

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ И ТЕРАПИИ
ИМ. 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 гипертензией

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 при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики.

Научный консультант:

Сарыбаев Акпай Шогайбович

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

Официальные оппоненты:

Ведущая организация:

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 Мирсаида 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 Мирсаида 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 (ПЖ) 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 ПЖ 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 этнических кыргызов-горцев 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 предрасполагать 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 параметров легочной гемодинамики, структурно-функционального состояния правых отделов сердца у постоянных жителей высокогорья – этнических кыргызов с легочной гипертонией 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 ЛАД и распространенность высокогорной легочной гипертонии в популяции горцев – этнических кыргызов и исследовать структурно-функциональное состояние правого желудочка у горцев с высокогорной легочной гипертонией;
2. Изучить содержание перспективных маркеров у горцев с высокогорной легочной гипертонией;
3. Изучить паттерны дыхания во время сна у здоровых постоянных жителей высокогорья и исследовать вероятность нарушений дыхания во время сна у горцев;
4. Исследовать влияние нарушений дыхания во время сна на параметры легочной гемодинамики и структурно-функциональное состояние правых отделов сердца у горцев с СОАС;
5. Изучить влияние краткосрочной СИПАП-терапии (CPAP, continuous positive airway pressure или постоянное положительное давление воздуха в дыхательных путях) на паттерны дыхания во время сна у горцев с СОАС.

Научная новизна работы:

- На основании комплексного клинико-функционального исследования с использованием двумерной и тканевой доплер эхокардиографии впервые изучено структурно-функциональное состояние сердца при хронической адаптации к высокогорью в популяции горцев – этнических кыргызов;

- Впервые представлено распределение различных клинических форм легочных гипертоний у горцев кыргызской национальности с легочной гипертонией;
- Впервые исследованы перспективные биомаркеры у горцев – этнических кыргызов с высокогорной легочной гипертонией;
- Впервые изучены паттерны дыхания во время сна у здоровых горцев – этнических кыргызов;
- Впервые представлено влияние нарушений дыхания во время сна на параметры легочной гемодинамики и структурно-функционального состояния правых отделов сердца у горцев-кыргызов с СОАС;
- Впервые исследованы эффекты краткосрочной СИПАП-терапии на паттерны дыхания во время сна у жителей высокогорья кыргызской национальности с СОАС.

Практическая значимость полученных результатов

Комплексное клинико-функциональное исследование с использованием двумерной и тканевой доплер эхокардиографии позволило изучить распространенность высокогорной легочной гипертонии, а также определить этиологический спектр различных клинических форм легочных гипертоний у горцев кыргызской национальности. Последнее позволило еще раз подчеркнуть необходимость комплексного подхода к диагностике легочной гипертонии у горцев, аналогичного диагностическому алгоритму Европейского Респираторного Общества для пациентов с легочной гипертонией, проживающих на уровне моря.

Изучение роли различных модулирующих факторов (оксид азота, время года, сопутствующие нарушения и заболевания) и различных перспективных биомаркеров позволило глубже понять механизмы изменений легочной циркуляции на высокогорье, определить молекулярные маркеры предрасположенности к развитию высокогорной легочной гипертонии и на базе этого предложить усовершенствованные методы диагностики и профилактики данной патологии.

Уточнение роли нарушений дыхания во время сна дало возможность лучше понять патогенетические механизмы развития легочной гипертонии. На основе изучения эффективности краткосрочной СИПАП-терапии на паттерны дыхания во время сна у жителей высокогорья кыргызской национальности с СОАС были предложены новые подходы к лечению нарушений дыхания во время сна и профилактике гипоксической легочной гипертонии и неблагоприятного ремоделирования правого желудочка сердца у горцев.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

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

2. На уровне ЛАД и степень выраженности легочной гипертонии у горцев оказывают модулирующее действие различные факторы. Так, низкие

значения оксида азота в выдыхаемом воздухе ассоциируются с более высокими значениями ЛАД, и воздействие холода, как острое, так и хроническое, вызывает повышение ЛАД;

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

7. СИПАП-терапия оказывает положительное влияние на паттерны дыхания во время сна у жителей высокогорья кыргызской национальности с СОАС за счет уменьшения количества эпизодов апноэ и гипопноэ, уменьшения ночной десатурации крови кислородом.

Личный вклад соискателя. Автор прошел одногодичное обучение полисомнографии по линии Европейского Респираторного Общества в клинике легочных заболеваний в г. Варшава, изучил опыт зарубежных коллег обследования и лечения пациентов с нарушениями дыхания во время сна, который успешно применил в клинической практике в Кыргызстане. 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 Кыргызстана.

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 76 печатных работ (28 тезисов и 48 статей). Все статьи опубликованы в научных журналах, входящих в библиографические базы Web of Science и Scopus, и рекомендованных НАК при президенте КР.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 167 страницах машинописного текста, содержит 10 таблиц, 19 рисунков, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка цитированной литературы, библиографический указатель содержит 285 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 этнических 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 гипертензией 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 специально разработанных анкет, осмотр, измерение насыщения крови кислородом, антропометрических показателей и артериального давления. *Лабораторно-инструментальные методы* включали общий анализ крови, иммунно-ферментный анализ плазмы и сыворотки 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 различных циркулирующих биомаркеров в образцах плазмы или сыворотки из периферической крови с помощью коммерческих ИФА наборов. *Полисомнографическое обследование* проводилось на оборудовании SOMNOscreentmplus PSG + Tele (версия 2.6.0, SOMNOmedics GmbH, ФРГ).

Контингент обследованных. Все пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Национального центра кардиологии и терапии.

Скрининговое доплер эхокардиографическое исследование с оценкой ТГД в качестве суррогата систолического ЛАД проведено у 1341 жителя высокогорья на высоте 3000 м и у 541 жителя низкогорья на высоте 760 м. Определялись все параметры легочной и центральной гемодинамики с помощью доплер эхокардиографии, насыщение артериальной крови кислородом (SpO_2), показатели вентиляционной 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 жителя высокогорья кыргызской национальности;

Распространенность нарушений дыхания во время сна была исследована у 494 жителей высокогорья кыргызской национальности с помощью Берлинского и Эпвортовского опросников.

Паттерны дыхания во время сна были исследованы у 31 здорового жителя высокогорья кыргызской национальности. Контрольную группу составили 33 сопоставимых по полу и возрасту здоровых жителя низкогорья – этнических кыргызов.

Влияние нарушений дыхания во время сна на легочную гемодинамику и структурно-функциональное состояние правых отделов сердца было исследовано у 61 жителя кыргызской национальности с СОАС. Группу сравнения составил 31 сопоставимый по полу и возрасту житель высокогорья кыргызской национальности.

Влияние высокогорья на течение нарушений дыхания во время сна и на структурно-функциональное состояние сердца было исследовано у 33 жителей кыргызской национальности с СОАС и у 33 сопоставимых по полу, возрасту и факторам риска СОАС жителей низкогорья с СОАС.

Эффекты краткосрочной СИПАП-терапии на паттерны дыхания во время сна были исследованы у 30 жителей высокогорья кыргызской национальности с СОАС.

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

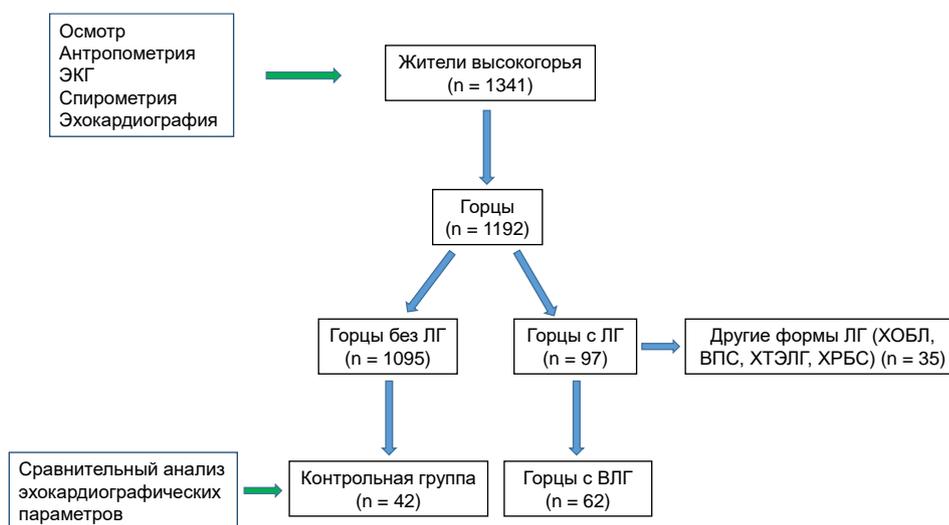


Рисунок 1 – Дизайн популяционного исследования среди жителей высокогорья.

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

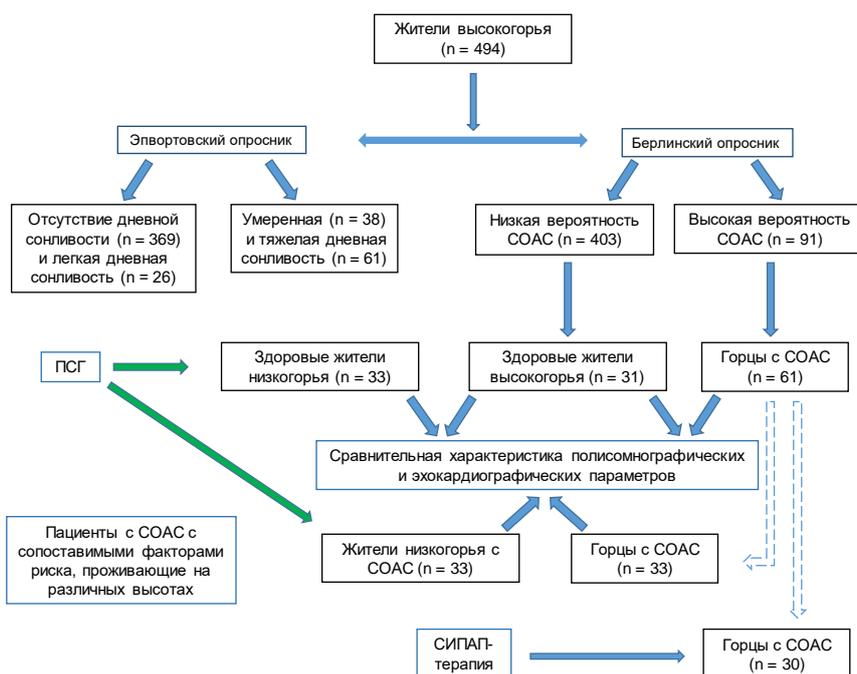


Рисунок 2 – Дизайн исследования нарушений дыхания во время сна у жителей высокогорья.

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 постоянных жителей высокогорья – этнических кыргызов. 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 на низкогорье 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 на низкогорье (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 на низкогорье (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 ($p < 0,001$).

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

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

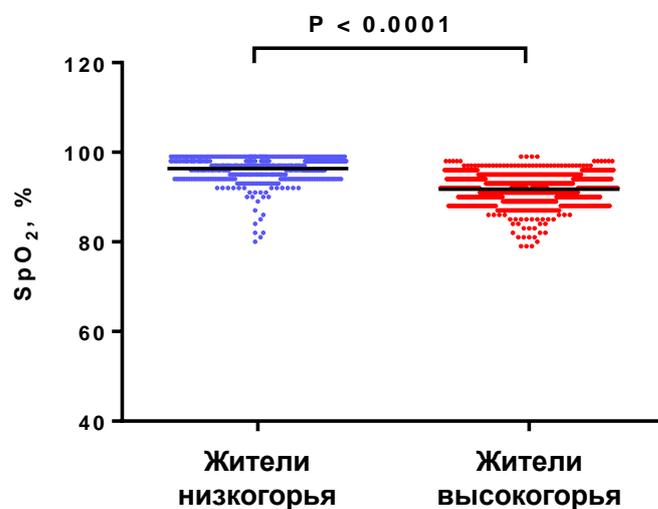


Рисунок 3 – Сатурация крови кислородом у жителей низкогорья и у жителей высокогорья.

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

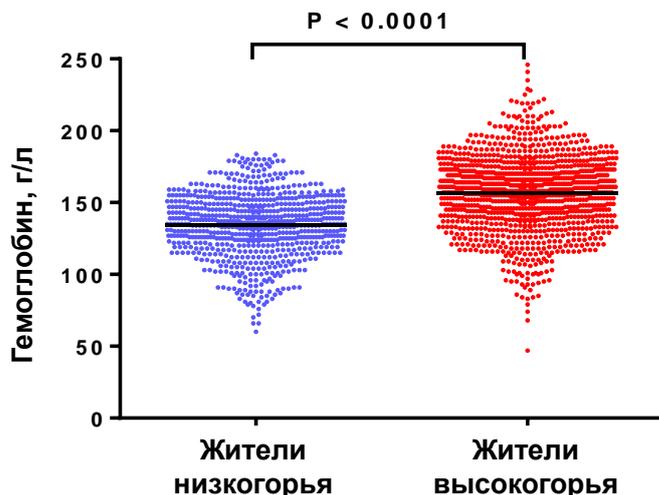


Рисунок 4 – Концентрация гемоглобина крови у жителей низкогорья и у жителей высокогорья.

Уровни легочного артериального давления по данным сплошной скрининговой эхокардиографии в популяции горцев – этнических кыргызов. Удовлетворительная запись эхокардиографии с трикуспидальной

регургитацией была получена у 1192 горцев. Согласно нашим данным значения ТГД в популяции кыргызских горцев были достоверно выше таковых в популяции жителей высокогорья ($30,5 \pm 9,8$ мм рт.ст. против $25,0 \pm 5,8$ мм рт.ст.) (рисунок 5).

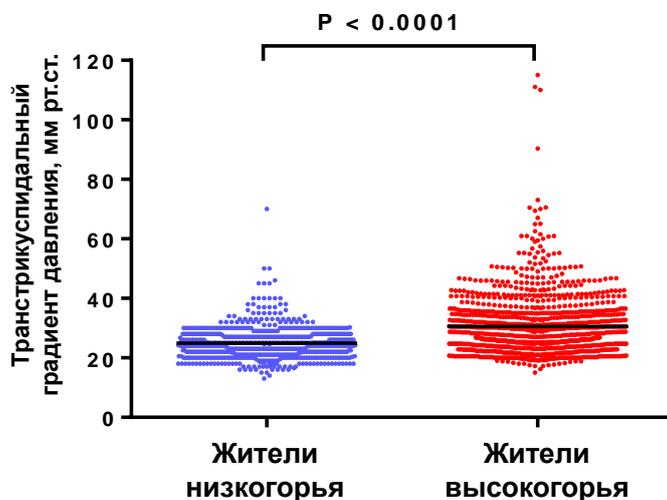


Рисунок 5 – Легочная гемодинамика у жителей высокогорья и у горцев.

Хотя средние уровни ЛАД у жителей высокогорья выше, чем у жителей, живущих на уровне моря, наблюдается заметная вариабельность значений ЛАД среди кыргызских горцев. 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 – этнических кыргызов.

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 имелась трикуспидальная регургитация, составила 8,1%.

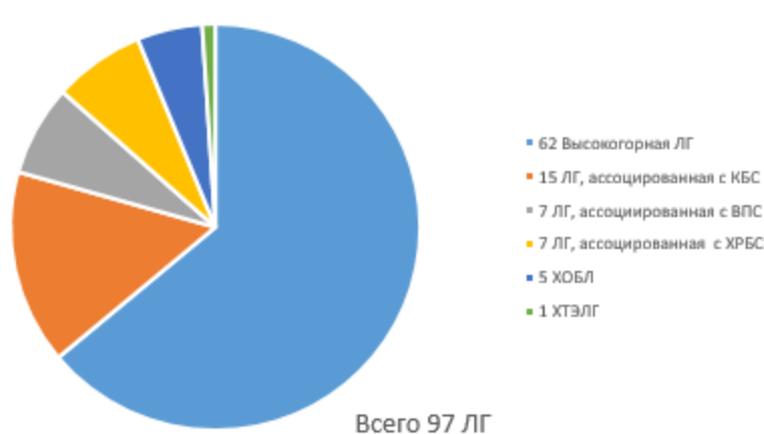


Рисунок 6 – Различные клинические формы легочной гипертензии у жителей высокогорья.

В других популяциях горцев в Андах и на Тибете было показано, что наиболее распространенной формой была легочная гипертензия вследствие хронических заболеваний легких. В нашем исследовании малое количество пациентов с легочной гипертензией, связанной с ХОБЛ, 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.

В нашем исследовании 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.

В нашем исследовании мы показали, что хроническая ревматическая болезнь сердца может быть причиной легочной гипертензии у части горцев. 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.

В нашем исследовании мы показали, что у определенной части горцев легочная гипертензия может быть 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 – этнических кыргызов. Проведенный нами корреляционный анализ выявил достоверную обратную зависимость уровня ЛАД от степени насыщения крови кислородом (рисунок 7).

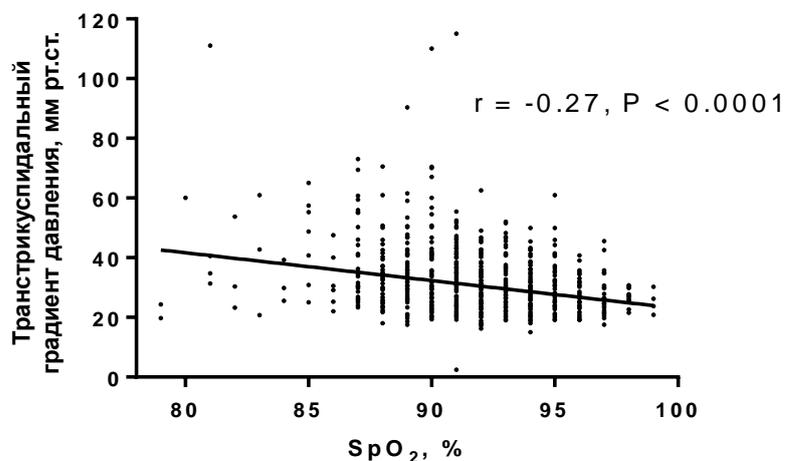


Рисунок 7 – Корреляция между транстрикуспидальным градиентом давления и насыщением крови кислородом у жителей низкогогорья и у горцев.

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).

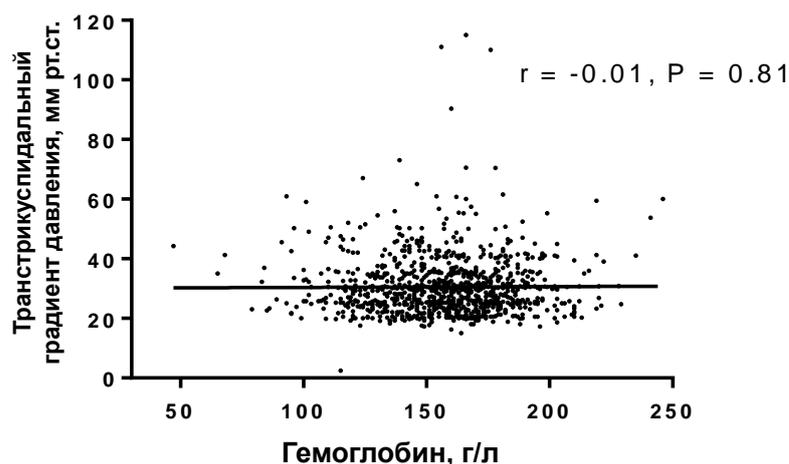


Рисунок 8 – Корреляция между транстрикуспидальным градиентом давления и концентрацией гемоглобина у жителей низкогорья и у горцев.

Нами было показано повышение ЛАД у горцев вследствие кратковременного воздействия холода. Кроме того, мы показали, что значения ЛАД у горцев в зимнее время превышают 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).

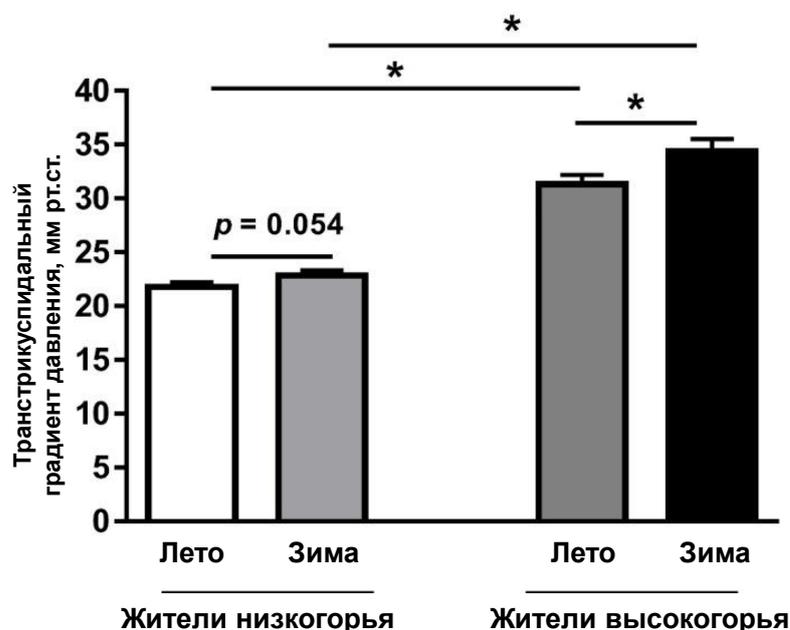


Рисунок 9 – Уровни транстрикуспидального градиента давления у жителей низкогорья и у горцев в зимнее и летнее время.

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.

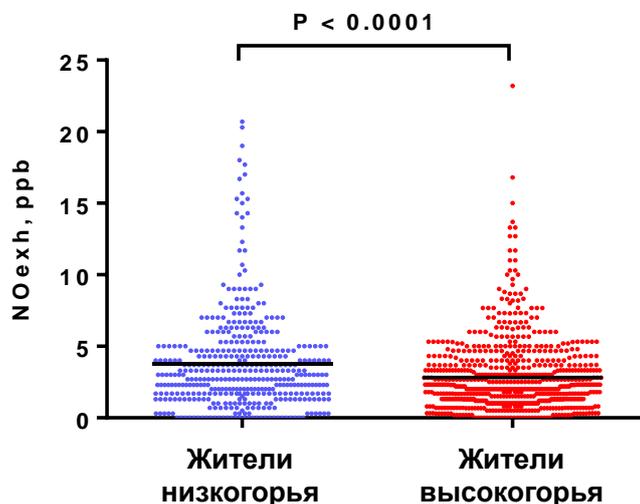


Рисунок 10 – Уровни фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе у жителей низкогогорья и у горцев.

Оксид азота является вазоактивным медиатором, оказывающим мощное сосудорасширяющее действие и влияющим таким образом на кровоснабжение тканей, что имеет важное значение в условиях хронической гипоксии. В нашем исследовании мы наблюдали сниженные значения оксида азота в выдыхаемом воздухе у кыргызов, жителей высокогорья 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 кыргызской популяции горцев (рисунок 11).

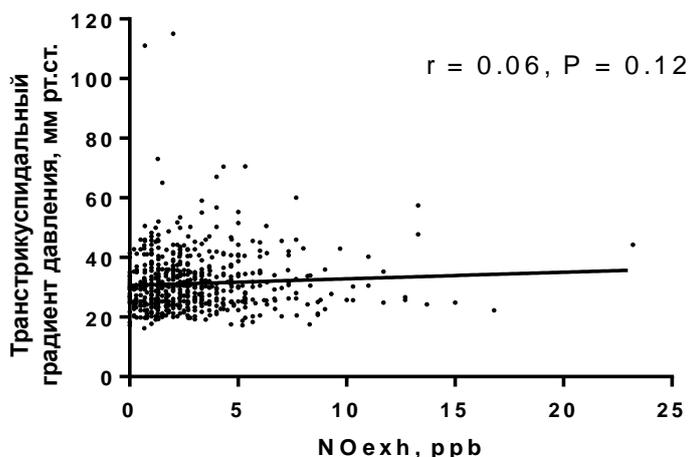


Рисунок 11 – Корреляция фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе у жителей низкогогорья и у горцев со значениями транстрикуспидального градиента давления.

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
КСР ЛЖ, см	2,9 ± 0,4	2,9 ± 0,4	н/з
УО, мл	71,9 ± 15,8	72,9 ± 13,8	н/з
СВ, л/мин	5,3 ± 0,9	5,6 ± 1,2	н/з
ЧСС, уд./мин	75,7 ± 13,0	83,7 ± 11,2	н/з
ФВ ЛЖ, %	68,0 ± 5,9	68,8 ± 8,3	н/з
ТГД, мм рт.ст.	25,5 ± 3,0	53,8 ± 3,7	< 0,001
Сис.ЛАД, мм рт.ст.	30,5 ± 2,8	57,6 ± 4,4	< 0,001
ОЛС, дин·с·см ⁻⁵	160,2 ± 2,6	317,9 ± 4,9	< 0,001
ВУ ЛА, мс	120,8 ± 14,5	100,1 ± 18,7	< 0,001
ДПЖ1, см	3,8 ± 0,5	4,1 ± 0,6	< 0,05
ДПЖ2, см	3,0 ± 0,4	3,3 ± 0,4	< 0,05
ДПЖ3, см	6,8 ± 0,5	7,2 ± 0,6	< 0,05
ПС ПЖ, см	0,37 ± 0,05	0,43 ± 0,06	< 0,001
КДП ПЖ, см ²	16,8 ± 3,7	20,5 ± 3,9	< 0,001
КСП ПЖ, см ²	9,5 ± 2,4	11,6 ± 2,9	< 0,01
ДПП-max, см	4,4 ± 0,6	5,6 ± 0,5	< 0,05
ДПП-min, см	3,6 ± 0,6	4,6 ± 0,5	< 0,05
КСП ПП, см ²	14,2 ± 3,8	17,8 ± 3,3	< 0,05
Е/А ПЖ	1,37 ± 0,78	0,57 ± 0,47	< 0,01

Продолжение таблицы 1

Е'/А' ПЖ	1,44 ± 0,66	0,52 ± 0,43	< 0,01
Е/Е' ПЖ	6,12 ± 1,72	6,7 ± 1,60	< 0,01
ТАРСЕ, см	2,3 ± 0,4	2,4 ± 0,5	н/з
ФИП ПЖ, %	43,0 ± 9,5	42,1 ± 9,3	н/з
S' ПЖ, см/с	16,5 ± 2,6	14,5 ± 2,8	< 0,05
Индекс Тея	0,40 ± 0,12	0,55 ± 0,24	< 0,05

Примечание (здесь и далее в таблицах): ИМТ – индекс массы тела, SpO₂ – 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 Е', н/з – статистически незначимые различия.

Проведенный нами анализ показал, что горцы с высокогорной легочной гипертензией были несколько старше и имели более высокий ИМТ по сравнению со здоровыми горцами. У горцев с высокогорной легочной гипертензией 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 гипертензией. 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 гипертензией. Линейные параметры, такие как базальный (4,1 ± 0,6 см против 3,8 ± 0,5 см), срединный (3,3 ± 0,4 см против 3,0 ± 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 Tei ($0,55 \pm 0,24$ против $0,40 \pm 0,12$) свидетельствовали о значительном нарушении диастолической функции и латентной систолической дисфункции правого желудочка сердца у горцев с высокогорной легочной гипертонией в сравнении со здоровыми горцами.

Таким образом, у горцев с высокогорной легочной гипертонией 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 гипертонии 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 гипертонией современных высокочувствительных методов визуализации, таких как тканевая эхокардиография для раннего выявления скрытых функциональных изменений правого желудочка сердца.

Содержание перспективных биомаркеров у горцев-кыргызов с высокогорной легочной гипертонией. 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).

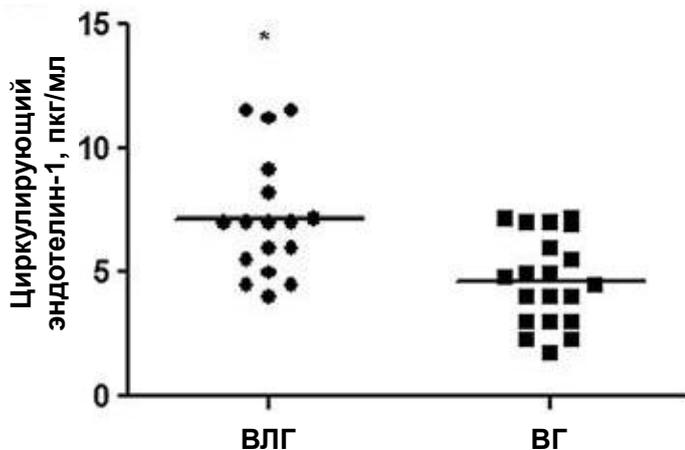


Рисунок 12 – Уровни циркулирующего эндотелина-1 у здоровых горцев и горцев с высокогорной легочной гипертензией.

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.

В нашем исследовании уровни циркулирующего ApoC1 (аполипопротеин С1) были повышены в обеих группах горцев, однако статистически достоверные различия с таковыми у жителей низкогорья наблюдались лишь у здоровых горцев (рисунок 13).

В нашем исследовании 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 низкогорья (рисунок 13).

В нашем исследовании мы обнаружили некоторое снижение уровней циркулирующего FasL (Fas ligand, Fas-лиганд – трансмембранный протеин, который связывается с протеином Fas, членом суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли б) у горцев по сравнению с таковыми у жителей низкогорья, однако статистически достоверное снижение отмечалось лишь у горцев с легочной гипертензией (рисунок 13).

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

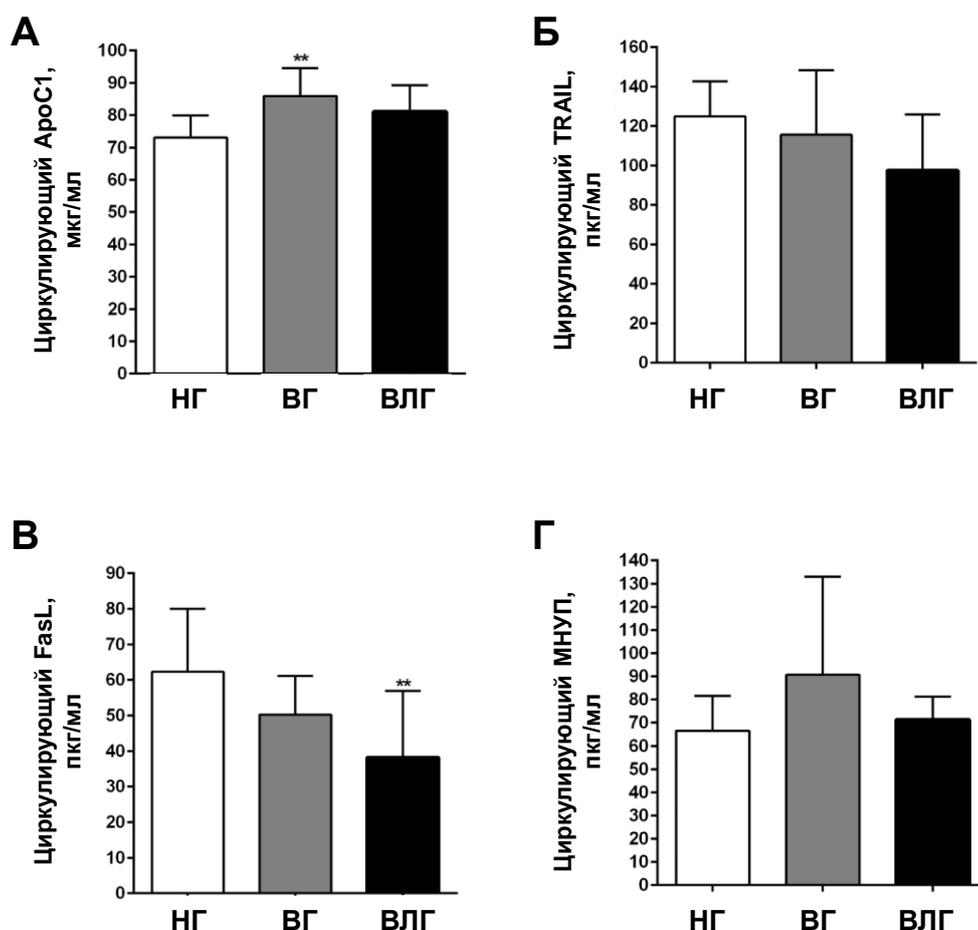


Рисунок 13 – Уровни циркулирующих маркеров апоптоза у жителей низкогорья, здоровых горцев и горцев с высокогорной легочной гипертензией.

Мы также исследовали наличие корреляционной зависимости между уровнями FasL в плазме крови кыргызов и значениями ТГД. Было выявлено наличие значительной отрицательной корреляции между уровнями циркулирующего FasL и значениями ТГД у жителей низкогорья и высокогорья (рисунок 14).

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

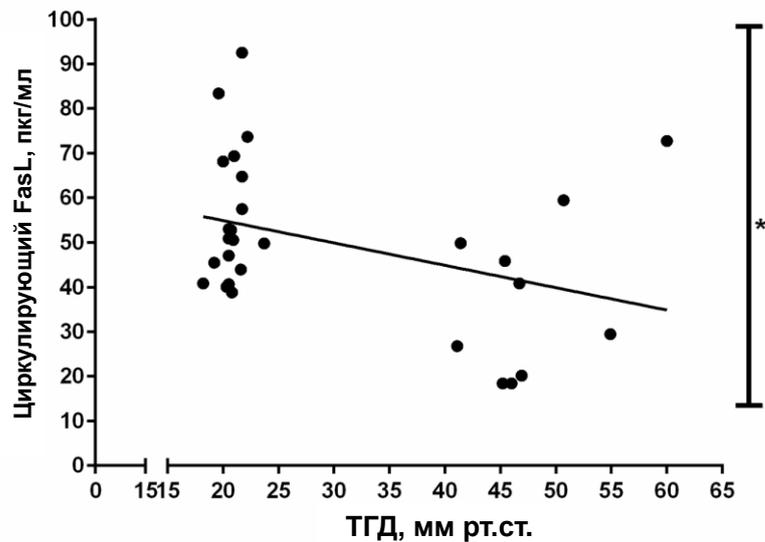


Рисунок 14 – Корреляция между уровнем циркулирующего маркера апоптоза FasL и транстрикуспидальным градиентом давления (ТГД) у жителей низкогорья и горцев.

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 низкогорья 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 гипертензией в холодное время года (рисунок 15В). Таким образом, мы обнаружили дифференцированное повышение количества циркулирующих микрочастиц у жителей низкогорья и горцев с высокогорной легочной гипертензией в холодное время года, что подчеркивает важность микрочастиц в качестве биомаркеров при высокогорной легочной гипертензии.

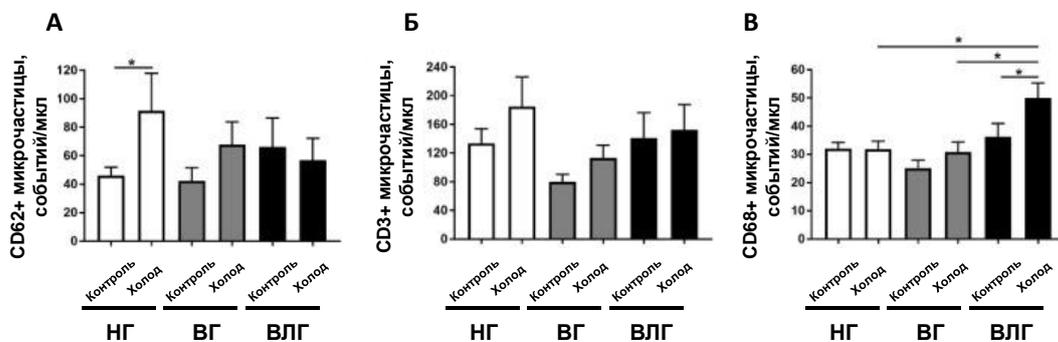


Рисунок 15 – Влияние высокогорья и холода на уровни циркулирующих микрочастиц, происходящих из клеток различного типа, у жителей низкогорья

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. * $p < 0,05$.

Наши результаты показали, что уровни ангиопоэтин-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.

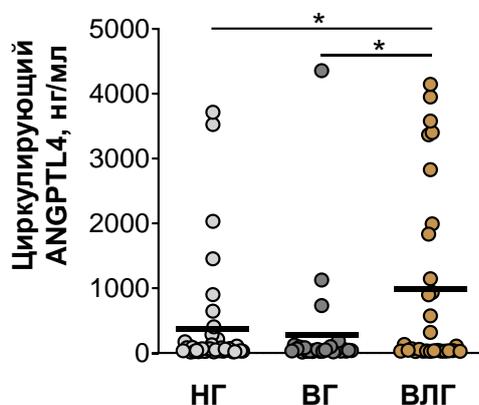


Рисунок 16 – Уровни ангиопоэтин-подобного белка 4 (Angptl4) в плазме крови у здоровых жителей (НГ) равнин, здоровых горцев (ВГ) и у горцев с высокогорной легочной гипертензией (ВЛГ). Данные представлены в виде индивидуальных значений вместе со средним значением группы. * $P < 0,05$.

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

Мы не обнаружили достоверных различий в уровнях циркулирующего остеонектинина (SPARC) между здоровыми жителями высокогорья и горцами с высокогорной легочной гипертензией.

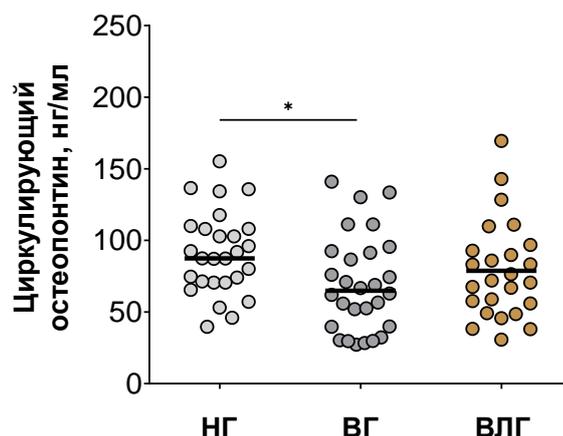


Рисунок 17 – Уровни остеопонтина в плазме крови у здоровых жителей низкогорья (НГ), здоровых горцев (ВГ) и у горцев с высокогорной легочной гипертензией (ВЛГ). Данные представлены в виде индивидуальных значений вместе со средним значением группы. * $P < 0,05$.

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 – этнических кыргызов. 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 у жителей низкогорья высокая вероятность СОАС была выявлена у 16 человек из 70 (22%).

Для оценки степени тяжести дневной сонливости использовался Эпвортовский опросник. Количество баллов ESS >10 обычно свидетельствует о наличии дневной сонливости. Согласно данным Эпвортовского опросника у 26 человек (5%) была выявлена легкая дневная сонливость, у 38 человек (18%) – умеренная дневная сонливость, тогда как тяжелая дневная сонливость была выявлена у 61 (12%) обследованных горцев. Среди жителей низкогорья у 3 человек (4%) была выявлена легкая дневная сонливость, у 2 человек (3%) – умеренная дневная сонливость, тогда как тяжелая дневная сонливость была выявлена у 2 (3%) обследованных горцев. 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-кыргызов. С целью изучения структуры сна мы провели полисомнографию у 33 здоровых жителей низкогорья 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 низкогогорья и у здоровых горцев.

Параметры	Здоровые жители низкогогорья	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 высокогорья 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 высокогорья, 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 высокогорья.

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-кыргызов 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

Продолжение таблицы 3.

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
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-кыргызов 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.

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.

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

Параметры	Здоровые жители высокогорья	Жители высокогорья с СОАС	P
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

Продолжение таблицы 4.

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
ТАPSE, 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

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

Продолжение таблицы 5.

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
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 и эффективности сна. 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 SpO_2 была $< 90\%$ практически на протяжении всего времени сна, в то время как у пациентов низкогорья с СОАС продолжительность $SpO_2 < 90\%$ 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	n/з
ТГД, мм рт.ст.	$30,8 \pm 5,9$	$36,2 \pm 6,7$	$< 0,05$
Сис.ЛАД, мм рт.ст	$35,8 \pm 5,9$	$41,2 \pm 6,7$	$< 0,05$
ОЛС, $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$	$179,3 \pm 29,7$	$228,4 \pm 26,4$	$< 0,05$
ВУ ЛА, мс	$98,2 \pm 2,2$	$87,6 \pm 2,45$	n/з
СВ, л/мин	$5,8 \pm 1,3$	$6,0 \pm 1,2$	n/з
ДПЖ1, см	$4,5 \pm 0,73$	$4,7 \pm 0,95$	n/з
ДПЖ2, см	$3,2 \pm 0,45$	$3,31 \pm 0,42$	n/з
ДПЖ3, см	$8,1 \pm 0,68$	$7,96 \pm 0,75$	n/з
ПС ПЖ, см	$0,4 \pm 0,03$	$0,4 \pm 0,02$	n/з
КДП ПЖ, см	$18,7 \pm 3,7$	$19,1 \pm 3,9$	n/з
КСП ПЖ, см	$9,9 \pm 2,10$	$10,8 \pm 2,7$	n/з
ДПП-max	$4,9 \pm 0,5$	$5,7 \pm 0,82$	$< 0,05$
ДПП-min	$3,9 \pm 0,4$	$4,7 \pm 0,62$	$< 0,05$
КСП ПП	$14,7 \pm 4,1$	$17,2 \pm 4,5$	$< 0,05$
Е/А ПЖ	$0,70 \pm 0,25$	$0,58 \pm 0,27$	$< 0,05$

Продолжение таблицы 6.

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

Согласно нашим данным 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	p
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 Тея	0,97	0,88-1,15	0,122
Курение	1,23	0,94-1,89	0,093

Продолжение таблицы 7.

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	p
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-кыргызов 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). 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.

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	P
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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Легочная гипертония в общей популяции горцев встречается в 8,1% случаев. При этом высокогорная легочная гипертония, связанная с высотной гипоксией, наблюдается у двух третей (2/3) из них, одна треть представлена другими клиническими формами легочной гипертонии (ХОБЛ, КБС, ХРБС, ХТЭЛГ);

2. Различные факторы оказывают модулирующее действие на уровни ЛАД и степень легочной гипертонии 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;

3. У горцев с высокогорной легочной гипертонией наблюдается умеренное увеличение размеров правого желудочка с сохраненной его систолической функцией в сравнении со здоровыми горцами. Применение 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 гипертонией современных высокочувствительных методов визуализации для раннего выявления скрытых функциональных изменений правого желудочка сердца;

4. Уровни некоторых циркулирующих биоактивных молекул, таких как фактор апоптоза FasL и ангиогенный фактор Angptl4, могут служить потенциальными специфическими биомаркерами высокогорной легочной гипертонии. Кроме того, у горцев с высокогорной легочной гипертонией в холодное время года повышается количество циркулирующих CD68-положительных микрочастиц, являющихся маркерами воспалительных клеток;

5. Паттерны 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;

6. 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 средней-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;

7. СИПАП-терапия положительно влияет на паттерны дыхания во время сна у жителей высокогорья кыргызской национальности с СОАС за счет уменьшения количества эпизодов апноэ и гипопноэ, уменьшения ночной десатурации крови кислородом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У горцев рекомендуется комплексный подход к диагностике легочной гипертензии с целью исключения других причин повышения давления в легочной артерии;

2. 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;

4. Горцам с СОАС рекомендуется ранняя коррекция нарушения дыхания во время сна. 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 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] / [А. Mamazhakupov, А. Maripov, А.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. Mamazhakupov, 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. Mamazhakupov, 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. Platzek, 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 гипертоний: 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 гипертония: 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 гипертония («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 гипертонии 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 гипертониясында ПАПтын орточо өсүшү жүрөктүн оң карынчасынын систоликалык функциясы сакталган орточо ремоделизациясын шарттайт. Биринчи жолу биз апоптодикалык 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 циклдери 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, этнические 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 этнических кыргызов, жителей низкогорья и высокогорья Кыргызской Республики.

Цель исследования: изучить параметров легочной гемодинамики, структурно-функционального состояния правых отделов сердца у постоянных жителей высокогорья – этнических 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 жителей высокогорья кыргызской национальности с СОАС.

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.