиц, происходящих из клеток различного типа, у жителей низкогорья и горцев

А-В, характеристики и количественная оценка различных микрочастиц, происходящих из эндотелиальных клеток (CD62E) и воспалительных клеток (Т-клетки (CD3) и макрофаги (CD68)), полученные с помощью проточной цитометрии. Результаты представлены как среднее значение $\pm$ стандартная ошибка средней. * $p < 0,05$.

Уровни ангиопэтин-подобного белка 4 (Angptl4) в плазме крови были значительно выше у горцев с высокогорной легочной гипертензией, чем у здоровых жителей равнин и здоровых горцев (рисунок 16). Однако не было достоверной разницы в уровнях циркулирующего Angptl4 между здоровыми жителями гор и здоровыми жителями равнин (рисунок 16). Эти данные позволяют предположить, что Angptl4 может играть существенную роль в развитии высокогорной легочной гипертензии и может служить в качестве потенциального биомаркера.

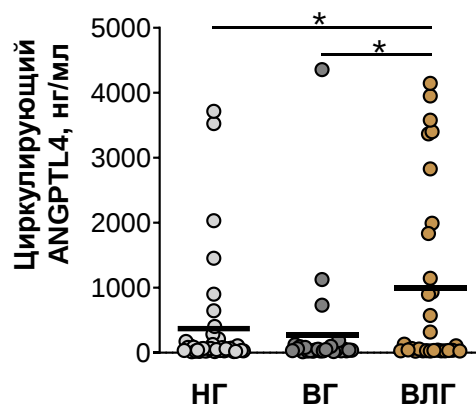


Рисунок 16 – Уровни ангиопэтин-подобного белка 4 (Angptl4) в плазме крови у здоровых жителей (НГ) равнин, здоровых горцев (ВГ) и у горцев с высокогорной легочной гипертензией (ВЛГ)

Данные представлены в виде индивидуальных значений вместе со средним значением группы. * $P < 0,05$.

Мы не выявили достоверных различий в уровнях циркулирующего остеопонтина между здоровыми жителями высокогорья и горцами с высокогорной легочной гипертензией (рисунок 17). Примечательно, что уровни остеопонтина в плазме крови здоровых горцев были значительно ниже, чем у здоровых жителей равнин (рисунок 17).

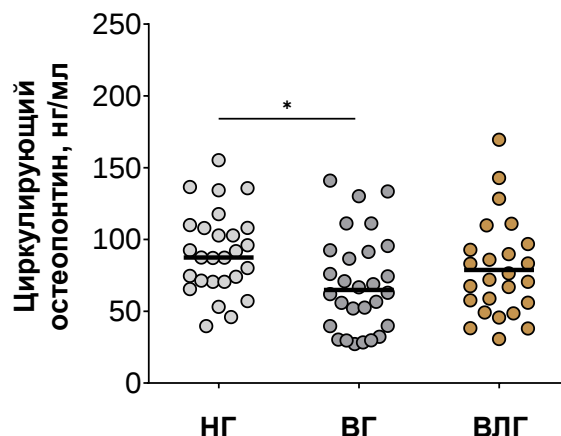


Рисунок 17 – Уровни остеопонтина в плазме крови у здоровых жителей низкогогорья (НГ), здоровых горцев (ВГ) и у горцев с высокогорной легочной гипертензией (ВЛГ)

Данные представлены в виде индивидуальных значений вместе со средним значением группы. * $P < 0,05$.

Таким образом, не все биомаркеры легочной артериальной гипертензии применимы при высокогорной легочной гипертензии. В то же время некоторые биомаркеры могут быть специфичными для высокогорной легочной гипертензии.

Распространенность нарушений дыхания во время сна в популяции горцев. Вероятность наличия нарушений дыхания во время сна оценивалась с помощью Берлинского опросника. Согласно данным Берлинского опросника в нашем исследовании на основании опроса 494 жителей высокогорья у 91 горца (18%) была определена высокая вероятность СОАС, в то время как среди 541 жителя низкогогорья высокая вероятность СОАС была выявлена у 119 человек (22%).

Для оценки степени тяжести дневной сонливости использовался Эпвортовский опросник. Количество баллов >10 обычно свидетельствует о наличии дневной сонливости. Согласно данным Эпвортовского опросника у 26 человек (5%) была выявлена легкая дневная сонливость, у 38 человек (8%) – умеренная дневная сонливость, тогда как тяжелая дневная сонливость была выявлена у 61 (12%) обследованных горцев. Среди жителей низкогогорья у 22 человек (4%) была выявлена легкая дневная сонливость, у 29 человек (5%) – умеренная дневная сонливость, тогда как тяжелая дневная сонливость была выявлена у 50 (9%) людей. Высокая распространенность дневной сонливости среди жителей высокогорья подчеркивает важность и актуальность проблемы нарушений дыхания во время сна в этой популяции.

Структура сна и паттерны дыхания во время сна у здоровых горцев. С целью изучения структуры сна мы провели полисомнографию у 33 здоровых жителей низкогогорья и у 31 здорового горца, отобранных по результатам популяционного скринингового исследования и у которых отсутствовали нарушения дыхания во время сна согласно данным Берлинского и Эпвортовского опросников. Для подтверждения отсутствия нарушений дыхания во время сна и дальнейшего анализа структуры сна и

паттернов дыхания во время сна обследуемым было проведено полное полисомнографическое обследование. Результаты полисомнографии представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Сравнительная характеристика структуры сна и паттернов дыхания во время сна у здоровых жителей низкогорья и у здоровых горцев.

Параметры	Здоровые жители низкогорья	Здоровые жители высокогорья	Р
Обследуемые, n	33	31	
Возраст, лет	56,4 ± 11,5	55,1 ± 10,7	н/з
Пол, мужчина %	70	71	н/з
ИМТ	27,9 ± 3,1	27,7 ± 3,3	н/з
Общее время записи, мин	440,2 ± 70,2	440,8 ± 70,9	н/з
Общее время сна (ОВС), мин	394,4 ± 80,1	395,4 ± 81,2	н/з
Эффективность сна, %	85,7 ± 14,3	84,4 ± 15,6	н/з
Индекс пробуждения, количество/ч	10,1 ± 6,8	9,9 ± 6,4	н/з
Длительность засыпания, мин	18,8 ± 6,4	19,5 ± 6,1	н/з
NREM стадия сна 1+2, % ОВС	56,0 ± 7,7	56,1 ± 8,4	н/з
NREM стадия сна, 3+4 % ОВС	23,8 ± 5,7	24,8 ± 5,6	н/з
REM стадия сна, % ОВС	20,2 ± 4,5	19,1 ± 4,6	н/з
ЧСС, уд./мин	69,5±10,5	68,4 ± 11,5	н/з
ИАГ, количество/ч	5,5 ± 1,3	6,4 ± 1,6	н/з
Индекс обструктивного апноэ, количество/ч	4,0 ± 1,6	5,6 ± 4,4	н/з
Индекс центрального апноэ, количество/ч	0,5 ± 1,2	1,8 ± 0,8	н/з
Средняя продолжительность апноэ, с	7,7 ± 1,7	8,4 ± 2,0	н/з
Исходная сатурация SpO ₂ , %	94,7 ± 1,3	91,8 ± 1,8	< 0,01
Средняя сатурация SpO ₂ во время сна, %	94,5 ± 1,5	90,2 ± 1,8	< 0,01
Минимальная сатурация SpO ₂ во время сна, %	92,3 ± 1,5	89,5 ± 1,4	< 0,05
Длительность SpO ₂ < 90% во время сна, %	0 (0-0)	25,4 ± 13,4	< 0,01

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ, SpO₂ – сатурация крови кислородом, ЧСС – частота сердечных сокращений, н/з – статистически незначимые различия.

Группы обследуемых не различались между собой по возрасту, соотношению мужчин и женщин и индексу массы тела. Между группами не было различий в общей продолжительности и эффективности сна. Структура сна у здоровых горцев не отличалась от таковой у жителей равнин. Также не

было выявлено различий между здоровыми горцами и жителями низкогорья средней продолжительности и по количеству эпизодов апноэ, как обструктивного, так и центрального генеза.

У здоровых горцев отмечались более низкие значения исходной сатурации крови кислородом во время бодрствования, чем у жителей низкогорья, что может быть обусловлено более низкими атмосферным давлением и парциальным напряжением кислорода крови на высокогорье. Во время сна значения средней и минимальной сатурации крови кислородом, а также длительность $SpO_2 < 90\%$ у жителей высокогорья были ниже таковых у жителей низкогорья.

На основании полученных данных мы полагаем, что структура сна у здоровых горцев-кыргызов под воздействием высокогорной гипоксии не претерпевает существенных изменений.

Структура сна и паттерны дыхания во время сна у горцев с СОАС. Для оценки структуры сна и паттернов дыхания нами был обследован 61 житель высокогорья с СОАС, отобранный согласно данным Берлинского опросника. Для анализа структуры сна и паттернов дыхания во время сна обследуемым было проведено полное полисомнографическое обследование. В качестве контрольной группы служил 31 здоровый житель высокогорья, у которых отсутствовали нарушения дыхания во время сна согласно результатам полисомнографического обследования. Сравнительная характеристика структуры сна у здоровых жителей высокогорья и у горцев с СОАС представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Сравнительная характеристика структуры сна у здоровых жителей высокогорья и у горцев с СОАС.

Параметры	Здоровые жители высокогорья	Жители высокогорья с СОАС	P
Обследуемые, n	31	61	
Возраст, лет	55,1 ± 10,7	43,4 ± 9,5	н/з
Пол, мужчина %	71	69	н/з
ИМТ	27,7 ± 3,3	28,1 ± 2,3	н/з
Общее время записи, мин	440,8 ± 70,9	430,1 ± 79,9	н/з
Общее время сна (ОВС), мин	395,4 ± 81,2	400,4 ± 77,4	н/з
Эффективность сна, %	84,4 ± 15,6	85,2 ± 14,8	н/з
Индекс пробуждения, количество/ч	9,9 ± 6,4	14,5 ± 5,2	< 0,05
Длительность засыпания, мин	19,5 ± 6,1	17,1 ± 6,1	н/з
NREM стадия сна 1+2, % ОВС	56,1 ± 8,4	65,2 ± 7,4	< 0,01
NREM стадия сна, 3+4 % ОВС	24,8 ± 5,6	18,6 ± 10,2	< 0,05
REM стадия сна, % ОВС	19,1 ± 4,6	16,2 ± 5,3	н/з
ЧСС, уд./мин	68 ± 11,5	70 ± 12,7	н/з
ИАГ, количество/ч	6,4 ± 1,3	26,8 ± 14,5	< 0,01

Продолжение таблицы 3.

Индекс обструктивного апноэ, количество/ч	5,6 ± 1,6	18,2 ± 12,7	< 0,01
Индекс центрального апноэ, количество/ч	1,8 ± 0,8	5,2 ± 0,6	< 0,01
Средняя продолжительность апноэ, с	8,4 ± 2,0	22,5 ± 11,5	< 0,01
Исходная сатурация SpO ₂ , %	91,8 ± 1,8	87,1 ± 4,2	< 0,01
Средняя сатурация SpO ₂ во время сна, %	90,2 ± 1,8	88,5 ± 3,5	< 0,01
Минимальная сатурация SpO ₂ во время сна, %	89,5 ± 1,4	79,7 ± 8,5	< 0,01
Длительность SpO ₂ < 90% во время сна, %	25,4 ± 13,4	68,4 ± 12,7	< 0,01

Группы обследуемых не различались между собой по возрасту, соотношению мужчин и женщин и индексу массы тела. Между группами не было различий в общей продолжительности и эффективности сна. Структура сна у горцев с СОАС заметно отличалась от таковой у здоровых жителей высокогорья. У горцев с СОАС в общем времени сна преобладали NREM стадии сна 1+2, что свидетельствовало о более поверхностном сне. Кроме того, у них чаще наблюдались пробуждения. У горцев с СОАС отмечались частые и продолжительные эпизоды апноэ и гипопноэ, значительную часть которых у них составляли обструктивные, хотя также наблюдались и эпизоды центрального апноэ сна. У горцев с СОАС показатели исходной сатурации крови кислородом были значительно ниже таковых у здоровых жителей высокогорья, а во время сна происходило дальнейшее снижение средней и минимальной сатурации крови кислородом, так что значения сатурации крови кислородом крови значительную часть времени не превышали 90%. Полученные данные свидетельствуют о существенном нарушении структуры сна у горцев с СОАС со значительными обструктивными нарушениями дыхания во время сна, приводящими к усилению гипоксемии.

Влияние нарушений дыхания во время сна на параметры легочной гемодинамики и структурно-функциональное состояние правых отделов сердца у горцев с СОАС.

С целью изучения влияния нарушений дыхания во время сна на параметры легочной гемодинамики и структурно-функциональное состояние правых отделов сердца у постоянных жителей высокогорья с обструктивными нарушениями дыхания во время сна мы провели сравнительное исследование эхокардиографических параметров между здоровыми жителями высокогорья и горцами с СОАС. Данные эхокардиографического исследования представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Сравнительная характеристика легочной гемодинамики и структурно-функционального состояния правого желудочка сердца у здоровых горцев и у горцев с СОАС.

Параметры	Здоровые горцы	Горцы с СОАС	Р
Обследуемые, n	42	61	
САД, мм рт.ст.	109,9 ± 10,6	132,7 ± 22,9	< 0,01
ДАД, мм рт.ст.	76,6 ± 6,1	84,8 ± 11,5	< 0,01
ЛП, см	3,2 ± 0,5	3,5 ± 0,8	н/з
КДР ЛЖ, см	4,7 ± 0,6	4,8 ± 0,5	н/з
КСР ЛЖ, см	2,9 ± 0,4	3,0 ± 0,5	н/з
УО, мл	72,9 ± 15,8	74,5 ± 12,3	н/з
СВ, л/мин	6,4 ± 1,1	6,2 ± 1,2	н/з
ЧСС, уд./мин	75,7 ± 13,0	84,5 ± 13,4	< 0,01
ФВ ЛЖ, %	68,0 ± 5,9	66,7 ± 4,9	н/з
ТГД, мм рт.ст.	25,5 ± 3,0	44,6 ± 4,5	< 0,001
Сис.ЛАД, мм рт.ст.	30,5 ± 2,8	49,6 ± 5,4	< 0,001
ОЛС, дин·с·см ⁻⁵	160,2 ± 2,6	297,6 ± 4,7	< 0,001
ВУ ЛА, мс	120,8 ± 14,5	105,2 ± 14,8	< 0,001
ДПЖ1, см	3,8 ± 0,5	4,1 ± 0,6	< 0,01
ДПЖ2, см	3,0 ± 0,4	3,5 ± 0,5	< 0,05
ДПЖ3, см	6,8 ± 0,5	7,0 ± 0,6	< 0,05
ПС ПЖ, см	0,37 ± 0,05	0,44 ± 0,05	< 0,05
КДП ПЖ, см ²	16,8 ± 3,7	19,3 ± 3,3	< 0,05
КСП ПЖ, см ²	9,5 ± 2,4	10,7 ± 2,8	< 0,05
ДПП-max, см	4,4 ± 0,6	5,1 ± 0,4	< 0,05
ДПП-min, см	3,6 ± 0,6	4,7 ± 0,4	< 0,05
КСП ПП, см ²	14,2 ± 3,8	17,1 ± 3,2	< 0,05
Е/А ПЖ	1,32 ± 0,68	0,58 ± 0,52	< 0,01
Е'/А' ПЖ	1,39 ± 0,52	0,55 ± 0,41	< 0,01
Е/Е' ПЖ	6,30 ± 1,65	6,90 ± 1,80	< 0,05
ТАРСЕ, см	2,3 ± 0,4	2,2 ± 0,4	н/з
ФИП ПЖ, %	43,0 ± 9,5	42,7 ± 9,2	н/з
S' ПЖ, см/с	17,5 ± 2,6	14,1 ± 2,7	< 0,01
Индекс Тея	0,40 ± 0,12	0,51 ± 0,12	< 0,01

У горцев с СОАС значения систолического артериального давления превышали таковые у здоровых горцев. Различий в размерах и параметрах систолической функции левого желудочка сердца между группами горцев не было выявлено. Значения сердечного выброса также не различались между группами. Согласно нашим данным у горцев с СОАС значения ТГД и соответственно систолического ЛАД и ОЛС достоверно превышали таковые у здоровых горцев. При этом у горцев с СОАС линейные размеры и площади камер и толщина стенки правого желудочка сердца также превышали

таковые у здоровых горцев. У горцев с СОАС также отмечалось увеличение размеров правого предсердия по сравнению со здоровыми горцами.

Традиционные показатели систолической функции правого желудочка сердца, такие как фракция изменения площади правого желудочка и систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца TAPSE, достоверно не различались между группами горцев. Однако у горцев с СОАС конвенционный показатель диастолической функции правого желудочка сердца E/A ПЖ и определенные с помощью тканевой доплер эхокардиографии показатели, такие как систолическая скорость трикуспидального кольца S', диастолическая функция E'/A' и индекс Тея, достоверно отличались от таковых у здоровых горцев. Все эти данные свидетельствуют о наличии не только структурных изменений, но и о нарушении диастолической и глобальной систолической функции правого желудочков сердца у горцев с СОАС.

Структура сна и паттерны дыхания у пациентов с СОАС, проживающих на различных высотах. Для изучения влияния высокогорья на структуру сна и паттерны дыхания у пациентов с нарушениями дыхания во время сна нами было проведено сравнительное исследование полисомнографических параметров у пациентов с СОАС, проживающих на различных высотах. При этом в обе группы включались пациенты с сопоставимыми факторами риска (таблица 5).

Таблица 5 – Сравнительная характеристика структуры сна и паттернов дыхания у пациентов с СОАС, проживающих на низкогорье и высокогорье.

Параметры	Жители низкогорья с СОАС	Жители высокогорья с СОАС	P
Обследуемые, n	33	33	н/з
Возраст, лет	44,8 ± 8,4	44,5 ± 8,5	н/з
ИМТ, кг/м ²	27,8 ± 2,2	27,6 ± 2,3	н/з
Пол, мужчины, %	63	63	н/з
Окружность шеи, см	38,5 ± 1,7	38,8 ± 1,8	н/з
Объем талии, см	90,4 ± 6,6	91,1 ± 6,9	н/з
Объем бедер, см	96,4 ± 6,3	96,8 ± 6,9	н/з
Общее время сна (ОВС), мин	425,5 ± 64,7	440,0 ± 65,5	н/з
Эффективность сна, %	85,4 ± 3,4	77,9 ± 4,4	< 0,05
Индекс пробуждения, количество/ч	31,0 ± 22,5	34,6 ± 22,1	< 0,05
Длительность засыпания, мин	21,2 ± 5,6	20,8 ± 5,4	н/з
NREM стадия сна 1+2, % ОВС	68,8 ± 6,7	71,6 ± 8,4	< 0,05
NREM стадия сна, 3+4, % ОВС	17,5 ± 10,4	14,9 ± 10,5	< 0,05
REM стадия сна, % ОВС	13,7 ± 5,8	13,5 ± 5,6	н/з
ЧСС, уд./мин	62 ± 9,7	78 ± 10,2	< 0,05

Продолжение таблицы 5.

ИАГ, количество/ч	30,4 ± 15,1	35,7 ± 15,2	< 0,01
Индекс обструктивного апноэ, количество/ч	28,4 ± 1,4	31,0 ± 2,2	< 0,05
Индекс центрального апноэ, количество/ч	2,0 ± 1,7	4,7 ± 1,3	< 0,05
Средняя продолжительность апноэ, с	36,6 ± 10,4	40,5 ± 11,8	< 0,05
Исходная сатурация SpO ₂ , %	94,7 ± 1,5	90,4 ± 2,6	< 0,01
Средняя сатурация SpO ₂ во время сна, %	84,7 ± 5,2	82,0 ± 5,4	< 0,01
Минимальная сатурация SpO ₂ во время сна, %	76,2 ± 11,4	70,7 ± 16,5	< 0,01
Длительность SpO ₂ < 90% во время сна, %	2,5 ± 9,8	98,4 ± 4,4	< 0,001

Группы обследуемых не различались между собой по возрасту, соотношению мужчин и женщин, индексу массы тела, окружности шеи, объему талии и бедер. Между группами не было различий в общей продолжительности сна. Нарушения сна были выявлены в обеих группах пациентов, однако у горцев с СОАС отмечались более выраженное снижение эффективности сна и более частые эпизоды пробуждений по сравнению с пациентами с СОАС, проживающими на низкогорье. В структуре сна у всех пациентов с СОАС наблюдалось некоторое увеличение доли поверхностного сна и снижение доли глубокого сна. Однако эти изменения носили более выраженный характер у горцев. По продолжительности REM стадии сна не было выявлено различий между пациентами, проживающими на разных высотах.

У пациентов с СОАС в обеих группах отмечались частые и продолжительные эпизоды апноэ и гипопноэ, значительную часть которых у них составляли обструктивные, хотя также чаще наблюдались и эпизоды центрального апноэ сна. Однако эти изменения были статистически достоверно более выражены у горцев. Средняя продолжительность эпизодов апноэ также была больше у горцев с СОАС, чем у пациентов с СОАС, проживающих на низкогорье. У горцев с СОАС показатели исходной сатурации крови кислородом во время бодрствования были значительно ниже, чем у пациентов с СОАС, проживающих на низкогорье. Во время сна происходило дальнейшее снижение значений средней и минимальной сатурации крови кислородом. У горцев с СОАС SpO₂ была < 90% практически на протяжении всего времени сна, в то время как у пациентов низкогорья с СОАС продолжительность SpO₂ < 90% составляла лишь около 2,5% от всего времени сна.

Полученные данные свидетельствуют о более выраженном нарушении структуры сна у горцев с СОАС со значительными обструктивными нарушениями дыхания во время сна, приводящими к усилению гипоксемии,

по сравнению с пациентами с СОАС сопоставимыми факторами риска, проживающими на низкогорье.

Легочная гемодинамика и структурно-функциональное состояние правых отделов сердца у пациентов с СОАС, проживающих на различных высотах. С целью изучения эффектов высокогорной гипоксии и нарушений дыхания во время сна на легочную гемодинамику и структурно-функциональное состояние правого желудочка сердца мы провели сравнительное исследование между горцами с СОАС и пациентами с СОАС, проживающими на низкогорье. Данные эхокардиографического исследования представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Сравнительный анализ легочной гемодинамики и структурно-функционального состояния правого желудочка сердца у пациентов с СОАС, проживающих на различных высотах.

Параметры	Жители низкогорья с СОАС	Жители высокогорья с СОАС	P
Обследуемые, n	33	33	н/з
ТГД, мм рт.ст.	30,8 ± 5,9	36,2 ± 6,7	< 0,05
Сис.ЛАД, мм рт.ст	35,8 ± 5,9	41,2 ± 6,7	< 0,05
ОЛС, дин·с·см ⁻⁵	179,3 ± 29,7	228,4 ± 26,4	< 0,05
ВУ ЛА, мс	98,2 ± 2,2	87,6 ± 2,45	н/з
СВ, л/мин	5,8 ± 1,3	6,0 ± 1,2	н/з
ДПЖ1, см	4,5 ± 0,73	4,7 ± 0,95	н/з
ДПЖ2, см	3,2 ± 0,45	3,31 ± 0,42	н/з
ДПЖ3, см	8,1 ± 0,68	7,96 ± 0,75	н/з
ПС ПЖ, см	0,4 ± 0,03	0,4 ± 0,02	н/з
КДП ПЖ, см	18,7 ± 3,7	19,1 ± 3,9	н/з
КСП ПЖ, см	9,9 ± 2,10	10,8 ± 2,7	н/з
ДПП-maj	4,9 ± 0,5	5,7 ± 0,82	< 0,05
ДПП-min	3,9 ± 0,4	4,7 ± 0,62	< 0,05
КСП ПП	14,7 ± 4,1	17,2 ± 4,5	< 0,05
Е/А ПЖ	0,70 ± 0,25	0,58 ± 0,27	< 0,05
Е'/А' ПЖ	0,7 ± 0,58	0,56 ± 0,47	< 0,05
Е/Е' ПЖ	5,4 ± 2,0	6,25 ± 2,82	< 0,05
ТАРСЕ, см	2,25 ± 0,23	2,31 ± 0,18	н/з
ФИП ПЖ, %	48,1 ± 2,4	48,8 ± 2,82	н/з
S' ПЖ, см/с	15,1 ± 2,53	13,9 ± 2,73	< 0,05
Индекс Тея	0,48 ± 0,13	0,55 ± 0,12	< 0,01

У горцев с СОАС значения ТГД и соответственно систолического ЛАД и ОЛС статистически достоверно превышали таковые у пациентов с СОАС, проживающих на низкогорье. При этом линейные размеры и площади

правого желудочка сердца и толщина стенки правого желудочка сердца достоверно не различались между группами, однако у горцев с СОАС наблюдались увеличение размеров правого предсердия. Традиционные показатели систолической функции правого желудочка сердца были в пределах нормальных значений и также не различались между группами пациентов с СОАС, проживающих на разных высотах. Диастолическая и глобальная систолическая функции правого желудочка сердца были нарушены в обеих группах пациентов, однако у горцев с СОАС эти изменения были более выраженные, чем у пациентов с СОАС, проживающих на низкогорье

Таким образом, для пациентов с СОАС, проживающих на высокогорье, при наличии сопоставимых факторов риска характерны более значительные нарушения легочной гемодинамики и более значительные изменения функционального состояния правого желудочка сердца по сравнению с пациентами с СОАС, проживающими на низкогорье.

Анализ вероятных предикторов СОАС у горцев. Для выявления возможных предикторов СОАС у горцев мы использовали логистический анализ. Анализ показателей с помощью простого логистического анализа на первом этапе выявил, что предикторами СОАС у горцев были мужской пол, старший возраст, увеличение окружности шеи и ИМТ, нарушения сна согласно данным Берлинского опросника, артериальная гипертензия и длительное проживание на высокогорье (таблица 7).

Таблица 7 – Простой логистический регрессионный анализ предикторов СОАС у горцев.

Показатель	ОШ	95% ДИ	р
Пол	3,78	3,1-4,89	0,002
Возраст	1,12	1,06-1,19	<0,001
ИМТ, кг/м ²	1,05	1,03-1,10	0,002
Окружность шеи, см	1,11	1,06-1,18	<0,001
Индекс Тейя	0,97	0,88-1,15	0,122
Курение	1,23	0,94-1,89	0,093
Артериальная гипертензия	2,03	1,56-3,08	<0,001
Легочная гипертензия	1,32	0,77-2,17	0,164
Берлинский опросник	1,93	1,19-2,72	0,003
Проживание на ВГ (больше 5 лет)	2,11	1,57-2,88	<0,001

Все показатели со значением $\alpha < 0,10$ отбирались для дальнейшего, множественного логистического анализа с целью определения окончательных независимых предикторов. Использовался вариант множественного логистического анализа с пошаговым исключением независимых показателей. Предикторы считались независимыми и статистически значимыми при уровне $\alpha < 0,05$ и далее включались в окончательную прогностическую модель (таблица 8).

Таблица 8 – Множественный логистический регрессионный анализ предикторов СОАС у горцев.

Показатель	ОШ	95% ДИ	р
Пол	3,52	2,78-4,67	0,003
Возраст	1,09	1,03-1,16	<0,001
Окружность шеи, см	1,13	1,07-1,23	<0,001
Берлинский опросник	2,33	1,15-4,82	<0,001
Проживание на ВГ (больше 5 лет)	1,55	1,13-2,35	0,011

Таким образом, дальнейший анализ показателей с помощью множественного логистического анализа выявил, что предикторами СОАС у горцев были мужской пол, старший возраст, увеличение окружности шеи, нарушения сна согласно данным Берлинского опросника и длительное проживание на высокогорье.

Кратковременные эффекты СИПАП-терапии в течение 1 недели у горцев со среднетяжелой и тяжелой формами СОАС. Повторная полисомнография, проведенная через 1 неделю после применения СИПАП-терапии показала значительное снижение систолического и диастолического артериального давления, частоты сердечных сокращений, а также улучшение качества жизни и переносимости физических нагрузок (таблица 9).

Таблица 9 – Эффекты кратковременной СИПАП-терапии на центральную гемодинамику, качество жизни, толерантность к физическим нагрузкам и нарушения дыхания во время сна у горцев со средне-тяжелой и тяжелой формой СОАС.

Параметр	Исходно	После СИПАП	Р
САД, мм рт.ст.	138,3 ± 6,8	125,4 ± 5,5	< 0,05
ДАД, мм рт.ст.	77,7 ± 4,5	72, 7 ± 3,2	< 0,05
ЧСС, уд. в мин.	79,8 ± 8,5	70,5 ± 4,4	< 0,05
SF-36	42 ± 4,5	48 ± 5,3	< 0,01
6МТХ, м	330,4 ± 15,4	370,7 ± 14,7	< 0,01
ИАГ, событий/ч	29,4 ± 5,3	3,2 ± 1,4	< 0,01
Индекс десатурации, событий/ч	40,6 ± 4,2	5,4 ± 3,4	< 0,01
Длительность снижения сатурации < 90%, мин	60,7 ± 4,2	10,2 ± 2,5	< 0,05
Средняя ночная SpO ₂ , %	88,1 ± 3,3	91,4 ± 1,3	< 0,05
Минимальная ночная SpO ₂ , %	76,4 ± 7,2	88,3 ± 1,4	< 0,01

Кратковременная СИПАП-терапия привела к достоверному уменьшению количества эпизодов апноэ и гипопноэ во время сна, что сопровождалось значительным снижением количества эпизодов десатурации во время сна, снижению общей продолжительности эпизодов десатурации < 90%, а также увеличением средней и минимальной сатурации крови в ночное

время. Данные результаты свидетельствуют о существенном потенциале данного метода лечения у горцев с СОАС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, мы провели в течение нескольких лет ряд экспедиций в высокогорные районы Кыргызстана и провели скрининговые исследования с охватом значительного количества горцев. Мы также провели аналогичные скрининговые исследования среди жителей сел, расположенных на низкогорье. Полученные данные позволили нам сравнить различные параметры две популяции кыргызов, проживающих на различных высотах. Скрининговые исследования среди жителей низкогорья позволили нам также определить группы здоровых жителей, а также пациентов с СОАС и использовать их в качестве групп сравнения с горцами.

Помимо клинического обследования мы провели ряд инструментальных методов исследований, позволивших нам более детально охарактеризовать фенотип горца-кыргыза. Мы показали, что легочная гипертензия в общей популяции горцев встречается в 8,1% случаев. Мы впервые продемонстрировали, что у горцев встречаются практически все другие клинические формы легочной гипертензии. При этом высокогорная легочная гипертензия, связанная с высотной гипоксией, наблюдается у двух третей (2/3) из них, одна треть представлена другими клиническими формами легочной гипертензии. Это означает, что у горцев может развиваться не только высокогорная легочная гипертензия, но также и все другие вторичные формы легочных гипертензий, ассоциированных с другими заболеваниями, такими как ХОБЛ, КБС, ХРБС, ХТЭЛГ. Это также подразумевает, что при диагностике легочной гипертензии у горцев необходим комплексный подход с целью исключения других причин повышения давления в легочной артерии.

Мы показали, что различные факторы оказывают модулирующее действие на уровни ЛАД и степень легочной гипертензии у горцев: а) низкие значения оксида азота в выдыхаемом воздухе ассоциируются с более высокими значениями ЛАД; б) как острое, так и хроническое воздействие холода вызывает повышение ЛАД.

У горцев с высокогорной легочной гипертензией наблюдается умеренное увеличение размеров правого желудочка с сохраненной его систолической функцией в сравнении со здоровыми горцами. Применение высокочувствительной тканевой эхокардиографии позволяет выявить наличие у них значительного нарушения диастолической функции и латентной систолической дисфункции правого желудочка сердца, что подчеркивает важность использования у пациентов с высокогорной легочной

гипертонией современных высокочувствительных методов визуализации для раннего выявления скрытых функциональных изменений правого желудочка сердца;

Разработка специфичных для высокогорной легочной гипертензии биомаркеров может оказать существенное влияние на улучшение диагностики и терапии данного заболевания. Мы показали, что уровни некоторых циркулирующих биоактивных молекул, таких как фактор апоптоза FasL и ангиогенный фактор Angptl4, могут служить потенциальными специфическими биомаркерами высокогорной легочной гипертензии. Кроме того, у горцев с высокогорной легочной гипертензией в холодное время года повышается количество циркулирующих CD68-положительных микрочастиц, являющихся маркерами воспалительных клеток;

Помимо вышеперечисленных факторов нарушения дыхания во время сна могут оказывать неблагоприятные эффекты на легочную гемодинамику у горцев. Поэтому раннее выявление и коррекция нарушений дыхания во время сна будет способствовать уменьшению воздействия неблагоприятных факторов и прогрессирования легочной гипертензии.

Паттерны дыхания и структура сна у здоровых горцев не отличаются от таковых у жителей равнин и вероятность нарушений дыхания во время сна у горцев сопоставима с таковой у жителей низкогорья, несмотря на меньшую встречаемость факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и СОАС у горцев;

У горцев с СОАС имеются статистически достоверное повышение систолического ЛАД, структурные изменения и нарушение диастолической и глобальной функции правого желудочков сердца; причем у горцев со средне-тяжелой и тяжелой формами СОАС имеется более выраженное нарушение диастолической и глобальной систолической функции правого желудочка сердца в сравнении с пациентами с СОАС с сопоставимыми факторами риска, проживающими на низкогорье.

СИПАП-терапия в течение одной недели положительно влияет на паттерны дыхания во время сна у горцев с СОАС за счет уменьшения количества эпизодов апноэ и гипопноэ, уменьшения ночной десатурации крови кислородом. Следует ожидать, что СИПАП-терапия в течение длительного времени может оказывать благоприятное действие на легочную гемодинамику и структурно-функциональное состояние правого желудочка сердца у горцев с СОАС.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Специалистам первичного звена здравоохранения рекомендуется использовать комплексный подход к диагностике легочной гипертензии у

горцев с целью исключения других причин повышения давления в легочной артерии;

2. Специалистам первичного звена здравоохранения при обследовании горцев рекомендуется использование клинических опросников для раннего выявления горцев с потенциальными нарушениями дыхания во время сна;

3. При обследовании горцев с нарушениями дыхания во время сна рекомендуется проведение полисомнографии на высоте места проживания специалистами вторичного и третичного звена здравоохранения;

4. Горцам с СОАС рекомендуется ранняя коррекция нарушения дыхания во время сна специалистами вторичного и третичного звена здравоохранения. Также необходимо проведение дальнейших проспективных исследований с целью изучения естественного течения изменений легочной гемодинамики и структурно-функционального состояния правого желудочка сердца у горцев с нарушениями дыхания во сне;

5. Горцам с СОАС рекомендуется назначение специалистами вторичного и третичного звена здравоохранения СИПАП-терапии для лечения нарушений дыхания во время сна. Также необходимо провести проспективные клинические исследования эффективности длительной СИПАП-терапии на паттерны дыхания во время сна и легочную гемодинамику и структурно-функциональное состояние правого желудочка сердца у горцев с СОАС.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Нарушение дыхания во время сна при отсутствии дневной сонливости у жителей низкогорья: их влияние на когнитивную функцию головного мозга. [Текст] / [А.М. Марипов, Н.А. Кушубакова, Ч.К. Кулчороева]. // Вестник КРСУ. 2023. Т. 23. № 1. С. 146-152; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://vestnik.krsu.edu.kg/>
2. Osteopontin in Pulmonary Hypertension. [Текст] / [A. Mamazhakypov, A. Maripov, A.S. Sarybaev et al.]. // Biomedicines. 2023 May 7;11(5):1385; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.mdpi.com/journal/biomedicines>
3. Circulating microparticles are differentially increased in lowlanders and highlanders with high altitude induced pulmonary hypertension during the cold season. [Текст] / [A. Sydykov, A. Petrovic, A.M. Maripov et al.]. // Cells. 2022 Sep 20;11(19):2932; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.mdpi.com/journal/cells>
4. Right ventricular response to acute hypoxia exposure: A systematic review. [Текст] / [A. Mamazhakypov, M. Sartmyrzaeva, N. Kushubakova et al.]. // Front Physiol 2022 Jan 12;12:786954; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.frontiersin.org/journals/physiology>
5. An exaggerated rise in pulmonary artery pressure in a high altitude dweller during the cold season. [Текст] / [A. Sydykov, A. Maripov, N. Kushubakova et al.]. // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2021 Apr 10;18(4):3984; То же:

- [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.mdpi.com/journal/ijerph>
6. Pulmonary hypertension in acute and chronic high altitude maladaptation disorders. [Текст] / [A. Sydykov, A. Mamazhakypov, A. Maripov et al.]. // *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Feb 10;18(4):1692; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.mdpi.com/journal/ijerph>
 7. Reversal of pulmonary hypertension in a patient with chronic mountain sickness after relocation to low altitude. [Текст] / [A. Maripov, K. Muratali Uulu, S. Satybaldyev et al.]. // *J Clin Diagn Res*. 2021 May;15(5):OD09-OD10; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://jcdr.net/>
 8. Pulmonary vascular pressure response to acute cold exposure in Kyrgyz highlanders. [Текст] / [A. Sydykov, A. Maripov, K. Muratali Uulu et al.]. // *High Alt Med Biol*. 2019 Dec;20(4):375-382; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.liebertpub.com/loi/ham>
 9. A case of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in a high altitude dweller. [Текст] / [A. Sydykov, K. Muratali Uulu, A. Maripov et al.]. // *High Alt Med Biol*. 2019 Sep;20(3):303-306; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.liebertpub.com/loi/ham>
 10. Circulating apoptotic signals during acute and chronic exposure to high altitude in Kyrgyz population. [Текст] / [D. Kosanovic, S.M. Platzeck, A. Petrovic et al.]. // *Front Physiol*. 2019 Feb 5;10:54; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.frontiersin.org/journals/physiology>
 11. A case of subacute infantile mountain sickness in a Kyrgyz child. [Текст] / [K. Muratali Uulu, M. Cholponbaeva, M. Duishobaev et al.]. // *High Alt Med Biol*. 2018 Jun;19(2):208-210; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.liebertpub.com/loi/ham>
 12. Диагностика и лечение легочных гипертензий: взгляд с позиций 2017 года. [Текст] / [А.Ш. Сарыбаев, А.С. Сыдыков, М.А. Сартмырзаева и др.] // *Терапевтический архив : Научно-практический журнал*. - 2017. - т. 89, № 12. - С. 127-132; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/index/index/ru_RU
 13. Right ventricular remodeling and dysfunction in obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. [Текст] / [A. Maripov, A. Mamazhakypov, M. Sartmyrzaeva et al.]. // *Can Respir J*. 2017;2017:1587865; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://onlinelibrary.wiley.com/journal/7503>
 14. Гипоксическая легочная вазоконстрикция. [Текст] / [А.Ш. Сарыбаев, А.С. Сыдыков, А.М. Марипов и др.] // *Сердце: Журнал для практикующих врачей*. - 2017. - Том 16, № 4. - С. 274-285.
 15. Легочная гипертензия: современные подходы к диагностике и лечению. [Текст] / [А.Ш. Сарыбаев, А.М. Марипов, А.С. Сыдыков и др.] // *Центрально-Азиатский Медицинский журнал*. - 2016. - Том 22, № 1. - С. 4-30.
 16. Высокогорная легочная гипертензия («болезнь Миррахимова»). [Текст] / [А.Ш. Сарыбаев, А.С. Сыдыков, М.А. Сартмырзаева и др.] // *Евразийский*

- кардиологический журнал. - 2016. - № 4. - С. 76-83; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.gipertonik.ru/evrazijskij-kardiologicheskij-zhurnal>
17. Hypoxic pulmonary hypertension: hypoxic pulmonary vasoconstriction vs vascular remodeling. [Текст] / [A. Mamazhakypov, A. Maripov, K. Pradhan et al.]. // PVRI Chronicle. 2016;3(1):22-26; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://issuu.com/pvri>
 18. К вопросу о частоте встречаемости различных форм легочной гипертензии на высокогорье. [Текст] / [А.Ш. Сарыбаев, М.А. Сартмырзаева, А.М. Марипов и др.] // Центрально-Азиатский Медицинский журнал. - 2015. - Том 21, № 4. - С. 264-267.
 19. Легочная гемодинамика и распространенность врожденных пороков сердца у детей на высокогорье. [Текст] / [М.А. Сартмырзаева, А.М. Марипов, А.Т. Мамажакыпов и др.] // Центрально-Азиатский Медицинский журнал. - 2015. - Том 21, № 2-3. - С. 135-139.
 20. High altitude pulmonary hypertension with severe right ventricular dysfunction. [Текст] / [A. Maripov, A. Mamazhakypov, G. Karagulova et al.]. // Int J Cardiol. 2013 Oct 3; 168 (3): e89-e90; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.internationaljournalofcardiology.com/>
 21. Количественное эхокардиографическое исследование размеров и функции правого желудочка в современной клинической практике. [Текст] / [А.М. Марипов, А.Ш. Сарыбаев] // Центрально-Азиатский Медицинский Журнал. - 2012. - Том 18, № 1. - С. 111-123.
 22. Синдром апноэ сна: клиническое значение, подходы к диагностике и лечению. Материалы 1-го Конгресса Кыргызского Торакального Общества. [Текст] / [А.М. Марипов, А.Ш. Сарыбаев] // Центрально-Азиатский Медицинский журнал. - 2006. - Том 12, № 5. - С. 305-313.

Марипов Абдирашит Маматисаковичтин «Дени сак жана бийик тоолуу өпкө гипертониясы менен ооруган тоолуктарда өпкөнүн гемодинамикасы, уктоо учурундагы дем алуу паттерндери жана жүрөктүн оң карынчасынын структуралык жана функциялык ремоделизациясы» деген темада 14.01.04 – ички оорулар адистиги боюнча медицина илимдеринин доктору окумуштуулук даражасын изденип алуу үчүн жазылган диссертациясынын

РЕЗЮМЕСИ

Негизги сөздөр: өпкө гипертониясы, жүрөктүн оң карынчасы, этникалык кыргыздар, бийик тоолор, гипоксия, уйку учурундагы дем алуунун бузулушу, обструктивдүү апноэ синдрому.

Изилдөөнүн объектиси: 1341 бийик тоолуу аймактардын түпкү калкы жана 541 ойдун жерлерде жайгашкан айылдардын тургундары.

Изилдөө предмети: Кыргыз Республикасынын жапыз жана бийик тоолорунда жашаган этникалык кыргыздардагы өпкө гемодинамикасы.

Иштин максаты: Диагностиканы, профилактиканы жана ооруну дарылоону жакшыртуу үчүн өпкө гипертониясы менен ооруган бийик тоолуу этникалык кыргыздардын уйку учурундагы дем алуусунун бузулушунун таасирин жана өпкө гемодинамикасынын параметрлерин, оң жүрөктүн структуралык жана функционалдуу абалын изилдөө.

Изилдөө ыкмалары: жалпы клиникалык, антропометриялык, статистикалык, ген-молекулярдык, лабораториялык-диагностикалык.

Алынган натыйжалар жана алардын жанылыгы. Бийик тоолуу калктын жалпы калкынын арасында өпкө гипертониясы 8,1% учурга учурай турганы аныкталган. Мындан тышкары, бийик тоолуу райондордо өпкө гипертониясынын учурларынын үчтөн бир бөлүгү өпкө гипертониясынын башка клиникалык формалары менен көрсөтүлөрү биринчи жолу көрсөтүлдү. LBP деңгээли жана бийик тоолуу өпкө гипертониясынын даражасы ар кандай факторлор менен модуляцияланат, мисалы, азот кычкылы, суук, коштолгон бузулуулар жана оорулар. Бийик тоолуу өпкө гипертензиясында ПАПтын орточо өсүшү жүрөктүн оң карынчасынын систоликалык функциясы сакталган орточо ремоделизациясын шарттайт. Биринчи жолу биз апоптотикалык фактор FasL жана ангиогендик фактор Angptl4 сыяктуу биоактивдүү молекулалардын айлануу деңгээли бийик тоолуу өпкө гипертониясы үчүн потенциалдуу спецификалык биомаркерлер катары кызмат кыла аларын көрсөтүп жатабыз. Мындан тышкары, бийик тоолуу өпкө гипертониясы менен ооруган тоолуу адамдарда суук мезгилде сезгенүү клеткаларынын маркерлери болуп саналган CD68-позитивдүү микробөлүкчөлөрүнүн саны көбөйөт. Уйкунун бузулган дем алуусу бийик тоолуу жерлерде өпкөнүн гемодинамикасына терс таасирин тийгизиши мүмкүн. Жүрөк-кан тамыр оорулары үчүн тобокелдик факторлору бийик тоолуу райондордо азыраак кездешкендигине карабастан, бийик тоолуу райондордо уйкунун бузулуу ыктымалдыгы жапыз тоолуктар менен салыштырууга болот. СОАС менен бийик тоо олуттуу өсүшү, структуралык өзгөрүүлөр жана жүрөктүн оң карынчасынын диастоликалык жана

глобалдык функциясы бузулган. СОАСТын орточо-оор жана оор формалары менен тоолуу тоолуу адамдарда жүрөктүн оң карынчасынын диастоликалык жана глобалдык функциясынын начар тоолордо жашаган салыштырмалуу тобокелдик факторлору бар СОАС менен ооруган бейтаптарга салыштырмалуу бир кыйла айкын бузулушу байкалат. Биринчи жолу СРАР терапиясы СОАС менен ооруган бийик тоолуу кыргызстандыктарда уктап жатканда дем алуу режимине оң таасирин тийгизет.

Колдонуу боюнча сунуштар: иштин натыйжаларын Кыргыз Республикасынын бардык адистештирилген медициналык мекемелеринин практикасына, ошондой эле клиникалык ординаторлорду даярдоо программасына жана врачтарды дипломдон кийинки даярдоо циклдерине киргизүү сунушталат.

Колдонуу чөйрөсү: ички оорулар.

РЕЗЮМЕ

диссертации Марипова Абдирашита Маматисаковича на тему:
«Легочная гемодинамика, паттерны дыхания во время сна и структурно-функциональное ремоделирование правого желудочка сердца у горцев – здоровых и больных с высокогорной легочной гипертензией» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни

Ключевые слова: легочная гипертензия, правый желудочек сердца, кыргызы, высокогорье, гипоксия, нарушения дыхания во время сна, синдром обструктивного апноэ сна.

Объект исследования: 1341 коренной житель высокогорья и 541 житель сел, расположенных на низкогорье.

Предмет исследования: легочная гемодинамика у кыргызов, жителей низкогорья и высокогорья Кыргызской Республики.

Цель исследования: изучить параметров легочной гемодинамики, структурно-функционального состояния правых отделов сердца у горцев-кыргызов с легочной гипертензией и влияние на них нарушений дыхания во время сна для улучшения диагностики, профилактики и лечения заболевания.

Методы исследования: общеклинические, антропометрические, статистические, генно-молекулярные, лабораторно-диагностические.

Полученные результаты и их новизна. Было показано, что в общей популяции горцев легочная гипертензия встречается в 8,1% случаев. Причем впервые было показано, что у около одной трети случаев легочной гипертензии у горцев представлены другими клиническими формами легочной гипертензии. На уровне ЛАД и степень легочной гипертензии у горцев модулирующее действие оказывают различные факторы, такие как оксид азота, холод, сопутствующие нарушения и заболевания. Умеренное повышение ЛАД при высокогорной легочной гипертензии вызывает ремоделирование правого желудочка сердца умеренной выраженности с сохраненной систолической функцией. Впервые показано, что уровни

циркулирующих биоактивных молекул, таких как фактор апоптоза FasL и ангиогенный фактор Angptl4, могут служить потенциальными специфическими биомаркерами высокогорной легочной гипертензии. Кроме того, у горцев с высокогорной легочной гипертензией в холодное время года повышается количество циркулирующих CD68-положительных микрочастиц, являющихся маркерами воспалительных клеток. Нарушения дыхания во время сна могут оказывать неблагоприятные эффекты на легочную гемодинамику у горцев. Несмотря на то, что факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у горцев встречаются реже, вероятность нарушений дыхания во время сна у горцев сопоставима с таковой у жителей низкогорья. У горцев с СОАС имеются достоверное повышение ЛАД, структурные изменения и нарушение диастолической и глобальной функции правого желудочков сердца. У горцев со средней-тяжелой и тяжелой формами СОАС имеется более выраженное нарушение диастолической и глобальной функции правого желудочка сердца в сравнении с пациентами с СОАС с сопоставимыми факторами риска, проживающими на низкогорье. Впервые показано, что СИПАП-терапия положительно влияет на паттерны дыхания во время сна у кыргызов с СОАС, проживающих на высокогорье.

Рекомендации по использованию: результаты работы рекомендуется внедрить в практику всех специализированных лечебно-профилактических учреждений КР, а также в программу обучения клинических ординаторов и циклы постдипломной подготовки врачей.

Область применения: внутренние болезни.

SUMMARY

**of dissertation of Maripov Abdirashit Mamatisakobich on the topic:
“Pulmonary hemodynamics, breathing patterns during sleep and structural and functional remodeling of the right ventricle in healthy high altitude residents and patients with high-altitude pulmonary hypertension” for the degree of Doctor of Medical Sciences in the specialty 14.01.04 – internal medicine**

Key words: pulmonary hypertension, right ventricle, Kyrgyz, high altitude residents, hypoxia, sleep-disordered breathing, obstructive sleep apnea.

Object of the study: 1,341 indigenous highlanders and 541 residents of villages located in the lowlands.

Subject of the study: pulmonary hemodynamics in ethnic Kyrgyz, residents of lowlands and highlands of the Kyrgyz Republic.

Aim of the study: to study pulmonary hemodynamics, structural and functional state of the right heart in permanent high altitude residents of Kyrgyz ethnicity with pulmonary hypertension and the impact of sleep-disordered breathing on them to improve the diagnosis, prevention and treatment of the disease.

Research methods: general clinical, anthropometric, statistical, gene-molecular, laboratory diagnostic.

Obtained results and their novelty. It was shown that in the general population of high altitude residents, pulmonary hypertension occurs in 8.1% of cases. Moreover, it was shown for the first time that about one third of pulmonary hypertension cases in highlanders are represented by other clinical forms of pulmonary hypertension. Various factors, such as nitric oxide, cold, concomitant disorders and diseases, modulate the levels of pulmonary artery pressure (PAP) and the degree of pulmonary hypertension in highlanders. A moderate increase in PAP in high-altitude pulmonary hypertension causes moderate remodeling of the right ventricle with preserved systolic function. It was shown for the first time that the levels of circulating bioactive molecules, such as the apoptosis factor FasL and the angiogenic factor Angptl4, can serve as potential specific biomarkers of high-altitude pulmonary hypertension. In addition, highlanders with high-altitude pulmonary hypertension have an increased number of circulating CD68-positive microparticles, which are markers of inflammatory cells, in the cold season. Sleep-disordered breathing can have adverse effects on pulmonary hemodynamics in highlanders. Even though risk factors for cardiovascular diseases are less common in highlanders, the probability of sleep-disordered breathing in highlanders is comparable to that in lowlanders. Highlanders with obstructive sleep apnea (OSA) exhibit an increase in PAP, structural changes, and impaired right ventricular diastolic and global function. Highlanders with moderate-severe and severe forms of OSA have a more pronounced impairment of diastolic and global function of the right ventricle in comparison with patients with OSA with comparable risk factors living in lowlands. For the first time, CPAP therapy has been shown to have a positive effect on breathing patterns during sleep in highlanders of Kyrgyz nationality with OSA.

Recommendations: the results of the work are recommended to be implemented in the practice of all specialized medical and preventive institutions of the Kyrgyz Republic, as well as in the training program for clinical residents and postgraduate training cycles for doctors.

Application area: internal diseases.