

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

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

Специальность 14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Сарыбаев Акпай Шогайбович

Бишкек – 2025

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	4-6
ВВЕДЕНИЕ.....	7-15
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16-36
1.1. Особенности легочного кровообращения и его реакция на гипоксию...	16-21
1.1.1. Легочное кровообращение в норме.....	16-17
1.1.2. Неинвазивная оценка давления в легочной артерии.....	17-18
1.1.3. Эффекты острой гипоксии на легочное кровообращение.....	18-20
1.1.4. Легочное кровообращение при воздействии хронической гипоксии...	20-21
1.2. Особенности правого желудочка сердца и его реакция на гипоксию...	21-26
1.2.1. Оценка структуры и функции правого желудочка сердца.....	22-25
1.2.2. Эффекты острой гипоксии на правый желудочек.....	25-26
1.2.3. Эффекты хронической гипоксии на правый желудочек.....	26-27
1.3. Высокогорная легочная гипертензия.....	27-30
1.4. Нарушения дыхания во время сна на высокогорье.....	30-37
1.4.1. Паттерны дыхания во время сна у жителей высокогорья.....	30-32
1.4.2. Синдром обструктивного апноэ сна и легочная гипертензия у жителей высокогорья.....	32-34
1.4.3. Нарушения дыхания во время сна и дизадаптация к проживанию к высокогорью.....	34-37
ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	38-49
2.1. Дизайн исследования и контингент обследованных.....	37-42
2.2. Специальные методы исследования.....	42-48
2.3. Статистическая обработка данных.....	48-49
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	49-107
3.1. Распространенность факторов риска СОАС среди постоянных жителей высокогорья – этнических кыргызов.....	49-54

3.2. Легочная гемодинамика и структурно-функциональное состояние правого желудочка у постоянных жителей высокогорья – этнических кыргызов.....	54-77
3.2.1. Уровни легочного артериального давления по данным сплошной скрининговой доплер эхокардиографии в популяции горцев – этнических кыргызов.....	54-59
3.2.2. Различные клинические формы легочной гипертензии в популяции горцев – этнических кыргызов.....	59-64
3.2.3. Факторы, влияющие на повышение легочного артериального давления в популяции горцев – этнических кыргызов.....	64-72
3.2.4. Структурно-функциональное состояние правого желудочка сердца по данным эхокардиографии у горцев с высокогорной легочной гипертензией.....	72-78
3.3. Содержание перспективных биомаркеров у горцев с высокогорной легочной гипертензией.....	78-88
3.4. Нарушения дыхания во время сна у жителей высокогорья.....	88-103
3.4.1. Распространенность нарушений дыхания во время сна в популяции горцев – этнических кыргызов.....	88-89
3.4.2. Структура сна и паттерны дыхания во время сна у здоровых горцев-кыргызов.....	89-90
3.4.3. Структура сна и паттерны дыхания во время сна у горцев-кыргызов с СОАС.....	90-93
3.4.4. Влияние нарушений дыхания во время сна на параметры легочной гемодинамики и структурно-функциональное состояние правых отделов сердца у горцев-кыргызов с СОАС.....	93-97
3.4.5. Структура сна и паттерны дыхания у пациентов с СОАС, проживающих на различных высотах.....	96-99
3.4.6. Легочная гемодинамика и структурно-функциональное состояние правых отделов сердца у пациентов с СОАС, проживающих на различных высотах.....	99-102

3.4.7. Анализ вероятных предикторов СОАС у горцев.....	102-104
3.5. Кратковременные эффекты СИПАП-терапии в течение 1 недели у горцев- кыргызов со среднетяжелой и тяжелой формами СОАС.....	104-107
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	108-109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	110
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	111-141
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	142-167

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

- А – максимальная скорость позднего диастолического наполнения
- ВПС – врожденные пороки сердца
- ВУ ЛА – время ускорения потока в легочной артерии
- ГПЖ – гипертрофия правого желудочка
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ДПЖ1 – срединный диаметр правого желудочка
- ДПЖ2 – базальный диаметр правого желудочка
- ДПЖ3 – продольный диаметр правого желудочка
- ДПП – давление в правом предсердии
- ДПП-maj – большой диаметр правого предсердия
- ДПП-min – малый диаметр правого предсердия
- Е – максимальная скорость раннего диастолического наполнения
- 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'
- ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ
- ИВ ПЖ – интегральное время скорости кровотока в выходном тракте правого желудочка
- ИМТ – индекс массы тела
- ИФА – иммуноферментный анализ
- ЖЕЛ – жизненная емкость легких
- КДР ЛЖ – конечно-диастолический размера левого желудочка
- КДП ПЖ – конечно-диастолическая площадь правого желудочка,
- КСР ЛЖ – конечно-систолический размера левого желудочка

КСП ПЖ – конечно-систолическая площадь правого желудочка,
КСП ПП – конечно-систолическая площадь правого предсердия
ЛАГ – легочная артериальная гипертония
ЛАД – давление в легочной артерии
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
МНУП – мозговой натрийуретический пептид
МОС25 – максимальная объемная скорость при выдохе 25% ЖЕЛ
МОС50 – максимальная объемная скорость при выдохе 50% ЖЕЛ
МОС75 – максимальная объемная скорость при выдохе 75% ЖЕЛ
ОЛС – легочное сосудистое сопротивление
ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду
ПЖ – правый желудочек
ПОСвд – предельная объемная скорость вдоха
ПСГ – полисомнографическое исследование
ПС ПЖ – передняя стенка правого желудочка
ПП КСП – конечно-систолическая площадь правого предсердия
САД – систолическое артериальное давление
СВ – сердечный выброс
СИПАП (CPAP, Constant Positive Airway Pressure) – режим искусственной
вентиляции легких постоянным положительным давлением
СОАС – синдром обструктивного апноэ сна
СОС25 – средняя объемная скорость выдоха на уровне 25-75% ЖЕЛ
ТГД – транстрикуспидальный градиент давления
ТР – максимальная скорость потока трикуспидальной регургитации
ТПСПЖ – толщина передней стенки правого желудочка во время диастолы
УО – ударный объем
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка сердца
ФВ ПЖ – фракция выброса правого желудочка сердца
ФИП ПЖ – фракция изменения площади правого желудочка

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ХГБ – хроническая горная болезнь

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭМГ – электромиограмма

ЭОГ – электроокулограмма

ЭЭГ – электроэнцефалограмма

NO – оксид азота

S' ПЖ – систолическая скорость миокарда в латеральной зоне фиброзного
кольца трикуспидального клапана

SpO₂ – насыщение крови кислородом

TAPSE – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана

6MTX – тест 6-минутной ходьбы

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Согласно последним оценкам более 83 миллионов человек в мире постоянно проживают на высотах, превышающих 2500 м над уровнем моря, в 35 странах [1, с. 358]. 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 постоянно проживает в условиях высокогорья. При длительном проживании в условиях высокогорья у определенной части людей могут развиваться болезни, обусловленные воздействием горного климата [2, с. 15], основным воздействующим фактором которого является гипоксия. На успешность адаптации человека к гипоксическим условиям влияют не только частота и тяжесть гипоксического воздействия, но и многие другие факторы, включающие этническую принадлежность. 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 людей, проживающих в равнинной местности.

Длительное проживание на высокогорье вызывает определенные физиологические и структурные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у жителей высокогорья [3, с. 1133; 4, с. 60]. 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 гипертонию. Чрезмерное повышение ЛАД приводит к выраженной легочной гипертонии и в

последующем к гипертрофии правого желудочка (ГПЖ) сердца и развитию правосторонней сердечной недостаточности, представляя серьезную проблему для здравоохранения во многих горных регионах мира [3, с. 1133; 5, с. 58]. В то же время, точных данных о распространенности высокогорной легочной гипертонии 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 гипертонии использовались косвенные критерии. Более того, дополнительные трудности в оценке распространенности высокогорной легочной гипертонии обусловлены отсутствием в прошлом единой терминологии и классификации высокогорных заболеваний [3, с.1136].

Степень повышения ЛАД на высокогорье имеет значительную индивидуальную вариабельность, что может отражать как вариабельность интенсивности гипоксического стимула вследствие различий вентиляционного ответа, так и вариабельность легочного сосудистого ответа вследствие врожденных различий гипоксической реактивности легочных сосудов [6, с.1092; 7, с. 2; 8, с. 400]. Вероятно также, что на величину гипоксической вазореактивности оказывает влияние этническая принадлежность [9, с. 42; 10, с. 313]. Считается, что предрасположенность к развитию гипоксической легочной гипертонии может значительно варьировать в различных этнических группах, проживающих на высокогорье. В настоящее время несколько популяций людей постоянно проживают в различных горных регионах, включающих Тибет, Анды, Тянь-Шань, Памир и Эфиопию. Согласно ранним исследованиям среди всех аборигенов высокогорья у тибетцев наблюдаются самые низкие уровни ЛАД [3, с. 1135].

В ранних исследованиях с использованием рентгенографии органов грудной клетки и электрокардиографии были получены первые данные о возможных изменениях со стороны сердца у перуанских горцев [11, с. 70; 12, с. 63; 13, с. 670; 14, с. 88; 15, с. 720; 16, с. 111]. Позднее патологоанатомические

исследования подтвердили наличие ГПЖ у части горцев [17, с. 71; 18, с. 110]. Отличительной особенностью ГПЖ на высокогорье является наличие признаков ГПЖ при относительно мягкой легочной гипертензии [15, с. 720]. Однако в условиях высокогорья (во всяком случае до высот в 5000 м) повышение ЛАД у большинства горцев незначительное или умеренное и поэтому развивающаяся ГПЖ умеренно выражена и обычно не приводит к развитию сердечной недостаточности. Однако структурно-функциональное состояние правого желудочка сердца при высокогорной легочной гипертензии не изучено. В то же время у некоторых жителей высокогорья повышение ЛАД может быть чрезмерным и приводить к выраженной ГПЖ и правожелудочковой сердечной недостаточности. Нами ранее описан случай высокогорной легочной гипертензии у горца с высокой степенью повышения давления в легочной артерии и значительными изменениями со стороны правых отделов сердца [19, с. e89].

Следует подчеркнуть, что гипоксические состояния могут развиваться также у людей, проживающих в равнинной местности, например у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС). Интермиттирующая гипоксемия вследствие нарушений дыхания во время сна способна вызывать гемодинамические нарушения в малом круге кровообращения за счет гипоксической легочной вазоконстрикции. Кроме того, активация симпатической нервной системы, активация воспалительных реакций и усиление оксидативного стресса способствуют развитию эндотелиальной дисфункции и структурному ремоделированию легочных сосудов. Несмотря на то, что легочная гипертензия при СОАС мягкая или умеренная, ее наличие значительно ухудшает прогноз у этих больных [20, с. 1301]. Кроме того, легочная гипертензия может приводить к развитию ГПЖ и дисфункции правого желудочка сердца. Проведенный нами систематический обзор показал, что у больных с СОАС наблюдаются ремоделирование правого желудочка, проявляющееся в утолщении его стенки и дилатации, а также нарушение его функции [21, с. 10].

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 [22, с. 328]. 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 [23, с. 10].

Таким образом, несмотря на то что гипоксическая легочная гипертензия служит одной из основных экспериментальных моделей для изучения патогенетических механизмов и разработки новых лекарственных препаратов для лечения легочной артериальной гипертензии, легочная гипертензия у горцев изучена недостаточно и лечение высокогорной легочной гипертензии до сих пор не разработано. Более того, легочная гипертензия у горцев-кыргызов остается наименее изученной из всех горных популяций. Поэтому представляется важным изучение встречаемости и этиологической структуры легочной гипертензии среди горцев-кыргызов, а также исследование различных факторов, оказывающих влияние на проявления, тяжесть и течение заболевания.

Цель и задачи исследования

Целью данного исследования явилось изучение 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.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

1. Провести комплексную оценку состояния сердечно-сосудистой системы у горцев, изучить уровни ЛАД и распространенность высокогорной легочной гипертензии в популяции горцев – этнических кыргызов и исследовать структурно-функциональное состояние правого желудочка у горцев с высокогорной легочной гипертензией;
2. Изучить содержание перспективных маркеров у горцев с высокогорной легочной гипертензией;
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 полученных результатов

1. 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;
2. Впервые представлено распределение различных клинических форм легочных гипертензий у горцев кыргызской национальности с легочной гипертензией;
3. Впервые исследованы перспективные биомаркеры у горцев – этнических кыргызов с высокогорной легочной гипертензией;
4. Впервые изучены паттерны дыхания во время сна у здоровых горцев – этнических кыргызов;

5. Впервые представлено влияние нарушений дыхания во время сна на параметры легочной гемодинамики и структурно-функционального состояния правых отделов сердца у горцев-кыргызов с СОАС;

6. 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 гипертензии, а также определить этиологический спектр различных клинических форм легочных гипертензий у горцев кыргызской национальности. Последнее позволило еще раз подчеркнуть необходимость комплексного подхода к диагностике легочной гипертензии у горцев, аналогичного диагностическому алгоритму Европейского Респираторного Общества для пациентов с легочной гипертензией, проживающих на уровне моря [24, с. 98].

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 гипертензии 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 гипертензии. 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 гипертензии и неблагоприятного ремоделирования правого желудочка сердца у горцев.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

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

2. На уровне ЛАД 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 ЛАД, и воздействие холода, как острое, так и хроническое, вызывает повышение ЛАД;

3. Для горцев с высокогорной легочной гипертензией характерно 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.

Апробации 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.

Апробация диссертационной работы состоялась 19 ноября 2024 года на межотделенческой конференции Национального Центра кардиологии и терапии, декабря 2024 года на заседании экспертной комиссии по предварительному рассмотрению диссертаций при Национальном Центре кардиологии и терапии.

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях

По теме диссертации опубликовано 76 печатных работ (28 тезисов и 48 статей). Все статьи опубликованы в научных журналах, вошедших в Перечень рецензируемых научных периодических изданий для опубликования основных научных результатов диссертации и строго соответствуют теме диссертации.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 169 страницах машинописного текста, содержит 10 таблиц, 19 рисунков и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения, практических рекомендаций и списка использованных источников, включающего ссылки на 285 публикаций, приложений.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Особенности легочного кровообращения и его реакция на гипоксию

1.1.1. Легочное кровообращение в норме

Легочное кровообращение обладает уникальными характеристиками, отличающими его от системного кровообращения. Так, в отличие от кровообращения любого другого органа, малый круг должен вмещать весь объем сердечного выброса, как в состоянии покоя, так и при физической нагрузке. Малый круг кровообращения представляет собой контур большого объема с низким сопротивлением и давлением. Несмотря на то, что в норме кровоток в малом круге равен системному, давление в легочной артерии в несколько раз ниже системного. Низкое давление в малом круге кровообращения объясняется малым сопротивлением току крови, которое достигается за счет высокой растяжимости, широкого просвета и меньшей длины сосудов легких. В норме среднее давление в легочной артерии составляет 12-16 мм рт.ст. и не превышает 20 мм рт.ст. [25, с. 1908]. На уровне моря кровоток в легких поддерживается при разнице среднего давления между легочной артерией и левым предсердием в пределах 2-10 мм рт.ст. [26, с. 840].

Во время физической нагрузки происходит расширение и включение в циркуляцию ранее не функционировавших сосудов, что позволяет сосудистому руслу легких пропускать возросший сердечный выброс при весьма незначительном повышении давления в легочной артерии и при неизменном или даже сниженном легочном сосудистом сопротивлении. Даже при значительном увеличении сердечного выброса во время физической нагрузки среднее ЛАД обычно остается ниже 30 мм рт.ст. [27, с. 11]. У тренированных спортсменов

минутный сердечный выброс при физической нагрузке может превышать 20 литров, при этом среднее ЛАД на пике нагрузки увеличивается незначительно.

Другой особенностью легочного сосудистого русла является способность к ауторегуляции сосудистого тонуса и перераспределению локального кровотока для того, чтобы адаптироваться к физиологическим изменениям. Артериальная гипоксемия вызывает расширение мелких артерий и артериол в большом круге кровообращения, благодаря чему поддерживается адекватная доставка кислорода к тканям [28, с. 10; 29, с. 458]. В противоположность этому, в малом круге кровообращения в ответ на острую альвеолярную гипоксию происходит сокращение мелких легочных артерий или гипоксическая легочная вазоконстрикция [29, с. 458].

1.1.2. Неинвазивная оценка давления в легочной артерии

Катетеризация легочной артерии является "золотым стандартом", позволяющим не только с наибольшей точностью измерить давление в легочной артерии, но также определить сердечный выброс и рассчитать легочное сосудистое сопротивление. Однако, несмотря на высокую диагностическую ценность инвазивных методов исследования, они не могут использоваться в широкой практике из-за сложности процедуры, необходимости наличия квалифицированного персонала и возможности возникновения серьезных осложнений. Поэтому в последние годы все большее внимание уделяется неинвазивной оценке легочной гемодинамики.

Важнейшим этапом в развитии неинвазивных методов оценки ЛАД стало применение доплер эхокардиографии. В исследованиях была показана хорошая сопоставимость результатов доплер эхокардиографических методов с данными, полученными при катетеризации легочной артерии в условиях высокогорья [30, с. Н2014].

При наличии трикуспидальной регургитации определяется систолический градиент давления между правым желудочком и правым предсердием по скорости струи трикуспидальной регургитации при помощи постоянно-

волнового доплера. Недостатком метода является то, что трикуспидальная регургитация выявляется не у всех людей.

1.1.3. Эффекты острой гипоксии на легочное кровообращение

Гипоксическая легочная вазоконстрикция характерна для всего легочного сосудистого русла, однако основным местом локализации являются мелкие легочные артерии [8, с. 368; 31, с. 275]. Легочные вены также сокращаются в ответ на гипоксию, однако при этом наблюдаются незначительные изменения легочного венозного давления [32, с. 91]. Хотя еще не все механизмы гипоксической легочной вазоконстрикции раскрыты, согласно последним данным, основным сенсором и эффектором являются гладкомышечные клетки легочных артерий [8, с. 368]. В ответ на гипоксию происходит повышенное образование митохондриями и/или НАДФ•Н-оксидазами кислородных радикалов внутри клеток, что вызывает сокращение гладкомышечных клеток вследствие увеличения внутриклеточной концентрации ионов кальция, которые поступают внутрь клеток через кальциевые каналы, а также высвобождаются из внутриклеточных депо в эндоплазматическом ретикулуме [33, с. 134; 34, с. 283]. Многие другие факторы могут оказывать модулирующее действие на гипоксическую легочную вазоконстрикцию. Ацидоз приводит к усилению гипоксической легочной вазоконстрикции, в то время как алкалоз вызывает противоположный эффект. Суживающие действие на стенку сосудов оказывают различные эндогенные медиаторы, такие как лейкотриены, гистамин, серотонин, эндотелин-1, ангиотензин II и катехоламины. Вазодилататорные медиаторы, такие как оксид азота и некоторые простагландины, наоборот, способствуют ослаблению вазоконстрикции.

Локальное повышение легочного сосудистого сопротивления в ответ на гипоксию в ограниченных участках легких считается важным адаптивным механизмом, направленным на оптимизацию вентиляционно-перфузионных соотношений [35, с. 184]. При этом происходит ограничение кровотока в плохо вентилируемых участках легких, что увеличивает эффективность газообмена и

предупреждает развитие артериальной гипоксемии. Так, например, в случае локальной альвеолярной гипоксии при пневмонии или региональном ателектазе гипоксическая легочная вазоконстрикция происходит на ограниченном участке, отводя кровотоки от гипоксических регионов и минимизируя таким образом степень вентиляционно-перфузионного несоответствия.

Впервые повышение ЛАД в ответ на вдыхание гипоксической газовой смеси было продемонстрировано Эйлером и Лильестрандом в опытах на кошках около 80 лет назад [36, с. 302]. В последующем было обнаружено, что не все виды животных реагируют одинаково на гипоксию. Так, было обнаружено, что у одних видов животных происходит чрезмерная легочная вазоконстрикция в ответ на острую гипоксию, в то время как у других животных развивается очень слабая реакция. Для людей [37, с. 309; 38, с. Н1126] и некоторых животных [39, с. 1215; 40, с. 110] характерна умеренная степень гипоксической легочной вазоконстрикции. Для гипоксического легочного вазопрессорного ответа свойственна не только значительная межвидовая, но также и внутривидовая вариабельность [6, с. 1093; 7, с. 2].

У людей также наблюдается широкий размах индивидуальной гипоксической легочной вазореактивности [41, с. 958]. У большинства людей (нормореакторы) вдыхание гипоксической газовой смеси (10-13% кислород в азоте) приводит к умеренному повышению среднего ЛАД [41, с. 958; 42, с. 264; 43, с. 316]. В то же время, у некоторых людей (гипореакторы) наблюдается едва заметная легочная вазоконстрикция, тогда как у другой небольшой части людей (гиперреакторы) происходит чрезмерная констрикция легочных сосудов [42, с. 264; 44, с. 462].

При вдыхании 10-12% гипоксической газовой смеси или пребывании в гипобарической камере также происходит умеренное повышение ЛАД [45, с. 106; 46, с. 425; 47, с. 122; 48, с. 197]. На симулированных в условиях гипобарической камеры экстремальных высотах в 6100 м и 7620 м среднее ЛАД у здоровых жителей низкогорья составляет 19 и 34 мм рт.ст., соответственно [49, с. 522]. На симулированных высотах свыше 8000 м среднее ЛАД остается в

пределах 33 мм рт.ст. [49, с. 522], а систолическое ЛАД достигает 45 мм рт.ст. [50, с. 265].

Инвазивные измерения и неинвазивные методы оценки легочной гемодинамики показали, что при подъеме на высоты от 3800 до 4600 м наблюдается умеренное повышение среднего ЛАД до 20-25 мм рт.ст. и систолического ЛАД до 30-40 мм рт.ст. [51, с. 2044; 52, с. 2079; 53, с. 828; 54, с. 306].

При подъеме на высокогорье у некоторых здоровых жителей низкогорья может наблюдаться значительно более выраженная легочная гипертензия, что может предрасполагать к развитию высокогорного отека легких. Действительно, для людей, перенесших в анамнезе высокогорный отек легких, характерно чрезмерное повышение ЛАД в ответ на вдыхание гипоксической газовой смеси и во время акклиматизации к высокогорью [52, с. 2079; 55, с. 546; 56, с. 981]. Тем не менее, не у всех гиперреакторов развивается высокогорный отек легких, что подразумевает наличие дополнительных факторов, способствующих развитию этого заболевания. Так, нами был описан интересный случай высокогорного отека легких у сотрудника золоторудной компании, впервые развившегося после 10 лет успешной работы на высокогорье на фоне острой респираторной инфекции [57, с. 235]. Примечательно, что при обследовании у пациента была выявлена чрезмерная гипоксическая легочная вазоконстрикция.

1.1.4. Легочное кровообращение при воздействии хронической гипоксии

Длительное проживание на больших высотах вызывает определенные физиологические и структурные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у жителей высокогорья [3, с. 1133; 4, с. 57; 58, с. 12]. Для жителей высокогорья характерно умеренное увеличение количества эритроцитов и умеренное повышение ЛАД. Согласно ранним исследованиям, у взрослых среднее ЛАД на высокогорье в зависимости от высоты местности составляет 21-29 мм рт.ст. Однако многими исследователями была показана значительная

вариабельность значений ЛАД на высокогорье [44, с. 462; 59, с. 151]. Например, в то время как у большинства перуанских горцев на высоте 4540 м среднее ЛАД превышает 25 мм рт.ст., у 10% давление в легочной артерии остается в пределах нормальных для уровня моря значений и только у 10% горцев – превышает 40 мм рт.ст. [59, с. 151], что свидетельствует о наличии у них легочной гипертензии.

Значения ЛАД находятся в обратной зависимости от степени насыщения артериальной крови кислородом и в прямой зависимости от высоты местности проживания [3, с. 1133]. Исследования легочной гемодинамики у южноамериканских индейцев, проживающих на различных высотах от уровня моря до высокогорных районов, обнаружили тесную корреляцию между ЛАД и высотой проживания [60, с. 447]. Однако эта зависимость имеет нелинейный характер [3, с. 1133]. Так, ЛАД остается неизменным на высотах ниже 2000 м [8] и повышается незначительно до высоты 3000 м [44, с. 462; 61, с. 508; 62, с. 34; 63, с. 284]. Однако на высотах свыше 3000 м небольшое изменение высоты сопровождается более значительным изменением давления.

Систематический обзор и мета-анализ эхокардиографических исследований показали незначительное повышение оценочного систолического ЛАД до 25 мм рт.ст. у здоровых жителей высокогорья, что на 7 мм рт.ст. выше значений таковых у жителей равнин [64, с. 1152]. Анализ также не выявил значительных различий в уровнях ЛАД между горцами, проживающими в различных географических провинциях, и между представителями различных популяций [64, с. 1152]. К сожалению, до настоящего времени не было проведено гемодинамических исследований на сопоставимых высотах у горцев Тянь-Шаня и Памиро-Алая. Ранние исследования были проведены в Бишкеке на высоте 760 м и в полевых условиях, однако на меньших высотах до 3000 м [65, с. 1397].

1.2. Особенности правого желудочка сердца и его реакция на гипоксию

Структурно-функциональное состояние правого желудочка в норме и патологии, особенно диагностика его дисфункции при различных патологиях изучены крайне недостаточно. Это связано с исторически сложившимся восприятием функции правого желудочка как гемодинамически незначительной [66, с. 40; 67, с. 138]. Однако все больше исследований свидетельствуют о том, что нарушение функции правого желудочка играет важную роль в заболеваемости и смертности людей, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кроме того, проблема надежной оценки структурно-функционального состояния правого желудочка обусловлена трудностью исследования правого желудочка из-за особенностей его строения и функционирования. По сравнению с левым желудочком правый желудочек имеет ряд четких морфофункциональных отличий: отдельное от левого желудочка эмбриологическое развитие; большая податливость по сравнению с левым желудочком; более тонкие (3–5 мм) и в то же время более грубые стенки с множественными трабекулами и поперечным модераторным пучком в апикальном отделе; неправильные треугольные очертания в продольном и форма полумесяца в поперечном сечении и другие особенности.

1.2.1. Оценка структуры и функции правого желудочка сердца

Хотя инвазивные методы измерения функции правого желудочка по-прежнему остаются золотым стандартом, роль неинвазивных методов визуализации в клинической практике в последние годы приобретает все более возрастающее значение. В настоящее время для неинвазивной оценки функции правого желудочка используются различные методы, включающие помимо эхокардиографии магнитно-резонансную томографию, компьютерную томографию и другие [68, с. 190; 69, с. 350]. Хотя все перечисленные методы исследования позволяют оценить структуру и насосную функцию правого желудочка и выигрывают в точности, они доступны в полной мере лишь хорошо оснащенным клиникам. К тому же ввиду высокой стоимости они не могут широко использоваться в практическом здравоохранении.

Благодаря новейшим достижениям ультразвуковой техники эхокардиография в настоящее время является наиболее ценным и распространенным методом неинвазивной качественной и количественной оценки морфологических и функциональных изменений сердечно-сосудистой системы при самых различных заболеваниях. Появление в последние годы новых методов в дополнение к традиционным значительно улучшило возможности эхокардиографической оценки систолической и диастолической функции правого желудочка [70, с. 552; 71, с. 226]. Поэтому эхокардиография является методом выбора для неинвазивной оценки функции правого желудочка сердца. Однако в отличие от левого желудочка, в рутинной клинической практике эхокардиографическая оценка структуры и функции правого желудочка проводится в неполном объеме либо совсем не проводится, что связано с отсутствием у врачей необходимых знаний и навыков исследования правого желудочка сердца [72, с. 686].

К основным эхокардиографическим параметрам систолической функции правого желудочка относятся: фракционное изменение площади правого желудочка, систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана, систолическая скорость миокарда в латеральной зоне фиброзного кольца трикуспидального клапана, соотношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения транстрикуспидального кровотока E к максимальной скорости ранней диастолической волны движения трикуспидального кольца E' и другие [72, с. 686; 73, с. 82].

Принято считать, что, пользуясь таким показателем сократимости как фракция выброса правого желудочка (ФВ ПЖ), можно адекватно судить о его сократительной способности. Фракция выброса представляет собой соотношение ударного объема к конечно-диастолическому объему, и, следовательно, более точно отражает состояние внутрисердечной гемодинамики, чем минутный объем кровообращения. ФВ ПЖ является ценной мерой оценки глобальной функции правого желудочка, однако его следует использовать с осторожностью, так как на ФВ ПЖ оказывают влияние не только

сократимость, но также пост- и преднагрузка. Следовательно, сниженная ФВ ПЖ может не подразумевать нарушенную сократимость.

Фракционное изменение площади правого желудочка является достаточно простым методом количественной оценки систолической функции правого желудочка и рассчитывается как процентное изменение площади правого желудочка в течение сердечного цикла [74, с. 527].

Систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (TAPSE) в М-режиме — достаточно простой метод, позволяющий рассчитать амплитуду систолического движения латерального трикуспидального кольца. Было показано, что TAPSE хорошо коррелирует с фракцией выброса правого желудочка, определенной посредством радионуклидных методов [74, с. 527], а также выживаемостью больных с легочной гипертонией [75, с. 1035].

Систолическая скорость миокарда (S') в латеральной зоне фиброзного кольца трикуспидального клапана, определяемая с помощью тканевой импульсно-волновой эхокардиографии, служит показателем продольной систолической функции правого желудочка [73, с. 82]. Тканевая доплер эхокардиография движений фиброзного кольца трикуспидального клапана является более простой процедурой по сравнению с регистрацией движений различных сегментов миокарда, что объясняется большой скоростью и амплитудой его движения, четкостью анатомических ориентиров по сравнению с сегментами миокарда. Более того, систолическая скорость движения фиброзного кольца трикуспидального клапана коррелирует с глобальной сократимостью правого желудочка [76, с. 341].

Миокардиальный индекс (индекс Тея) представляет собой попытку распространить использование временных интервалов для характеристики как систолической, так и диастолической функции, исходя из того, что эти функции взаимозависимы и неразрывно связаны. Индекс Тея рассчитывается как сумма периодов изоволюмического сокращения и изоволюмического расслабления, отнесенная ко времени изгнания. Ранее было показано, что миокардиальный индекс позволяет неинвазивно оценивать глобальную функцию правого

желудочка и коррелирует со степенью тяжести заболевания и выживаемостью у больных с идиопатической легочной гипертонией [77, с. 839]. Следует отметить, что на этот показатель не оказывают влияние частота сердечных сокращений, величина давления в правом желудочке, степень трикуспидальной регургитации и выраженность дилатации правого желудочка.

1.2.2. Эффекты острой гипоксии на правый желудочек

Раннее исследование с применением радионуклидной вентрикулографии показало, что в ответ на вдыхание 8-12% гипоксических газовых смесей систолическая функция правого желудочка не изменяется [78, с. 236]. Действительно, недавние эхокардиографические исследования в условиях острой нормо- и гипобарической гипоксии показали отсутствие изменений размеров правого желудочка и изменений со стороны таких показателей систолической функции правого желудочка, как фракционное изменение площади правого желудочка, TAPSE, S', максимальная скорость и ускорение смещения фиброзного кольца трикуспидального клапана в фазу изоволюмического сокращения, а также скорость продольного смещения, деформация и скорость деформации различных сегментов свободной стенки правого желудочка [79, с. 1050; 80, с. 20; 81, с. N1392; 83, с. 516]. Не было выявлено изменений систолической функции правого желудочка также во время интенсивной физической нагрузки в гипоксических условиях [84, с. 88]. Однако, в другом эхокардиографическом исследовании было показано, что у одной трети высокоотренированных спортсменов интенсивная физическая нагрузка на высокогорье может приводить к дилатации и нарушению систолической функции правого желудочка вследствие высокой легочной гипертонии [85, с. 469].

Допплер эхокардиографические исследования показали увеличение времени изоволюмического расслабления правого желудочка и уменьшение отношения максимальных скоростей раннего и позднего транстрикуспидальных потоков E/A в ответ на вдыхание 12% гипоксической смеси [81, с. N1392]. Было

показано, что дыхание 10-12% гипоксической газовой смесью сопровождается изменением глобальной функции правого желудочка у здоровых молодых людей [83, с. 516], в основе которого лежит диастолическая дисфункция правого желудочка [79, с. 1050]. Однако, в другом эхокардиографическом исследовании увеличение индекса Тейя в ответ на острую гипоксию было выявлено лишь у людей, предрасположенных к развитию высокогорного отека легких [86, с. 2968].

Для уточнения влияния острой гипоксии на правый желудочек у здоровых жителей равнин и низкогорья мы провели систематический обзор, в который включили 37 исследований [87, с. 2]. Проведенный нами анализ показал противоречивость данных литературы, что может быть связано со множеством факторов, включающим различия в дизайне исследований, отсутствие стандартных подходов к оценке правого желудочка и малое количество участников исследований. Кроме того, остается неизученным влияние на гипоксические ответы правого желудочка таких факторов как возраст, пол, этническая принадлежность, физическая активность, факторы окружающей среды, способ восхождения и многие другие.

1.2.3. Эффекты хронической гипоксии на функцию правого желудочка

Первые данные о возможных изменениях со стороны сердца были получены при изучении рентгенограмм грудной клетки у перуанских горцев, живущих на высотах 3050-4575 м в Андах [11, с. 70; 12, с. 914; 13, с. 670]. При сравнении полученных результатов с ранее опубликованными нормальными значениями для жителей равнины, было обнаружено увеличение размеров сердца у горцев. Проведенные в последующем рентгеноскопические исследования показали увеличение размеров сердца за счет правых отделов сердца [13, с. 670]. Наличие ГПЖ сердца у перуанских горцев было также подтверждено при анализе электрокардиограмм [14, с. 88; 15, с. 720; 16, с. 112]. Отличительной особенностью ГПЖ сердца на высокогорье является наличие электрокардиографических признаков при относительно мягкой легочной

гипертонии [15, с. 720]. Ранние патологоанатомические исследования подтвердили наличие ГПЖ у части горцев [17, с. 71; 18, с. 110]. Однако в условиях высокогорья (во всяком случае до высот в 5000 м) повышение ЛАД у большинства горцев незначительное или умеренное и поэтому развивающаяся ГПЖ сердца умеренно выражена и может не приводить к развитию сердечной недостаточности.

1.3. Высокогорная легочная гипертония

В нескольких обзорных статьях мы подробно описали историю открытия, патогенез, основные клинические проявления, диагностику, лечение и профилактику высокогорной легочной гипертонии [58, с. 17; 88, с. 77]. Поэтому здесь будут приведены лишь краткие сведения с учетом новых научных данных.

Согласно международному консенсусу, принятому около 20 лет назад, высокогорная легочная гипертония – это синдром, поражающий детей и взрослых, длительно проживающих на высотах свыше 2500 м, и характеризующийся уровнем среднего ЛАД выше 30 мм рт.ст. или систолического ЛАД выше 50 мм рт.ст. на высокогорье, ГПЖ, сердечной недостаточностью, умеренной гипоксемией, отсутствием эритроцитоза (концентрация гемоглобина < 19 г/дл у женщин и < 21 г/дл у мужчин) [89, с. 148] и при исключении наличия персистирующей легочной гипертонии новорожденных и вторичной легочной гипертонии на фоне хронических заболеваний органов дыхания или сердечно-сосудистых заболеваний. По течению выделяют острую и хроническую формы, а также высокогорную легочную гипертонию у детей. У детей до 6 месяцев среднее и систолическое ЛАД должны превышать 50 мм рт.ст. и 65 мм рт. ст. соответственно. Согласно клинической классификации легочных гипертоний высокогорная легочная гипертония наряду с другими вторичными формами легочных гипертоний на почве хронических заболеваний и пороков развития органов дыхания и нарушений дыхания во время сна относится к третьей группе [24, с. 98].

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 наличие легочной гипертензии оценивалось на основе косвенных методов с низкой чувствительностью, таких как ЭКГ и рентгенография. Более того, дополнительные трудности в оценке распространенности высокогорной легочной гипертензии обусловлены отсутствием в прошлом единой терминологии и классификации высокогорных заболеваний [3, с. 1133]. Кроме того, в ранних исследованиях не проводилось детальное фенотипирование пациентов и все случаи повышения ЛАД относили к высокогорной легочной гипертензии.

Острая альвеолярная гипоксия способствует развитию легочной гипертензии за счет легочной вазоконстрикции. Хроническая гипоксическая легочная гипертензия характеризуется наличием стойкого сокращения и ремоделирования легочных сосудов [90, с. 797]. В основе структурных изменений в стенке легочных сосудов лежат увеличение пролиферации и ингибирование апоптоза гладкомышечных клеток легочных артерий, что приводит к утолщению средней оболочки артерии, а также появлению новой мышечной оболочки в легочных артериолах. Помимо легочной вазоконстрикции и ремоделирования легочных сосудов дополнительную роль в повышении легочного сосудистого сопротивления при высокогорной легочной гипертензии, особенно при наличии чрезмерного эритроцитоза или хронической горной болезни, могут играть также увеличение вязкости и объема циркулирующей крови [91, с. 1371; 92, с. 3021].

Выраженность высокогорной легочной гипертензии имеет значительную индивидуальную вариабельность, что может отражать как вариабельность интенсивности гипоксического стимула вследствие различий вентиляционного ответа, так и вариабельность легочного сосудистого ответа вследствие врожденных различий гипоксической реактивности легочных сосудов. Для гипоксического легочного вазопрессорного ответа характерна значительная

межвидовая и внутривидовая вариабельность [6, с. 1093; 7, с. 2; 8, с. 367]. У людей также наблюдается широкий размах индивидуальной гипоксической легочной вазореактивности [41, с. 958], что позволило выделить нормореакторов, гипореакторов и гиперреакторов [5, с. 47; 7, с. 2; 44, с. 462]. Нашими исследованиями ранее было показано важное значение гипоксической реактивности легочных сосудов для прогрессирования высокогорной легочной гипертонии у кыргызских горцев [65, с. 1397]. Известно, что многочисленные факторы могут оказывать модулирующее действие на выраженность гипоксической легочной гипертонии. Тем не менее, роль модулирующих факторов на выраженность повышения ЛАД и течение легочной гипертонии остается не изученным.

Выраженное увеличение давления в легочной артерии вызывает повышенную нагрузку на правый желудочек сердца, ведущую к развитию его гипертрофии и дисфункции. Примерно у 10% уроженцев низкогорья с хронической высокогорной легочной гипертонией и 6,8% коренных горцев развивается застойная правожелудочковая недостаточность [93, с. 147].

Раньше высокогорную легочную гипертонию относили к ХГБ. Помимо этого, выделяли также особые формы: подострую горную болезнь младенцев и подострую горную болезнь взрослых. В настоящее время все эти формы относятся к высокогорной легочной гипертонии.

Подострая горная болезнь младенцев развивается преимущественно у младенцев, родившихся на низкогорье, при их длительном пребывании (2-3 месяца) на высокогорье [94, с. 157]. В основе заболевания лежит тяжелая гипоксическая легочная гипертония с выраженной правожелудочковой недостаточностью. Практически все случаи заболевания описаны у младенцев ханьского происхождения [94, с. 157]. Нами был также впервые представлен интересный случай подострой горной болезни у ребенка кыргызской национальности [95, с. 210].

Подострая горная болезнь взрослых развивается у 10-20% акклиматизированных уроженцев низкогорья при длительном пребывании

(более 3 месяцев) на высотах 5800-6700 м в сочетании с интенсивной физической активностью [94, с. 157; 96, с. 562]. Частота развития заболевания зависит от высоты местности и продолжительности пребывания на экстремальной высоте [97, с. S20]. В основе заболевания лежит тяжелая гипоксическая легочная гипертензия с выраженной правожелудочковой недостаточностью. Примечательно, что легочная гипертензия и все признаки легочного сердца исчезают в течение нескольких недель пребывания на низкогорье [98, с. 512].

У подавляющего большинства аборигенов высокогорья высокогорная легочная гипертензия протекает субклинически [4, с. 57]. У уроженцев низкогорья проявления высокогорной легочной гипертензии могут впервые проявиться через 5-42 месяца пребывания на высоте свыше 3500 м [93, с. 147]. У коренных жителей высокогорья заболевание может многие годы протекать бессимптомно и впервые проявиться при совершении восхождения на еще большую высоту или после выполнения интенсивной физической нагрузки [99, с. 842].

ЛАД и легочное сосудистое сопротивление у больных высокогорной легочной гипертензией выше, чем у здоровых горцев, при этом давление заклинивания легочной артерии не изменяется. При развитии выраженной правожелудочковой сердечной недостаточности может наблюдаться даже снижение ЛАД. При небольшой физической нагрузке происходит чрезмерное увеличение ЛАД, указывающее на то, что даже незначительная физическая активность, связанная с повседневной деятельностью, может увеличивать гемодинамическую нагрузку на правый желудочек. В ответ на вдыхание кислорода ЛАД снижается незначительно, что может свидетельствовать о наличии стойких структурных изменений в легочных сосудах [100, с. 329].

1.4. Нарушения дыхания во время сна на высокогорье

1.4.1. Паттерны дыхания во время сна у жителей высокогорья

Сон на высокогорье у уроженцев низкогорья характеризуется выраженной гиповентиляцией со значительными периодами десатурации артериальной

крови. На высокогорье, где альвеолярное напряжение кислорода снижено, апноэ во время сна может приводить к более быстрой и более выраженной гипоксемии, чем на уровне моря.

Исследования сна во время акклиматизации к высокогорью у индийских солдат показали, что у уроженцев высокогорья снижена продолжительность медленно-волнового сна и отмечаются более редкие пробуждения по сравнению с уроженцами равнин во время сна на высокогорье [101, с. 124]. Однако сравнение параметров сна у молодых солдат тибетского происхождения с таковыми у частично акклиматизированных ханьцев не выявило существенных различий в структуре сна между ними, за исключением меньшей продолжительности NREM фазы сна и более низкой средней сатурации кислорода периферической крови во время сна у последних на высоте 3800 м [102, с. 224].

Интересные сравнительные исследования молодых тибетцев и полностью акклиматизированных и ханьцев, родившихся на высокогорье, были проведены сначала на высоте 2261 м, а затем в условиях симулированной высоты 5000 м [103, с. 188]. На высоте 2261 м не было выявлено существенных различий между ханьцами и тибетцами, за исключением большего количества эпизодов пробуждения у ханьцев [103, с. 188]. На высоте 5000 м количество эпизодов пробуждения было практически одинаковым в обеих группах горцев, однако отмечались частые эпизоды периодического дыхания и наблюдалась выраженная десатурация артериальной крови [103, с. 188]. В то же время у тибетцев наблюдались более высокие значения насыщения артериальной крови кислородом и лучшая структура сна (более продолжительная стадия 2 NREM фазы сна) [103, с. 188].

В отличие от вышеперечисленных исследований полисомнография, проведенная у 8 здоровых горцев в Серо де Паско (4330 м, Перу), не выявила изменений паттернов сна, однако обнаружила снижение эффективности сна за счет частых пробуждений [104, с. 179]. Также было показано, что продолжительность медленно-волнового сна и REM-сна у здоровых молодых

горцев не отличалась от таковой у жителей низкогорья [105, с. 250]. Примечательно, что частые пробуждения коррелировали с эпизодами центрального апноэ, которые сопровождались более выраженной десатурацией периферической крови [105, с. 250].

1.4.2. Синдром обструктивного апноэ сна на высокогорье

СОАС относится к числу наиболее распространенных заболеваний на высокогорье и является серьезной проблемой современного здравоохранения. В то же время влияние высокогорья на течение СОАС у горцев остается малоизученным.

Исследование CRONICAS Cohort Study провело сравнительный анализ распространенности СОАС среди жителей равнин и высокогорья Перу [106, с. 12], согласно которому СОАС чаще встречался у жителей высокогорья [106, с. 12]. Кроме того, индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) у горцев (11,7 (5,9–25,1)) в два раза превышал таковой у жителей равнин (6,1 (2,2–12,6)), в основном за счет увеличения эпизодов центрального апноэ. Сатурация кислорода периферической крови у горцев была ниже как во время сна ($83,0 \pm 2,4\%$ против $93,3 \pm 1,5\%$), так и в период бодрствования ($84,3 \pm 2,5\%$ против $94,7 \pm 1,3\%$) [106, с. 12].

Исследования молодых тибетцев показали, что нарушения дыхания во время сна у них наблюдаются с одинаково низкой частотой [107, с. 612]. В другом исследовании шерпов, длительно проживавших на высотах 3450–3850 м в Непале, было выявлено снижение средней сатурации кислорода периферической крови с увеличением возраста [108, с. 133]. Причем у одной трети обследованных выявлялись периодические флюктуации сатурации кислорода периферической крови [108, с. 133]. Эти обследуемые были старше и у них отмечалась более низкая средняя сатурация кислорода периферической крови во время сна ($84,59 \pm 4,7\%$) по сравнению с таковой у обследуемых без флюктуаций ($87,29 \pm 3,6\%$) [108, с. 133].

Ретроспективное исследование 425 ханьцев и тибетцев с СОАС не выявило различий по ИАГ между ними [109, с. 415]. В то же время значения средней и

наименьшей сатурации кислорода во время сна у тибетцев с умеренным и тяжелым СОАС были значительно ниже по сравнению с таковыми у ханьцев [109, с. 415]. В отличие от этих данных проспективное обсервационное исследование тибетцев и ханьцев, длительно проживавших на высоте 3200 м и у которых имелся храп либо засвидетельствованное апноэ, выявило более выраженную гипоксемию (85,0% (83,0; 88,0) против 88,5% (87,0; 90,0)), значительно большее количество и более продолжительные эпизоды апноэ/гипопноэ у тибетцев (53,9 (32,0; 77,5) против 22,2 (12,8; 39,2)) [110]. Кроме того, регрессионный анализ показал, что этническая принадлежность к тибетцам, окружность шеи и продолжительность проживания на высокогорье являлись предикторами общего ИАГ [110, с. 1534]. Примечательно, что количество эпизодов центрального апноэ сна было минимальным как у тибетцев, так и у ханьцев, что возможно было связано с включением в исследование исключительно пациентов с симптомами СОАС [110, с. 1534].

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 и приводить в последующем к структурному ремоделированию легочных сосудов и развитию стойкой легочной гипертензии. Легочная гипертензия, в свою очередь, может приводить к увеличению нагрузки на правый желудочек и как следствие развитию правожелудочковой недостаточности и увеличению смертности больных [111, с. 2]. Действительно, опубликованные нами в 2017 году систематический обзор и мета-анализ показали наличие дилатации, гипертрофии и дисфункции правого желудочка у пациентов с СОАС, проживающих в равнинной местности [21, 1587865]. Также в экспериментальных исследованиях было показано, что сочетание хронической гипоксии с интермиттирующей гипоксией приводит к развитию легочной гипертензии у мышей [112, с. 25]. Эти данные позволяют предполагать наличие более высокого риска развития легочной гипертензии у

горцев с СОАС по сравнению с пациентами с СОАС, проживающими на низкогорье.

Влияние высокогорного климата на выраженность проявлений и течение СОАС у постоянных жителей высокогорья остается недостаточно изученным. Имеются лишь 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 давления в легочной артерии. Так, у больных с СОАС, проживающих на умеренных высотах, наблюдаются более высокие значения систолического ЛАД ($38,35 \pm 8,60$ мм рт.ст. против $30,94 \pm 6,47$ мм рт.ст.) и небольшое увеличение объемов правого желудочка (конечно-диастолический объемный индекс ПЖ, $48,15 \pm 11,48$ против $41,48 \pm 6,45$ мл/м², конечно-систолический объемный индекс ПЖ, $26,50 \pm 8,11$ против $22,15 \pm 3,85$ мл/м²) по сравнению со здоровыми горцами [23]. Наличие синдрома ожирения с гиповентиляцией в условиях высокогорья может усиливать повышение ЛАД, а также способствовать его прогрессированию [113, с. 555; 114, с. 1175]. Действительно, в исследовании 20 горцев с ожирением на высоте 2240 м легочная гипертензия была обнаружена у 16 (80%) из них [113, с. 555]. В другом исследовании легочная гипертензия была выявлена у 55 из 57 (96,5%) больных с ожирением, проживающих на высотах 2100-2400 м [114, с. 1175].

1.4.3. Нарушения дыхания во время сна и дизадаптация к проживанию на высокогорье

Согласно ранним исследованиям нарушения дыхания во время сна могут представлять серьезную проблему для горцев при наличии заболеваний, обусловленных дизадаптацией к проживанию на высокогорье. Так, полисомнографическое исследование, проведенное в Серо де Паско (4330 м) у 8 перуанских горцев с полицитемией, показало, что эффективность сна была 91%, а относительная продолжительность глубокого сна (стадии 3 и 4 NREM фазы

сна) составила 26% [105, с. 250]. При наличии избыточного эритроцитоза или преклинической ХГБ выявлялись легкие нарушения дыхания во время сна [115, с. 190]. Другими исследователями было также показано, что у горцев с высокогорной полицитемией, проживающих в Северной и Южной Америке, часто наблюдаются нарушения дыхания во время сна [116, с. 5; 117, с. S41]. В то же время исследование аборигенов Анд не выявило различий в частоте и продолжительности эпизодов апноэ и гипопноэ между здоровыми горцами и больными с избыточным эритроцитозом [118, с. 42].

У боливийских индейцев с ХГБ обнаружены более тяжелые нарушения дыхания во время сна (ИАГ $38,9 \pm 25,5$ против $14,3 \pm 7,8$ событий в час) и более выраженная ночная гипоксемия ($80,2\% \pm 3,6\%$ против $86,8\% \pm 1,7\%$) по сравнению со здоровыми горцами [119, с. 992]. Аналогичные исследования у горцев ханьского происхождения показали, что у больных с ХГБ отмечаются более частые и продолжительные периоды нарушения дыхания во время сна, сопровождающиеся более тяжелой гипоксемией, чем у здоровых горцев [107, с. 612; 120, с. 5]. При этом у больных с ХГБ, в отличие от здоровых горцев, не происходит компенсаторного увеличения кровотока в сонных артериях, что еще больше ухудшает снабжение головного мозга кислородом и ведет к усугублению нарушений дыхания во сне и усилению ночной гипоксемии [107, с. 612]. В отличие от этих данных недавние исследования в Ла-Ринконада (Перу), одном из высочайших населенных пунктов на Земле, не выявили значительных нарушений дыхания во время сна у пациентов с ХГБ по сравнению со здоровыми горцами [121, с. 1885]. В то же время у пациентов с ХГБ наблюдалась значительно более выраженная ночная гипоксемия (74% (68–80) против 79% (77–82)) [121, с. 1885].

Таким образом, данные о наличии нарушений дыхания во время сна у горцев с полицитемией и ХГБ противоречивы. Однако недавно опубликованные данные указывают на то, что даже при отсутствии значительной разницы по наличию и выраженности нарушений дыхания во время сна между пациентами с ХГБ и здоровыми горцами изоволюмическая гемодилюция, часто

используемая для лечения ХГБ, приводит к значительному нарастанию ИАГ (с $40,9 \pm 6,9$ событий в час до $61,5 \pm 7,7$ событий в час) и утяжелению ночной гипоксемии (снижение ночной оксигенации кислорода с $83,4 \pm 0,4\%$ до $80,6 \pm 0,8\%$) [122, с. 2424]. Представляется интересным также тот факт, что по сравнению со здоровыми жителями высокогорья у горцев с высокогорной полицитемией и у пациентов с ХГБ независимо от наличия нарушений дыхания во время сна наблюдается более глубокая гипоксемия как в период бодрствования, так и в ночное время [107, с. 612; 116, с. 5; 117, с. S41; 118, с. 42; 119, с. 992; 120, с. 5; 121, с. 1885]. Следует отметить, что более выраженная гипоксемия может приводить к более выраженной гипоксической легочной вазоконстрикции и более значительному повышению ЛАД у горцев.

Резюме. Проживание на высокогорье может приводить к развитию гипоксической легочной артериальной гипертензии. В ранних исследованиях детальное фенотипирование пациентов не проводилось и считалось, что все случаи повышения ЛАД были обусловлены воздействием хронической гипоксии, и поэтому их относили к высокогорной легочной гипертензии. Кроме того, все ранние исследования проводились на небольшом количестве пациентов. Поэтому величины ЛАД у жителей высокогорья и распространенность высокогорной легочной гипертензии и других клинических форм легочной гипертензии на высокогорье остаются малоизученными. Многочисленные факторы могут оказывать модулирующее действие на выраженность гипоксической легочной гипертензии. Однако патогенетическое значение многих этих факторов в развитии и модулировании легочной гипертензии у горцев остается не изученным. СОАС относится к числу наиболее распространенных заболеваний на низкогорье и является серьезной проблемой современного здравоохранения. В то же время влияние высокогорья на течение СОАС и влияние нарушений дыхания на легочную гемодинамику у горцев остается малоизученным. Имеющиеся данные литературы очень скудные, противоречивые и были получены на малом числе горцев и у представителей

горных популяций, отличных от кыргызской. Все вышеперечисленные факторы послужили основанием для проведения нашего исследования.

ГЛАВА 2

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования и контингент обследованных

Для достижения цели и решения задач настоящего исследования нами обследован следующий контингент пациентов:

а) В скрининговое популяционное исследование были включены 1341 взрослый горец и 541 взрослый житель высокогорья обоих полов кыргызской национальности;

б) У 62 пациентов с хронической высокогорной легочной гипертонией 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;

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

г) 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;

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

е) Влияние высокогорья на течение нарушений дыхания во время сна и на структурно-функциональное состояние сердца было исследовано у 33 горцев

кыргызской национальности с СОАС и у 33 сопоставимых по полу, возрасту и факторам риска СОАС жителей высокогорья с СОАС;

ж) 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 2.1.

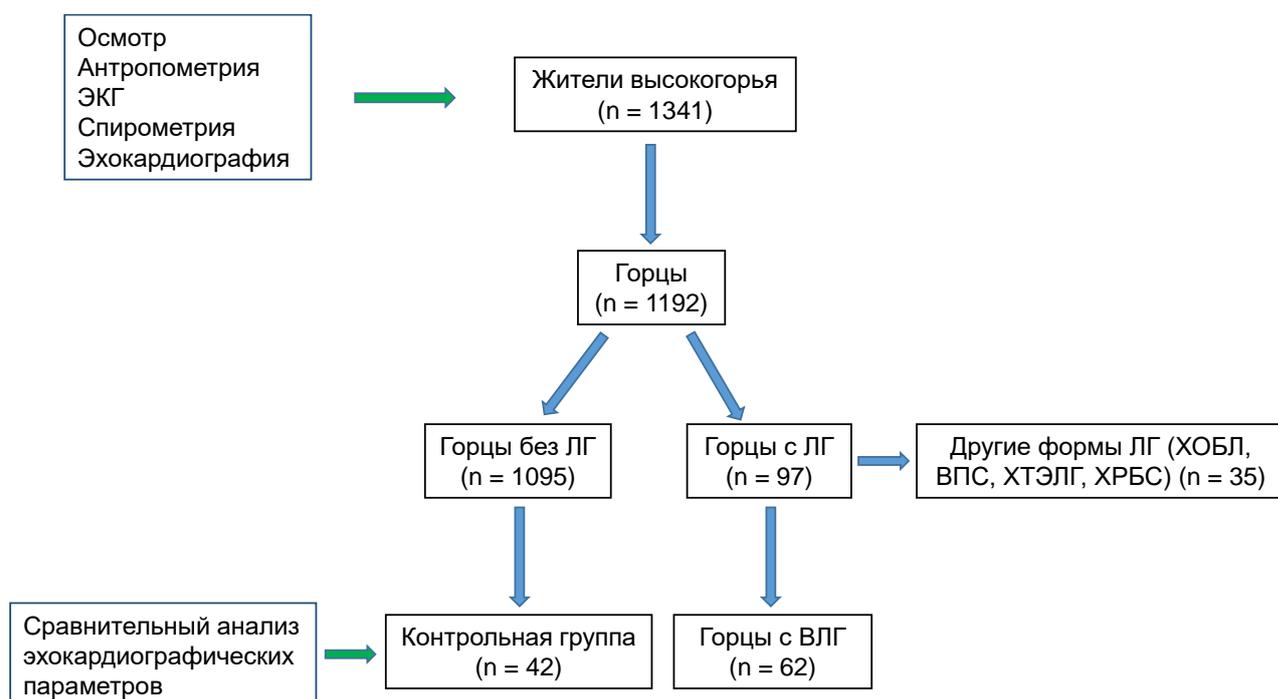


Рисунок 2.1 – Дизайн популяционного исследования среди жителей высокогорья

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

На первом этапе было проведено сплошное скрининговое популяционное исследование среди взрослого населения, включавшее в себя проведение следующих методов: анкетирование, антропометрические измерения, спирометрия, электрокардиография, эхокардиография, общий анализ крови для

определения концентрации гемоглобина, концентрация эритроцитов и других параметров крови, забор плазмы и сыворотки крови для последующих биохимических и других лабораторных анализов.

На втором этапе были определены группы сравнения здоровых лиц и пациентов с высокогорной легочной гипертонией по данным скринингового популяционного исследования. В этих группах был проведен сравнительный анализ эхокардиографических параметров легочной гемодинамики и структурно-функционального состояния правого желудочка сердца.

На третьем этапе были определены группы здоровых лиц и лиц с высокой вероятностью СОАС по данным Берлинского опросника. У части обследуемых в этих группах было дополнительно проведено полисомнографическое исследование. В этих группах было также проведено сравнение эхокардиографических параметров легочной гемодинамики и структурно-функционального состояния правого желудочка сердца.

На четвертом этапе были сравнены полисомнографические и эхокардиографические параметры у горцев с СОАС и пациентов с СОАС с сопоставимыми факторами риска, проживающими на низкогорье.

На пятом этапе у части пациентов в группе горцев с СОАС была проведена краткосрочная СИПАП-терапия и оценены ее эффекты на нарушения дыхания во время сна.

Дополнительно были исследованы перспективные циркулирующие биомаркеры в плазме и сыворотке крови больных с высокогорной легочной гипертонией.

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 2.2.

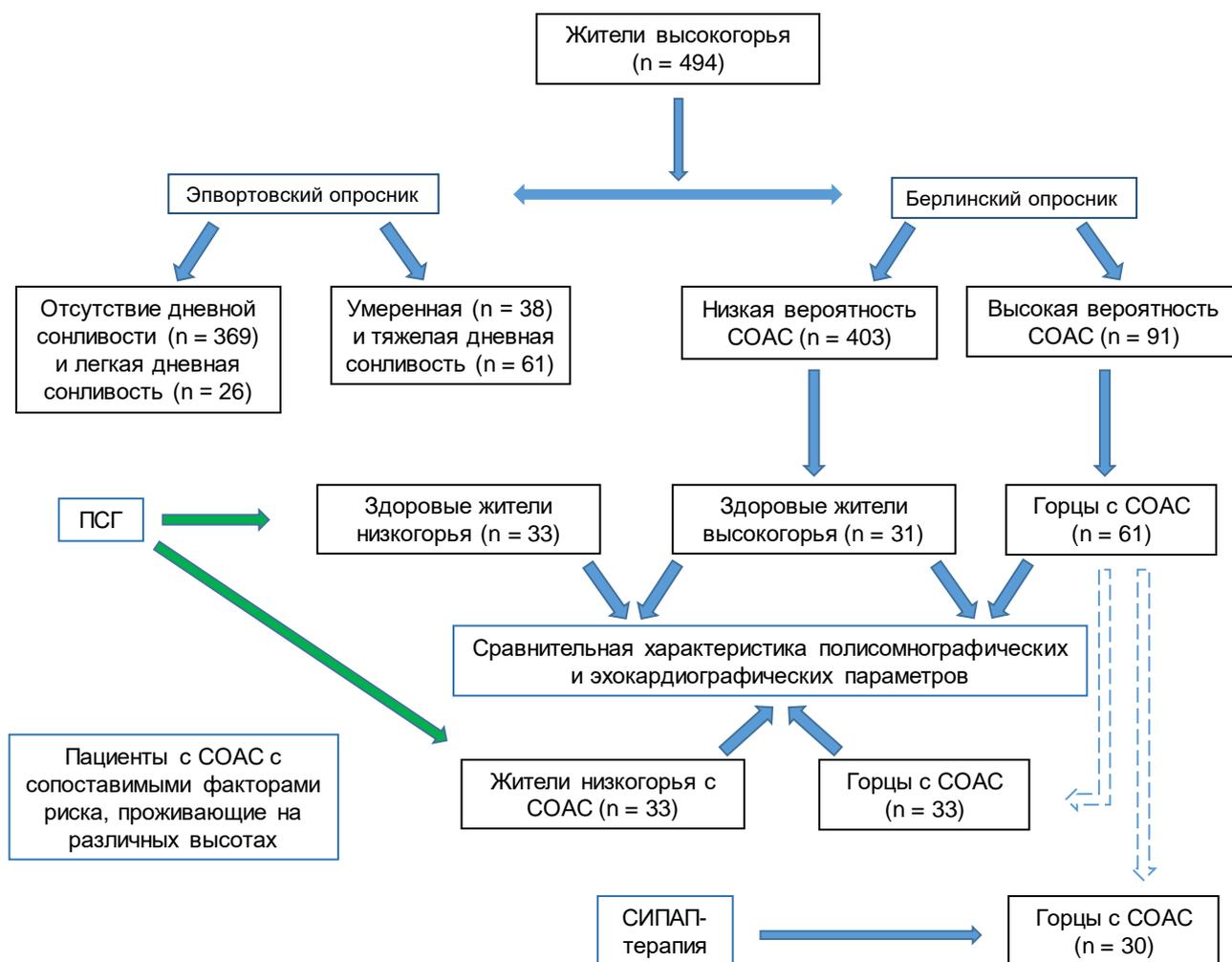


Рисунок 2.2 – Дизайн исследования нарушений дыхания во время сна у жителей высокогорья

Критерии включения в исследование

В скрининговое популяционное исследование были включены все лица в возрасте от 18 до 70 лет, постоянно проживающие на высокогорье или низкогогорье.

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 гипертензии и СОАС были включены пациенты, соответствующие критериям диагностики данных заболеваний по данным скринингового исследования (см. Методы исследования).

Критерии исключения из 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).

2.2. Специальные методы исследования

Методы исследования включали общий опрос и заполнение специально разработанных анкет, осмотр, измерение антропометрических показателей и артериального давления, общий анализ крови, измерение насыщения крови кислородом, электрокардиографию в 12 отведениях, спирометрию, двумерное и тканевое доплер эхокардиографическое исследование и полисомнографию. Со всеми участниками исследования проводилась беседа о цели и объеме

исследований. Пациента включали в исследование после получения его согласия.

Более подробное описание методов общеклинического осмотра, измерения артериального давления, насыщения крови кислородом, оксида азота в выдыхаемом воздухе, проведения общего и иммуноферментного анализа крови, электрокардиографии, спирометрии представлено в приложении 1.

Эхокардиографическое исследование. Ультразвуковое исследование сердца проводилось на портативном ультразвуковом аппарате SX50 фирмы Phillips (Нидерланды) с использованием широкополосного датчика с секторной матрицей S5-1. В положении обследуемого лежа на спине или на левом боку из парастернального и верхушечного доступов в позиции длинной и короткой осей левого желудочка определялись размеры полостей сердца и толщина стенок согласно рекомендациям Американской ассоциации эхокардиографии [128, с. 234].

Фракция выброса левого желудочка и минутный объем сердца рассчитывались с помощью бипланового метода дисков Симпсона для определения объемов левого желудочка сердца с использованием четырехкамерной и двухкамерной апикальных позиций [128, с. 234].

Для оценки систолического ЛАД оценивался градиент давления между правым желудочком и правым предсердием с помощью постоянно-волновой доплер эхокардиографии по трикуспидальной регургитации (приложение 2). Систолическое ЛАД рассчитывали с помощью модифицированного уравнения Бернулли согласно формуле: $\text{сисЛАД} = 4 \times \text{ТР}^2 + \text{ДПП}$, где сисЛАД – систолическое ЛАД, ТР – максимальная скорость потока трикуспидальной регургитации, ДПП – давление в правом предсердии [129, с. 660]. Давление в правом предсердии оценивалось эмпирически по диаметру нижней полой вены и величине ее коллапса на вдохе [130, с. 495]. Если диаметр нижней полой вены составлял менее 15 мм и она коллабировала на вдохе, то давление в правом предсердии считалось равным 5 мм рт.ст. При увеличении диаметра нижней полой вены до 25 мм и ее коллапсе на вдохе более чем на 50% давление в правом

предсердия считалось равным 10 мм рт.ст. При коллапсе нижней полой вены менее чем на 50% и отсутствии ее расширения давление в правом предсердии считалось равным – 15 мм рт.ст., а при ее дилатации – 20 мм рт.ст.

Общее легочное сосудистое сопротивление (ОЛС) рассчитывалось с помощью формулы: $ОЛС = (TR/ИВ ПЖ) \times 10 + 0,16$, где TR – максимальная скорость потока трикуспидальной регургитации и ИВ ПЖ – интегральное время скорости кровотока в выходном тракте правого желудочка [131, с. 1022].

Измерялись следующие эхокардиографические параметры систолической функции правого желудочка: фракционное изменение площади правого желудочка, систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана, систолическая скорость миокарда в латеральной зоне фиброзного кольца трикуспидального клапана S', соотношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения транстрикуспидального кровотока E к максимальной скорости ранней диастолической волны движения трикуспидального кольца E' [72, 73] (приложение 2).

Фракцию изменения площади ПЖ рассчитывали как процентное изменение площади ПЖ в течение сердечного цикла: $ФИП (\%) = 100 \times (КДП - КСП) / КДП$, где КДП – площадь ПЖ в конце диастолы, КСП – площадь ПЖ в конце систолы. Площадь ПЖ вычисляли планиметрическим способом в конце диастолы и в конце систолы в апикальной четырехкамерной позиции с фокусированием на ПЖ.

Систолическую экскурсию кольца трикуспидального клапана определяли с помощью эхокардиографии в апикальной четырехкамерной позиции. Контрольная линия располагалась на латеральном кольце трикуспидального клапана параллельно ультразвуковому лучу. Для измерения амплитуды отмечалось расстояние между верхней и нижней точками кривой в M-режиме.

Максимальные систолическую и диастолические скорости миокарда в латеральной зоне фиброзного кольца трикуспидального клапана определяли с помощью тканевой доплер эхокардиографии в апикальной четырехкамерной

позиции. Контрольный объем малых размеров располагался параллельно ультразвуковому лучу.

Исследование диастолической функции желудочков осуществлялось из апикального доступа. Контрольный объем располагался между створками атриовентрикулярных клапанов при их открытии. Рассчитывались следующие показатели: максимальная скорость кровотока в фазу раннего диастолического наполнения (E), максимальная скорость кровотока в фазу позднего диастолического наполнения (A) и соотношение максимальных скоростей (E/A). Все вычисления проводились минимум по трем комплексам за дыхательный цикл.

Исследование диастолической функции желудочков с помощью тканевой доплер эхокардиографии включало оценку движения фиброзного кольца атриовентрикулярных клапанов. Движение фиброзного кольца регистрировалось из верхушечного четырехкамерного доступа в латеральной части трикуспидального клапана. Измерялись максимальные скорости диастолических движений фиброзного клапана в раннюю диастолу E' и позднюю диастолу A', а также рассчитывалось их соотношение E'/A' (приложение 2).

Для характеристики глобальной систолической функции ПЖ использовался индекс Тея или индекс производительности миокарда ПЖ. Индекс Тея определяли с помощью тканевого доплеровского исследования как соотношение общего времени изоволюмической активности к времени, затраченному на систолическое изгнание $ИПМ = (ВИС+ВИР)/ВИ$, где ВИС – время изоволюмического сокращения ПЖ, ВИР – время изоволюмического расслабления ПЖ, а ВИ – время систолического изгнания из ПЖ. Курсор располагался в латеральной части фиброзного кольца трехстворчатого клапана, а все временные периоды измерялись в одном и том же сердечном цикле (приложение 2).

Наличие хронической высокогорной легочной гипертензии признавалось при уровне систолического транстрикуспидального градиента давления (ТГД) ≥ 45 мм рт.ст. или систолического ЛАД ≥ 50 мм рт.ст. Наличие дилатации и ГПЖ

признавалось, если по результатам эхокардиографии переднезадний размер правого желудочка превышал 3,3 см и толщина передней стенки правого желудочка превышала 5 мм [72, с. 686].

Оценка степени дневной сонливости. Для оценки общей дневной сонливости использовалась шкала сонливости Эпворта, которая была разработана Murray Johns в 1991 году и широко используется в качестве индекса дневной сонливости у пациентов с СОАС и другими состояниями. Шкала сонливости Эпворта стала мировым стандартом для оценки общей дневной сонливости или средней склонности ко сну в повседневной жизни. Анкета состоит из восьми вопросов для оценки степени сонливости по четырехбалльной (от 0 до 3) в различных ситуациях (чтение, просмотр телевизора, посещение театра или собрания, поездка в машине в качестве пассажира, дневной отдых в послеобеденное время, беседа, отдых после приема пищи, кратковременная остановка при вождении машины) системе. Максимальный общий балл составляет 24, причем при 9 и более баллов признается наличие явной дневной сонливости. Оригинальный бланк шкалы сонливости Эпворта представлен в приложении 3.

Берлинский опросник. Для оценки вероятности СОАС использовали Берлинский опросник. Анкета состоит из 3 категорий вопросов. Первая категория состоит из пяти вопросов, направленных на выявление остановок дыхания во сне и храпа, оценку его выраженности и частоты возникновения, наличия связанных с ним жалоб со стороны окружающих пациента людей. Вторая категория состоит из четырех вопросов, направленных на выявление дневной усталости и эпизодов засыпания во время управления транспортным средством. Наконец, третья категория включает вопрос о наличии артериальной гипертензии и оценку ИМТ.

При подсчете результатов первые две категории расценивались как положительные при 2 и более утвердительных ответах на вопросы. Третья категория расценивалась положительной при наличии артериальной гипертензии и/или ИМТ > 30. Таким образом, при наличии двух или трех

положительных категорий признавали наличие высокой вероятности СОАС у данного пациента. Оригинальный бланк Берлинского опросника представлен в приложении 4.

Полисомнографическое исследование. Методика проведения ПСГ: наложение электродов и датчиков, монтаж, калибровка и борьба с артефактами, определение и оценка стадий сна осуществлялись по стандартной методике. Полисомнографическое исследование проводилось на оборудовании SOMNOscreentmplus PSG + Tele (версия 2.6.0, SOMNOmedics GmbH, ФРГ) с регистрацией следующих параметров: электроэнцефалограмма (ЭЭГ) с использованием поверхностных биполярных отведений (C3/A2, C4/A1, O2/A1 и O1/A2), электроокулограмма (ЭОГ), электромиограмма (ЭМГ) с подбородочных мышц, движения нижних конечностей, ЭКГ, рото-носовой воздушный поток, дыхательные движения грудной клетки и брюшной стенки методом индукционной плетизмографии, положение тела исследуемого, насыщение крови кислородом (SpO₂) методом пульсовой оксиметрии с помощью фотоплетизмографического датчика на пальце, ЭКГ, миограмма с передних большеберцовых мышц, наличие и продолжительность периодов храпа с помощью вибродатчиков.

Минимально допустимая для включения в анализ длительность записи составляла 6 часов. Из исследования исключались пациенты, у которых не работал суммарно более 60 минут хотя бы один из датчиков кардиореспираторного комплекса. Апноэ, гипопноэ и эпизоды десатурации определялись согласно критериям Американской Академии медицины сна [132, с. 480].

Нарушение дыхания во время сна и структура сна оценивались по критериям Американской Академии медицины сна [132, с. 480]. Обструктивное апноэ определялось как прекращение легочной вентиляции или снижение амплитуды рото-носового потока до значений, составлявших менее чем 10% от исходной амплитуды, в течение 10 секунд или более при сохранявшихся дыхательных усилиях грудной клетки и брюшной стенки. Гипопноэ

определялось как снижение амплитуды рото-носового потока до значений, составлявших менее чем 70% от исходной величины, сопровождавшееся снижением насыщения крови кислородом на 4% и более. В случае наличия у пациента храпа и четких проявлений обструктивного апноэ или гипопноэ все эпизоды смешанного апноэ или гипопноэ трактовались как обструктивные, если в период апноэ отмечалось хотя бы одно неэффективное дыхательное усилие с дискордантным движением грудной клетки и брюшной стенки. Оценивались следующие показатели: ИАГ, индекс десатурации, время в минутах с сатурацией < 90%, максимальная длительность апноэ. ИАГ вычислялся по формуле: (количество апноэ + количество гипопноэ)/длительность сна в часах. ИАГ рассматривалась в качестве основного критерия оценки тяжести нарушений дыхания во время сна.

Исследуемые были разделены на 3 категории в зависимости от значений ИАГ: 1) ИАГ ≤ 5 – простой храп; 2) ИАГ 6–14 – СОАС легкой степени; 3) ИАГ > 14 – СОАС средней тяжести и тяжелой степени.

Оценка качества жизни SF-36 (Health Status Survey, Short Form-36) – это неспецифический опросник для оценки качества жизни пациента, отражающий общее благополучие и степень удовлетворенности теми сторонами жизнедеятельности человека, на которые влияет состояние здоровья [133, с. 474]. Данный опросник состоит из 36 вопросов, разделенных на восемь групп или шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Из всех шкал формируют два параметра: душевное и физическое благополучие. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье. Оригинальный бланк опросника SF-36 и методика обработки результатов представлены в приложении 5.

2.3. Статистическая обработка данных

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. Значимость различий между группами для двустороннего уровня значимости определялась при $p < 0,05$.

С целью выявления предикторов СОАС использовался метод логистической регрессии с определением уровня 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.

Анализ эффектов СИПАП-терапии проводился с использованием парного критерия Стьюдента для зависимых данных.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. 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. Средний возраст обследованных на высокогорье составил $42,3 \pm 14,4$ лет, мужчин было 38,1%. Средний возраст жителей низкогорья не отличался от такового у жителей низкогорья и был равен $43,4 \pm 14,1$ лет. Доля мужчин среди жителей низкогорья составила 36,3%. Значимых различий по возрастному и половому составу между жителями высокогорья и низкогорья не было обнаружено.

Нами проведен сравнительный анализ распространенности артериальной гипертензии и других факторов риска СОАС, таких как курение, ожирение, потребление алкоголя, в обеих популяциях.

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) (рисунок 3.1). Это может быть связано с различиями в диете, физической активности и других социально-экономических факторах, изучение которых не являлось целью настоящего исследования, и поэтому они не были изучены.

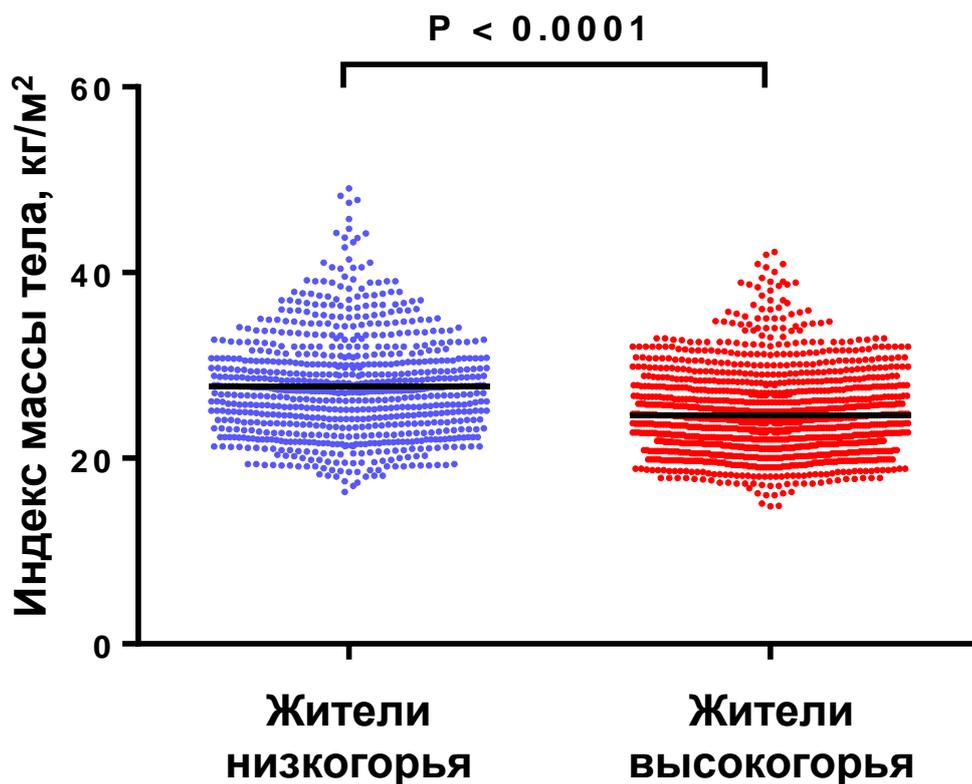


Рисунок 3.1 – Индекс массы тела у жителей низкогорья и у жителей высокогорья

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], $p < 0,001$). Значительно меньшая распространенность курения и употребления алкоголя среди жителей высокогорья может быть связана с различиями в религиозных и социально-экономических факторах, которые, несомненно, заслуживают дальнейшего изучения.

Артериальная гипертензия – ведущая причина сердечно-сосудистых осложнений и снижения качества жизни по всему миру. Кроме того,

артериальная гипертензия может приводить к развитию диастолической дисфункции левого желудочка сердца, которая в свою очередь может вызывать застой крови в легких и ретроградное повышение давление в легочных сосудах. Таким образом, артериальная гипертензия может способствовать развитию у горцев легочной гипертонии, которая, по сути, не будет являться высокогорной. Следует отметить, что исследований по распространенности артериальной гипертензии на высокогорье немного, а влияние артериальной гипертензии на легочное кровообращение у горцев практически не изучалось.

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 ($p < 0,001$).

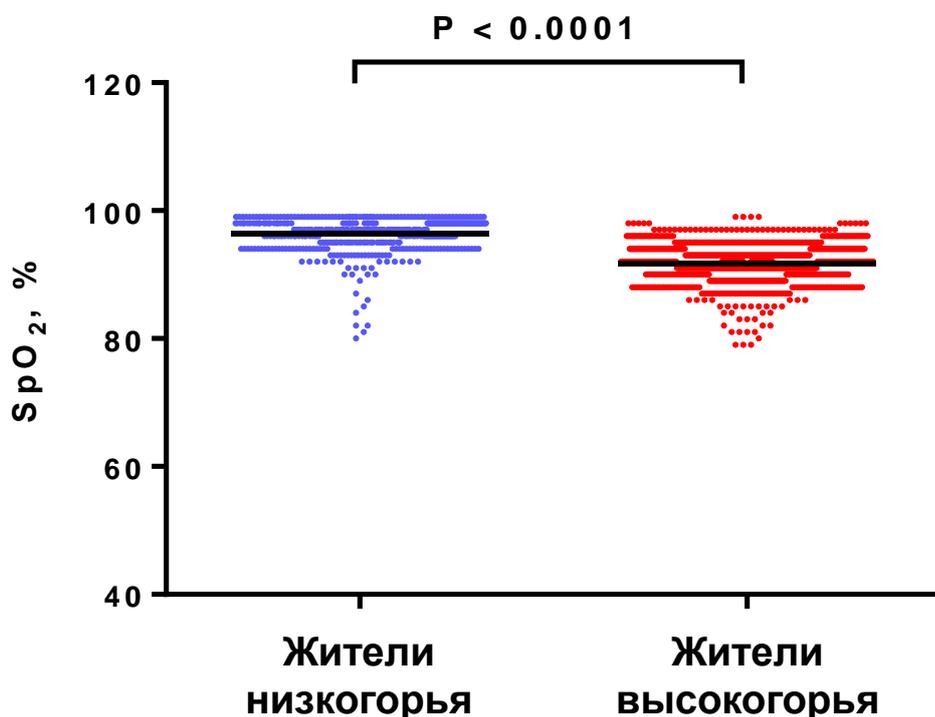


Рисунок 3.2 – Сатурация крови кислородом у жителей низкогорья и у жителей высокогорья

Как и следовало ожидать, значения сатурации периферической крови кислородом у жителей высокогорья были статистически достоверно ниже таковых у жителей низкогогорья ($91,8 \pm 2,9\%$ против $96,4 \pm 2,3\%$), что связано с низким атмосферным давлением и соответственно низким парциальным давлением кислорода в атмосферном воздухе (рисунок 3.2).

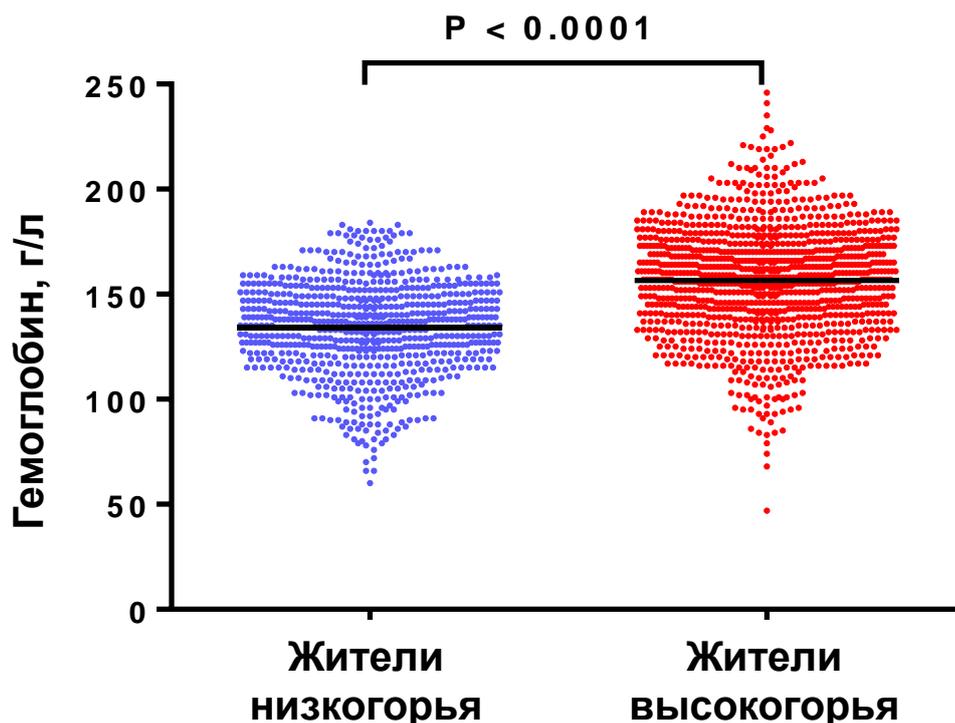


Рисунок 3.3 – Концентрация гемоглобина крови у жителей низкогогорья и у жителей высокогорья

Хроническая артериальная гипоксемия приводит к вторичному эритроцитозу. Увеличение количества эритроцитов и концентрации гемоглобина в ответ на хроническую гипоксию считается важным адаптивным процессом, направленным на повышение кислородной емкости крови и поддержание таким образом адекватной доставки кислорода к тканям в условиях сниженного насыщения артериальной крови кислородом. Как следствие значения концентрации гемоглобина крови у жителей высокогорья статистически

достоверно превышали таковые у жителей низкогорья ($156,5 \pm 25,9$ г/л против $134,0 \pm 22,1$ г/л) (рисунок 3.3).

Резюме. Таким образом, у горцев классические факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний встречаются реже, чем у жителей низкогорья. Частота артериальной гипертензии на высокогорье оказалась значительно ниже в сравнении с низкогорьем. Такой результат вероятно обусловлен меньшей встречаемостью факторов риска артериальной гипертензии на высокогорье. Однако для убедительного утверждения о благоприятном влиянии высокогорной гипоксии на распространенность артериальной гипертензии требуется более тщательный и полный анализ данных с учетом всех факторов риска, включая уровни холестерина, сахара, образ жизни, характер питания и др. У жителей высокогорья отмечается умеренная гипоксемия, обусловленная низким атмосферным давлением, что ведет к увеличению количества эритроцитов в периферической крови и концентрации гемоглобина в эритроцитах.

3.2. Легочная гемодинамика и структурно-функциональное состояние правого желудочка у постоянных жителей высокогорья – этнических кыргызов Уровни легочного артериального давления по данным сплошной скрининговой эхокардиографии в популяции горцев – этнических кыргызов

Пребывание и проживание на высокогорье часто ассоциируются с повышением ЛАД. Однако величины ЛАД у жителей высокогорья и распространенность различных клинических форм легочной гипертензии на высокогорье изучены недостаточно. Поэтому с целью изучения особенностей легочной гемодинамики, определения величины ЛАД и распространенности различных форм легочной гипертензии мы провели скрининговое эхокардиографическое исследование у постоянных жителей высокогорья. Помимо скрининговой эхокардиографии с оценкой уровня ЛАД обследование включало также клинический осмотр, пульсоксиметрию, спирометрию и

клинические анализы крови с целью выявления других заболеваний – потенциальных причин вторичной легочной гипертензии.

Стойкая вазоконстрикция является важным фактором, способствующим развитию хронической гипоксической легочной гипертензии [134, с. 838]. Однако, помимо стойкой вазоконстрикции, структурное ремоделирование сосудов является важным фактором, способствующим развитию хронической гипоксической легочной гипертензии. Интересно, что относительный вклад стойкой вазоконстрикции и структурных изменений в сосудистом русле в хроническую гипоксическую легочную гипертензию варьирует у разных экспериментальных животных [90, с. 800; 135, с. 1424; 136, с. 186]. Более того, относительный вклад вазоконстрикторных и структурных механизмов в хроническую гипоксическую легочную гипертензию может различаться у особей одного и того же вида. Так было показано, что после нескольких месяцев пребывания на высокогорье назначение кислорода бычку с умеренной легочной гипертензией снизило ЛАД почти до нормальных равнинных значений, тогда как у бычка с тяжелой легочной гипертензией ингаляция кислорода привела лишь к частичному снижению ЛАД [137, с. 173].

Ранние исследования обнаружили повышение ЛАД у постоянных жителей высокогорья как характерный признак влияния гипоксии на легочное кровообращение [59, с. 151; 100, с. 330; 138, с. 144]. Гистологические исследования позволили выявить морфологическую основу повышения ЛАД у постоянно проживающих на высокогорье людей, которая выражалась в структурных изменениях в легочных сосудах в виде утолщения стенок легочного ствола и главных ветвей легочной артерии, а также появления мышечной оболочки с циркулярно-ориентированными гладкомышечными клетками в дистальных отделах легочного сосудистого русла, а именно в легочных артериолах размером 20-70 мкм, стенка которых в норме состоит только из одной эластической мембраны [139, с. 485].

Инвазивные измерения легочной гемодинамики у небольшого числа коренных жителей Анд выявили очень тесную корреляцию между значениями

ЛАД и высотой местности проживания [60, с. 450]. Эта зависимость не является линейной и применима ко многим другим высокогорным популяциям [3, с. 1133]. Уровни ЛАД остаются неизменными на высотах ниже 2000 м [8] и незначительно повышаются на высотах до 3000 м [44, с. 462; 61, с. 510; 62, с. 35; 63, с. 285]. На высотах, превышающих 3000 м, происходит более заметное повышение ЛАД с увеличением высоты местности [60, с. 450]. Систематический обзор и мета-анализ, проведенный в 2016 году, включил 12 исследований, проводивших эхокардиографическую оценку ЛАД у здоровых людей в общей популяции горцев. Общее количество обследуемых составило 834 человека. В этом анализе в качестве суррогата систолического ЛАД использовался параметр ТГД. Анализ показал, что на высотах от 3600 до 4300 м ТГД составил 25 мм рт.ст., что примерно на 7 мм рт.ст. выше значений ТГД у населения, проживающего на уровне моря [64, с.1152].

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 низкогорья ($30,5 \pm 9,8$ мм рт.ст. против $25,0 \pm 5,8$ мм рт.ст.) (рисунок 3.4) и сопоставимы со значениями ТГД у горцев, проживающих на более значительных высотах [64, с. 1152], что может быть связано с влиянием на значения ТГД других факторов, которые будут рассмотрены ниже. Кроме того, следует отметить, что в наш анализ было включено все население, а не только здоровые жители низкогорья и высокогорья.

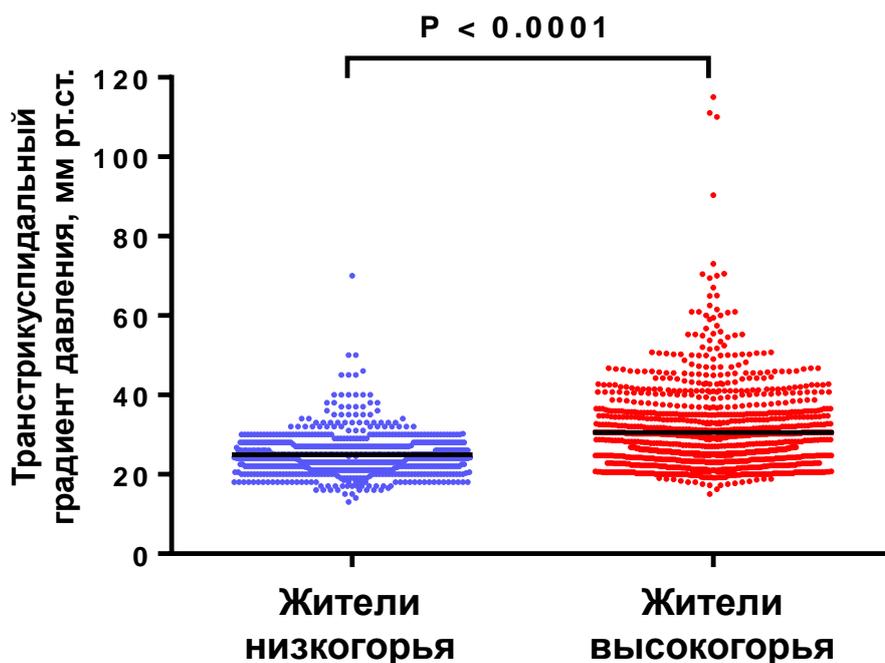


Рисунок 3.4 – Величины транстрикуспидального градиента давления у жителей низкогорья и у горцев

Хотя средние уровни ЛАД у жителей высокогорья выше, чем у жителей, живущих на уровне моря, наблюдается заметная вариабельность значений ЛАД среди кыргызских горцев, что также подтверждается литературными данными [44, с. 462; 59, с. 152; 140, с. 250; 141, с. 1182]. 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.

Аналогичным образом, структурные изменения в легочном сосудистом русле значительно различаются не только между отдельными людьми в одной популяции, но и между представителями различных популяций [142, с. 600; 143, с. 280; 144, с. 1202]. Примечательно, что в легочных сосудах некоторых горцев отсутствуют изменения, характерные для ремоделирования, вызванного

воздействием гипоксии [145, с. 566; 146, с. 245]. Сходные результаты также были получены у хорошо адаптированных к жизни на высокогорье животных, например у яков [147, с. 2277; 148, с. 38; 149, с. 101] и лам [150, с. 77; 151, с. 470]. Эти данные позволяют предполагать, что очень длительное на протяжении столетий проживание популяции на высокогорье может приводить к развитию успешной адаптации, а минимальное повышение ЛАД представляет собой одну из ее характерных особенностей.

В настоящее время принято считать, что существуют географические и/или этнические различия в уровнях ЛАД среди представителей различных высокогорных популяций. Например, более ранние исследования показали, что у тибетцев, проживающих на высоте 3658 м, среднее ЛАД составляет 15 мм рт.ст., что не отличается от значений среднего ЛАД у жителей, живущих на уровне моря [10, с. 313]. Аналогичным образом, средние значения ЛАД в 20 мм рт.ст. были обнаружены у коренных жителей тибетского происхождения в Ладакхе на высоте 3600 м [152, с. 465]. Кроме того, было показано, что у коренных горцев Гималаев мелкие легочные артерии представляют собой тонкостенные сосуды, без гипертрофии медиальной оболочки легочных артерий [144, с. 1202]. Однако следует отметить, что результаты этих исследований были получены на очень небольшом количестве субъектов.

В противоположность общепринятому мнению, относительно недавние крупные эпидемиологические исследования с неинвазивной оценкой ЛАД не выявили никакой разницы в систолических уровнях ЛАД между ханьскими китайцами и тибетскими детьми в возрасте 0-14 лет, постоянно проживающими на высоте 3700 м [153, с. 596]. Аналогичным образом, другие исследования также не подтвердили более ранние выводы о значительных различиях в уровнях ЛАД среди здоровых горцев различной этнической принадлежности, проживающих в разных географических регионах [154, с. 1797; 155, с. 1606; 156, с. 500; 157, с. 296]. Более того, не наблюдалось никаких различий в значениях систолического ЛАД, полученных с помощью доплер эхокардиографии, между акклиматизированными европейцами и коренными жителями высокогорья

боливийскими аймарами или шерпами [157, с. 296; 158, с. 1400]. Наконец, мета-анализ от 2016 года не подтвердил существующее мнение о различиях в уровнях ЛАД между различными высокогорными популяциями [64, с. 1152]. Примечательно, что данные мета-анализа сатурации артериальной крови кислородом подтвердили предыдущее наблюдение о более низких значениях сатурации артериальной крови кислородом у тибетцев по сравнению с другими горцами [64, с. 1152]. Однако, несмотря на более низкую сатурацию артериальной крови кислородом, у тибетцев не наблюдаются более высокие уровни ЛАД, что может быть связано с притуплением реакции легочных сосудов как на острую, так и на длительную гипоксемию у тибетцев [10, с. 313; 159, с. 900]. Одним из потенциальных механизмов, лежащих в основе этого феномена, может быть усиление выработки оксида азота у тибетцев [154, с. 1800; 160, с. 17594; 162, с. 1801913], что может увеличивать доставку кислорода, компенсируя таким образом низкое содержание кислорода в крови.

3.2.2. Различные клинические формы легочной гипертензии в популяции горцев – этнических кыргызов

Легочная гипертензия может развиваться как осложнение широкого спектра заболеваний, включая хронические заболевания легких, хроническую легочную эмболию, сердечно-сосудистые заболевания и многие другие. Легочная гипертензия вследствие воздействия гипоксии классифицируется как легочная гипертензия группы 3 [162, с. 1801913; 163, с. 310]. Однако следует отметить, что в основе легочной гипертензии у жителей высокогорья могут лежать и/или способствовать ей иные причины, помимо гипоксии [58, с. 10]. Поэтому с целью выявления вероятных причин вторичной легочной гипертензии мы провели всестороннее, насколько возможно в полевых условиях высокогорья, обследование участников исследования.

Значения систолического ЛАД выше 45 мм рт.ст., свидетельствующие о наличии легочной гипертензии, были выявлены у 97 обследованных (рисунок 3.5). 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%.

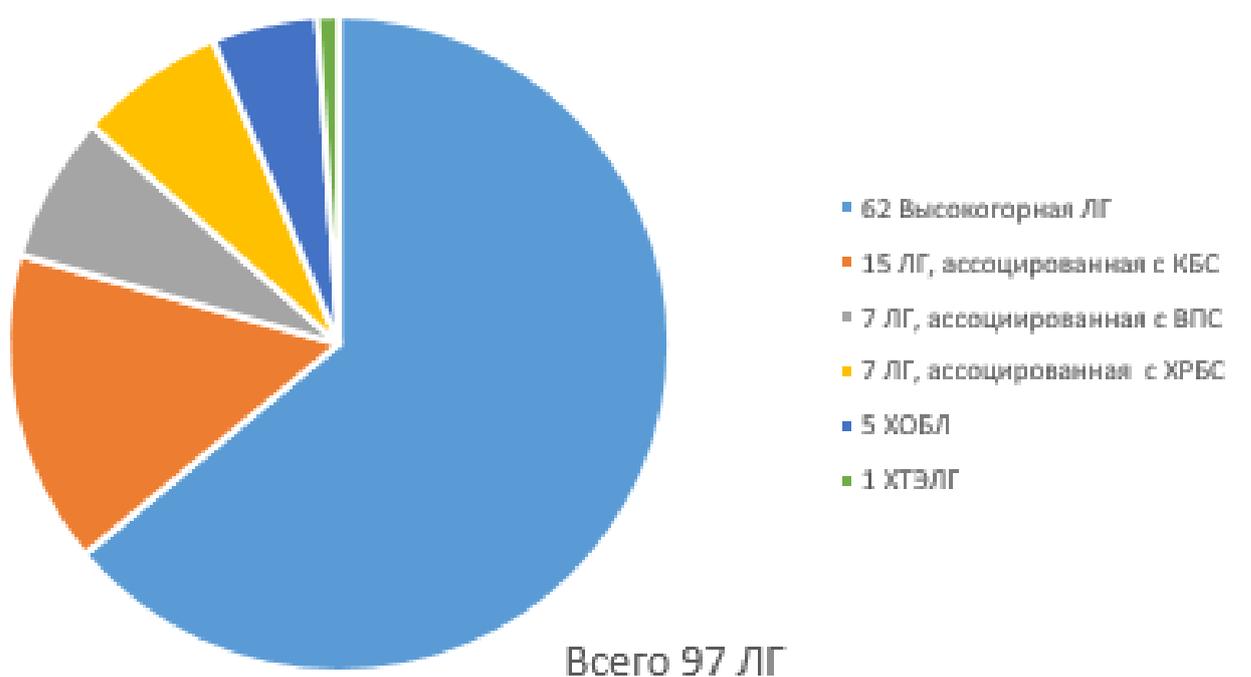


Рисунок 3.5 – Различные клинические формы легочной гипертензии у жителей высокогорья

В 2019 году был проведен ретроспективный анализ этиологии легочной гипертензии у пациентов, госпитализированных в течение последних пяти лет в больницу Красного Креста в городе Цинхай, расположенного на высоте 2200 м [164, с. 490]. Интересно, что у жителей высокогорья были диагностированы различные клинические формы легочной гипертензии от 1-й до 5-й клинической группы [164, с. 490]. Примечательно, что наиболее распространенной формой была легочная гипертензия вследствие хронических заболеваний легких [164, с.

490]. Легочная гипертония, вызванная хроническими заболеваниями легких, также распространена у горцев Анд [165, с. 140]. В полном соответствии с этими данными проведенный в 2020 году мета-анализ выявил более высокую распространенность ХОБЛ на высокогорье [166, с. e8586]. Важно отметить, что у пациентов с обструктивными вентиляционными нарушениями, проживающих на высокогорье, наблюдалось значительно меньше респираторных симптомов по сравнению с пациентами, проживающими на низкогорье, а проживание на высокогорье было связано со значительно повышенным риском недиагностированной ХОБЛ [167, с. 162; 168, с. 581763]. В нашем исследовании малое количество пациентов с легочной гипертонией, 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.

Крупные эпидемиологические исследования продемонстрировали высокую распространенность ВПС на высокогорье [169, с. 757; 170, с. 2470; 171, с. 1500; 172, с. 570; 173, с. 130]. Заболеваемость врожденными пороками сердца у новорожденных на высокогорье примерно в 5-40 раз выше, чем на уровне моря [172, с. 570; 174, с. 34; 175, с. 110]. Наиболее частыми ВПС на высокогорье являются открытый артериальный проток, дефект межпредсердной перегородки и дефект межжелудочковой перегородки [165, с.140; 169, с. 757; 175, с. 110]. Однако во многих горных регионах в связи с ограниченностью ресурсов возможности диагностики и лечения ВПС и других заболеваний ограничены [175, с. 110].

В нашем исследовании мы показали, что в некоторых случаях легочная гипертония у горцев-кыргызов может быть обусловлена ВПС. Важно отметить, что легочная гипертония является относительно частым осложнением ВПС [176, с. 350; 177, с. ii42]. Более того, было показано, что частота легочной гипертонии,

связанной с ВПС, значительно выше на высокогорье, чем на уровне моря [165, с. 140; 178, с. 3120; 179, с. 433; 180, с. 200]. 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 [181, с. 710]. Митральный стеноз – клапанное поражение сердца, имеющее преимущественно ревматическое происхождение. Хроническая ревматическая болезнь сердца широко распространена во многих странах с низким и средним уровнем дохода и остается основной причиной заболеваемости и преждевременной смертности [182, с. e20180041; 183, с. 1210]. Ограниченный доступ к медицинской помощи в отдаленных и бедных ресурсами регионах связан с поздними диагностикой и направлением к специалистам, ограниченностью диагностических возможностей и недоступностью современных методов лечения.

Показатели распространенности хронической ревматической болезни сердца примерно в десять раз выше при оценке с помощью эхокардиографического скрининга по сравнению с клинической оценкой [184, с. 475]. Поэтому при отсутствии ранней диагностики заболевание остается невыявленным и продолжает прогрессировать. Позднее обращение в медицинские учреждения приводит к увеличению доли пациентов с поздней стадией заболевания. Хотя более ранние исследования сообщали о случаях хронической ревматической болезни сердца у жителей высокогорья [165, с. 140], распространенность легочной гипертензии, связанной с хронической ревматической болезнью сердца, среди горцев не изучалась. Высокая распространенность заболевания в эндемичных регионах предполагает, что

определенная доля случаев легочной гипертензии у жителей высокогорья может быть обусловлена хронической ревматической болезнью сердца.

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 [185, с. 275]. Однако урбанизация вместе со значительными изменениями в структуре питания и физической активности жителей высокогорья может привести к увеличению распространенности сердечно-сосудистых заболеваний в будущем. Следовательно, распространенность легочной гипертензии из-за заболеваний левых отделов сердца со временем может увеличиться среди жителей высокогорья.

Гипоксия на высокогорье связана с повышенным риском тромбообразования [186, с. 40]. Вызванные хронической гипоксией повышение гематокрита и эритроцитоз влияют на вязкость крови и ухудшают кровоток у горцев. Кроме того, у постоянных жителей высокогорья были зарегистрированы повышенное количество тромбоцитов, повышенная адгезия тромбоцитов [187, с. 66; 188, с. 1510] и сокращение времени свертывания крови [189, с. 500]. В соответствии с этими данными сообщалось о легочной гипертензии вследствие тромботического окклюзионного заболевания сосудов у жителей равнин после длительной акклиматизации к высокогорью [190, с. 612]. Нами также был представлен интересный случай хронической тромбоэмболической легочной гипертензии у жительницы высокогорья, выявленный во время проведения нашего исследования [191, с. 305].

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 [168, с. 581763].

3.2.3. Факторы, влияющие на повышение легочного артериального давления в популяции горцев – этнических кыргызов

Так как мы проводили исследования только в нескольких селах, расположенных на одной из двух высот на низкогорье, либо на высокогорье, то невозможно было провести корреляционный анализ между величиной транстрикуспидального градиента давления и насыщением крови кислородом и концентрацией гемоглобина у этнических кыргызов в зависимости от высоты проживания. Для этого необходимо было провести исследования на нескольких промежуточных высотах. Однако ранние исследования у жителей высокогорья в других регионах мира показали корреляционную зависимость между высотой проживания и насыщением крови кислородом и концентрацией гемоглобина. Поэтому мы провели корреляционный анализ между величиной транстрикуспидального градиента давления и насыщением крови кислородом и концентрацией гемоглобина среди всех участников исследования, проживающих на низкогорье и высокогорье и объединенных в одну группу.

Проведенный нами корреляционный анализ выявил достоверную обратную зависимость уровня ЛАД от степени насыщения крови кислородом (рисунок 3.6).

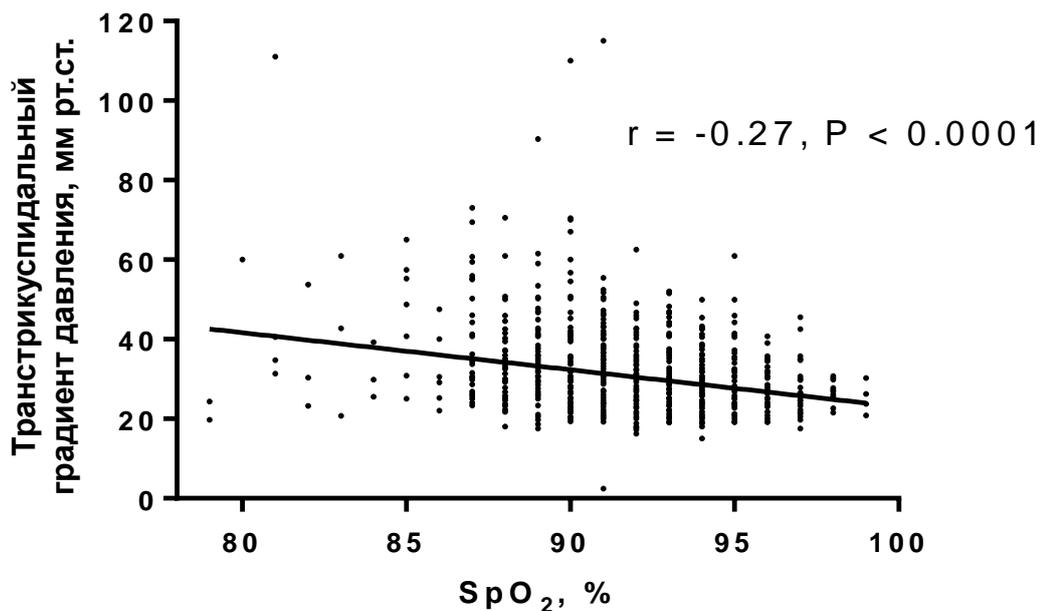


Рисунок 3.6 – Корреляция между транстрикуспидальным градиентом давления и насыщением крови кислородом у этнических кыргызов

Воздействие на организм гипоксии стимулирует выработку эритроцитов, направленную на улучшение оксигенации органов и тканей. Длительное проживание в высокогорье у некоторых лиц может осложняться развитием избыточного эритроцитоза и ХГБ [89, с. 150]. Эритроцитоз повышает сопротивление легочному кровотоку за счет увеличения вязкости крови [91, с. 1371; 92, с. 3021; 192, с. 560]. Действительно, перфузия изолированных легких крыс после трехнедельного гипоксического воздействия кровью с высоким гематокритом привела к значительному повышению легочного сосудистого сопротивления [193, с. 30]. Наоборот, изоволюмическая гемодилуция у горцев с эритроцитозом была связана со значительным снижением легочного сосудистого сопротивления [194, С. 2108; 195, с.1500]. Интересно, что расчеты значений ЛАД у жителей высокогорья с учетом гематокрита показали, что более высокие значения ЛАД у жителей Анд обусловлены более высоким уровнем гематокрита по сравнению с тибетцами [196, с. 120]. В отличие от ранних исследований, проведенный в 2019 году мета-анализ показал, что уровень ЛАД в состоянии

покоя у пациентов с ХГБ лишь немного выше по сравнению с таковым у здоровых жителей высокогорья [197, с. 1802040]. Тем не менее, у пациентов с ХГБ происходит значительно более выраженное повышение ЛАД даже при легкой физической нагрузке, связанной с повседневной деятельностью [197, с. 1802040; 198, с. 390]. В то же время проведенный нами корреляционный анализ не выявил зависимости величины ТГД от концентрации гемоглобина, что может быть связано с популяционными различиями (рисунок 3.7).

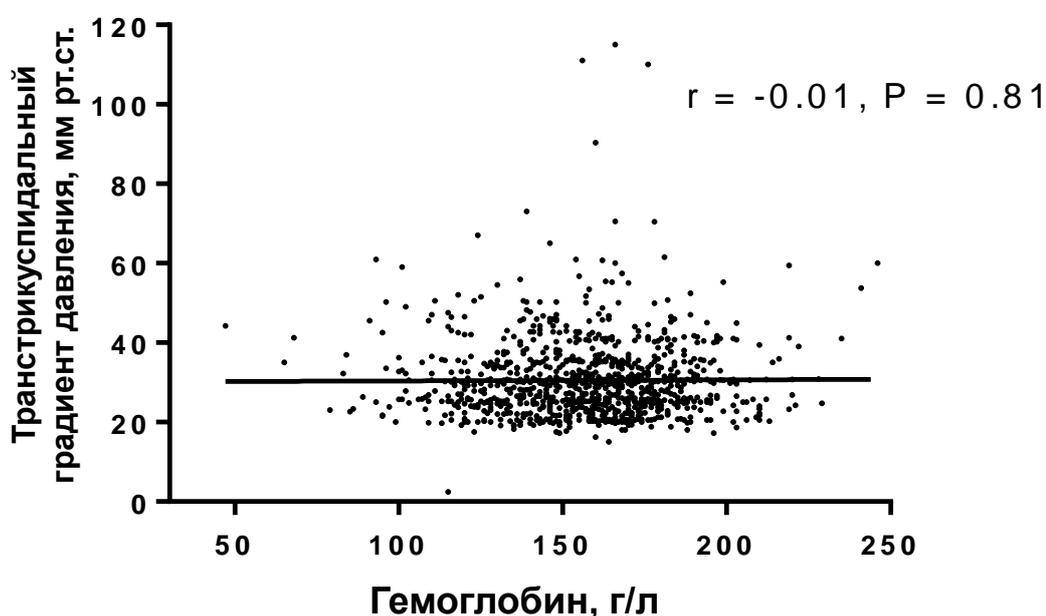


Рисунок 3.7 – Корреляция между транстрикуспидальным градиентом давления и концентрацией гемоглобина у этнических кыргызов

Хроническая высокогорная легочная гипертензия и ХГБ представляют серьезную проблему для здравоохранения многих стран горных регионов. Несмотря на значительный прогресс в понимании этих заболеваний, произошедший в последние годы, механизмы развития хронической высокогорной легочной гипертензии и ХГБ все еще полностью не выяснены.

Южноамериканские ученые в своих ранних и более поздних публикациях [3, с. 1133] неоднократно подчеркивали, что ХГБ является проявлением потери адаптации, так как этому заболеванию подвержена лишь определенная часть

горцев, проживающих на высотах более 3000 м. Однако в свете последних научных достижений становится ясным, что в основе этих заболеваний лежит генетическая предрасположенность. Кроме того, воздействие средовых факторов является неотъемлемым компонентом патогенеза этих заболеваний. Одним из вероятных молекулярных механизмов реализации средовых воздействий является эпигенетическая модуляция генной активности.

Развитие легочной гипертензии может модулироваться различными дополнительными факторами, включающими индивидуальные особенности организма (выраженность гипоксической легочной вазоконстрикции), наличие сопутствующих заболеваний, этническую принадлежность, географическое положение и ландшафт местности проживания, наличие и выраженность сезонных миграций и многие другие.

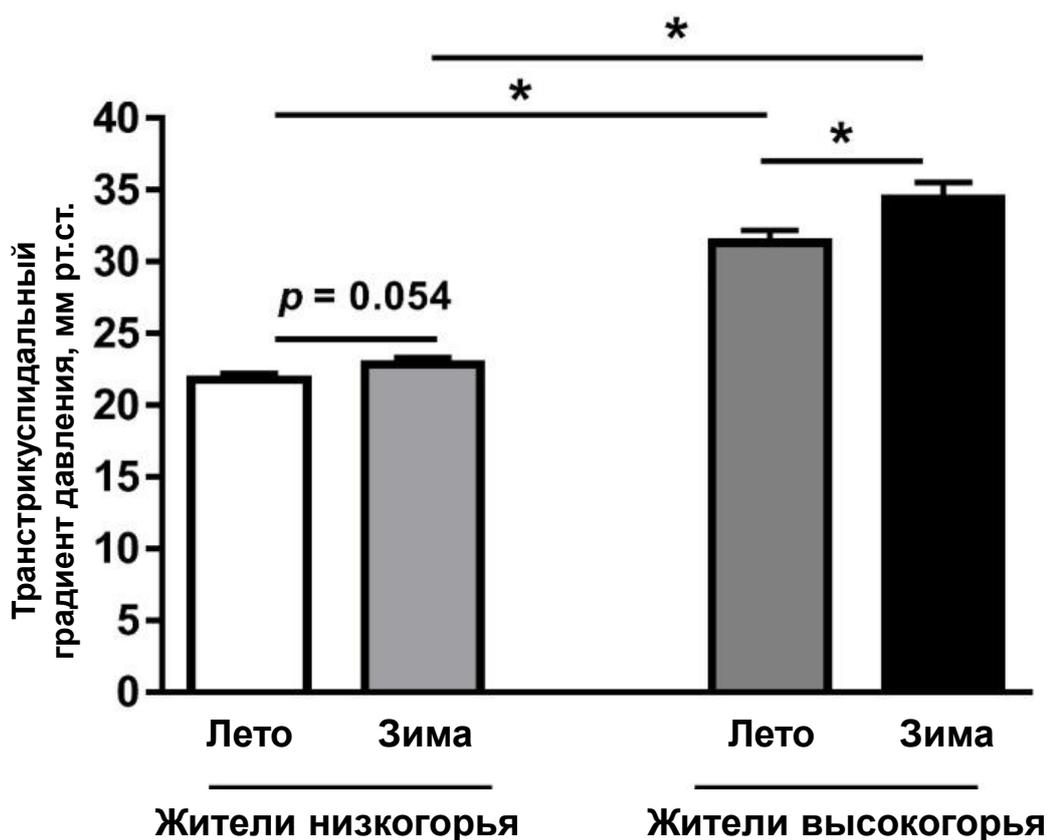


Рисунок 3.8 – Уровни транстрикуспидального градиента давления у жителей низкогогорья и у горцев в зимнее и летнее время

Недавно нами было показано повышение ЛАД у горцев вследствие кратковременного воздействия холода [199, с. 380]. 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 [200, с. 50]. 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 3.8). Мы также опубликовали интересный случай чрезмерного повышения ТГД у жительницы высокогорья в зимнее время до 63 мм рт.ст., который заметно снижался до 33 мм рт.ст. в летнее время [201, с. 55]. Данный случай свидетельствует о вероятном наличии повышенной чувствительности к влиянию холода легочных сосудов, по крайней мере, у некоторых людей, наподобие чрезмерной гипоксической легочной вазореактивности.

Оксид азота является вазоактивным медиатором, оказывающим мощное сосудорасширяющее действие и влияющим таким образом на кровоснабжение тканей, что имеет важное значение в условиях хронической гипоксии. Он вызывает расширение как системных, так и легочных артерий, и кроме того, обладает выраженными антимитогенными свойствами. Оксид азота образуется из аминокислоты L-аргинина при участии синтазы оксида азота [202, с. 220]. Оксид азота проникает в гладкомышечные клетки путем диффузии и стимулирует растворимую гуанилатциклазу, синтезирующую цГМФ, являющийся вторичным мессенджером, регулирующим сосудистый тонус [203, с. 400]. Катаболизм циклических нуклеотидов осуществляется различными фосфодиэстеразами [204, с. 660].

Важная роль сигнального пути оксида азота в патогенезе хронической гипоксической легочной гипертензии была продемонстрирована в экспериментах с генетически измененными мышами. Инактивация гена, отвечающего за синтез эндотелиальной синтазы оксида азота, у мышей приводила к значительно более тяжелой хронической гипоксической легочной гипертензии, гипертрофии правого желудочка сердца и выраженному ремоделированию легочных сосудов [205, с. 292; 206, с. 2470]. Напротив, длительная ингаляция оксида азота у крыс

[207, с. 580; 208, с. 80] либо трансгенная повышенная экспрессия эндотелиальной синтазы оксида азота у мышей [209, с. 325] значительно уменьшали тяжесть хронической гипоксической легочной гипертензии, выраженность гипертрофии правого желудочка и изменений в сосудах легких.

Несмотря на увеличение экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота в легких при хроническом гипоксическом воздействии [210, с. 670; 211, с. 800; 212, с. 170], продукция оксида азота в легких значительно снижается [213, с. 820]. В этих случаях нарушение биодоступности оксида азота может быть связано со снижением экспрессии растворимой гуанилатциклазы, посттрансляционными модификациями синтазы оксида азота, уменьшением доступности запасов L-аргинина, дефицитом тетрагидробиоптерина, ускоренным метаболизмом оксида азота, разобщением активности синтазы оксида азота и другими механизмами [214, с. 280].

Было показано, что уменьшение продукции оксида азота у пациентов с легочной артериальной гипертензией может быть связано с увеличением экспрессии аргиназы II в эндотелиальных клетках [215, с. 1747] или повышенным высвобождением этого фермента при гемолитических нарушениях [216, с. 621]. Действительно, длительное введение экзогенного субстрата L-аргинина сопровождалось восстановлением эндотелий-зависимого расслабления легочных артерий [217, с. 195], а также значительно уменьшало тяжесть хронической гипоксической легочной гипертензии и выраженность гипертрофии правого желудочка и изменений в сосудах легких крыс [218, с. 934; 219, с. 690]. Хотя в других исследованиях не были подтверждены эффекты L-аргинина на расслабление легочных артерий и ремоделирование легочных сосудов [220, с. 72], в них было показано, что L-аргинин уменьшает выраженность хронической гипоксической легочной гипертензии за счет стимулирования образования новых сосудов в легких [221, с. 1045].

Для димеризации субъединиц и оптимального функционирования синтазы оксида азота важное значение имеет кофактор тетрагидробиоптерин. У трансгенных мышей дефицит этого кофактора вызывал развитие легочной

гипертонии даже в условиях нормоксии [222, с. 2087], а хроническая гипоксия приводила к более тяжелой легочной гипертонии, в то время как усиление биосинтеза тетрагидробиоптерина предотвращало развитие легочной гипертонии при хроническом гипоксическом воздействии [223, с. 2127]. Дефицит тетрагидробиоптерина может возникать вследствие его окисления до дигидробиоптерина реактивными кислородными радикалами [224, с. 1412]. Кроме того, дефицит кофакторов синтазы оксида азота может вызывать разобщение активности фермента, ведущее к сниженной продукции оксида азота и повышенной выработке супероксидного радикала [225, с. 14533], усиливая тем самым оксидативный стресс.

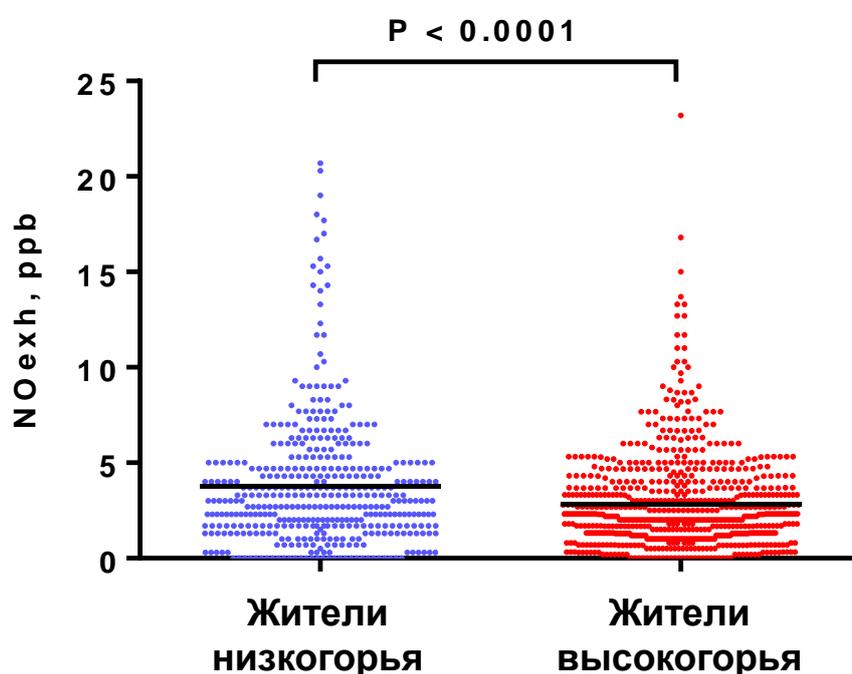
Уменьшение биодоступности оксида азота может также объясняться тем, что хроническая гипоксия приводит к повышению концентрации эндогенного ингибитора асимметричного диметиларгинина вследствие увеличения экспрессии протеин-аргинин-N-метилтрансферазы-2 [226, с. 440], а также сниженной экспрессии диметиларгинин диметиламиногидролазы-1 в легких крыс [227, с. 1494].

Снижению биодоступности оксида азота может способствовать повышенная деградация цГМФ фосфодиэстеразами. Действительно, было показано увеличение экспрессии и активности различных фосфодиэстераз в легких у крыс, подвергавшихся воздействию хронической гипоксии [228, с. 620; 229, с. 1190; 230, с. 3230], а также в медиальной оболочке легочных сосудов у горцев [231, с. 684]. Более того, ингибирование фосфодиэстераз приводило к уменьшению легочной вазоконстрикции и хронической гипоксической легочной гипертонии в экспериментах на животных [232, с. 225; 233, с. 682] и у людей [231, с. 684].

Считается, что у тибетцев ЛАД и легочное сопротивление ниже, чем у других горцев, например индейцев Анд. Одним из механизмов низкого легочного сопротивления у тибетцев предполагалась увеличенная продукция оксида азота [160, с. 411]. Так как уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе отражает баланс между синтезом и потреблением оксида азота в тканях легких,

а также транспортом в воздухоносные пути, то его измерение может косвенно оценивать продукцию оксида азота в организме. Более высокие уровни оксида азота в выдыхаемом воздухе были обнаружены у коренных тибетцев [160, с. 411]. В последующем было показано, что высокие уровни оксида азота в выдыхаемом воздухе ассоциировались с высоким легочным кровотоком и низким ЛАД [154, с. 1800]. Кроме того, у коренных тибетцев были обнаружены значительно более высокие уровни циркулирующих активных метаболитов оксида азота, в 10 раз превышающие значения в контрольной группе жителей низкогогорья [161, с. 17593]. Все эти факты свидетельствуют о том, что у коренных тибетцев увеличение продукции оксида азота служит увеличению доставки кислорода и компенсирует таким образом низкое содержание кислорода в крови.

В нашем исследовании мы также наблюдали сниженные значения оксида азота в выдыхаемом воздухе у кыргызов, жителей высокогорья по сравнению с таковыми у жителей низкогогорья (рисунок 3.9).



Рисунок

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

Однако в отличие от данных, полученных в тибетской популяции горцев, мы не обнаружили корреляции значений фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе со значениями ТГД в кыргызской популяции горцев (рисунок 3.10).

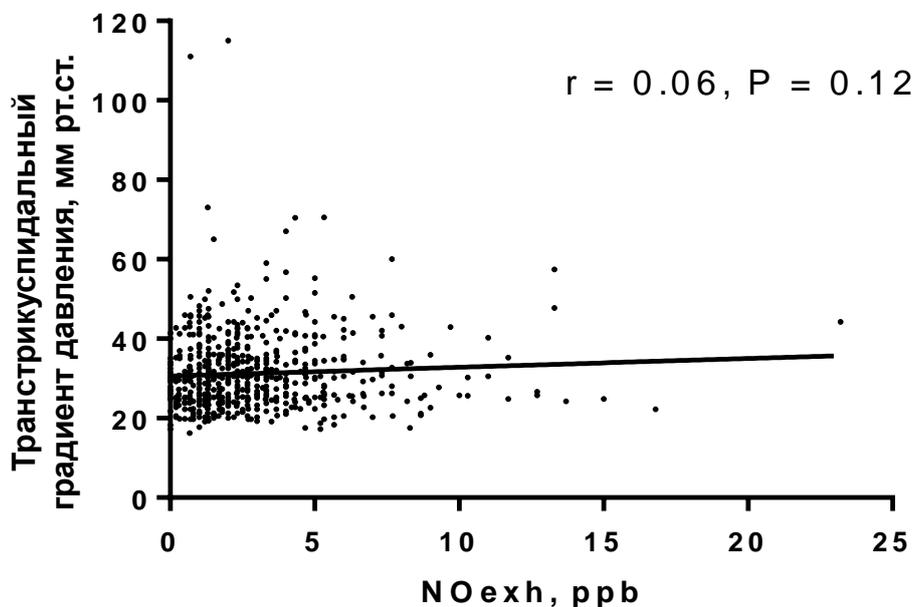


Рисунок 3.10 – Корреляция фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе у жителей низкогогорья и у горцев со значениями транстрикуспидального градиента давления

3.2.4. 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 3.1.

Таблица 3.1 – 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
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
ТАPSE, 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: 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-max – большой диаметр правого предсердия, ДПП-min – малый диаметр правого предсердия, КСП ПП – конечно-систолическая площадь правого предсердия, TAPSE – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана, ФИП ПЖ – фракция изменения площади правого желудочка, S' ПЖ – систолическая скорость миокарда в латеральной зоне фиброзного кольца трикуспидального клапана, E/A ПЖ – соотношение максимальных скоростей транстрикуспидальных потоков E и A, E'/A' ПЖ – соотношение максимальных скоростей раннего и позднего диастолического движения атриовентрикулярного кольца трикуспидального клапана, E/E' ПЖ – соотношение максимальной скорости потока крови в фазу раннего наполнения E ПЖ к максимальной скорости раннего диастолического движения атриовентрикулярного кольца трикуспидального клапана E', n/z – 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 ($26,5 \pm 5,0$ кг/м² против $24,3 \pm 4,2$ кг/м²). У горцев с высокогорной легочной гипертензией сатурация крови кислородом SpO₂ была достоверно ниже, чем у здоровых горцев ($88,2 \pm 4,4\%$ против $90,2 \pm 2,2$). 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 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 гипертонией в сравнении со здоровыми горцами.

Таким образом, у горцев с высокогорной легочной гипертонией наблюдались повышенное ЛАД, умеренно выраженное ремоделирование правых отделов сердца и нарушение диастолической и глобальной систолической функции правого желудочка сердца 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 ранее был описан случай высокогорной легочной гипертонии у горца со значительным повышением ЛАД [19, с. e89]. У описанного нами пациента также выявлялись значительная гипертрофия и дилатация правых отделов сердца, что привело к сдавлению левого желудочка, уплощению и парадоксальному движению межжелудочковой перегородки. Кроме того, у больного было выявлено выраженное нарушение 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.

Несколько исследований были посвящены изучению структурно-функционального состояния правого желудочка сердца у больных с ХГБ [91, с. 1371; 156, с. 500]. В недавнем эхокардиографическом исследовании жителей Серро-де-Паско у пациентов с ХГБ наблюдались умеренное повышение ЛАД и увеличение правых отделов сердца, однако показатели систолической функции правого желудочка оставались ненарушенными. Сердечный выброс у них был снижен по сравнению с равнинными жителями, но не отличался от значений сердечного выброса у здоровых горцев. В то же время индекс функции миокарда

правого желудочка, определяемый как соотношение общего времени изоволюмической активности ко времени, затраченному на систолическое изгнание, был повышен как у больных с ХГБ, так и у здоровых горцев. Полученные результаты, на первый взгляд, противоречат общепринятому мнению о развитии правожелудочковой недостаточности при этом заболевании. Однако если принять во внимание то, что у участников исследования отсутствовали признаки сердечной недостаточности и выраженность гиперкапнии была незначительной, можно предположить, что в исследование были включены больные с мягкой формой ХГБ либо на ранней стадии развития.

Некоторые ученые считают, что высокогорная легочная гипертензия и ХГБ являются проявлениями одной болезни и предлагают объединить их в рамках одной нозологии [3, с. 1133]. В противоположность им, мы считаем, что оба заболевания представляют собой отдельные нозологические единицы, которые часто могут сосуществовать у больных. В то же время, легочная гипертензия развивается лишь у части больных с ХГБ, а тяжелая легочная гипертензия часто наблюдается у горцев с нормальными значениями гемоглобина крови [91, с. 1371; 141, с. 1182; 234, с. 162].

В любом случае ЛАД и легочное сосудистое сопротивление у больных с ХГБ выше, чем у здоровых горцев [235, с. 730]. Хотя в большинстве случаев отмечается небольшое или умеренное повышение ЛАД [156, с. 500; 236, с. 1430], у некоторых больных может развиваться тяжелая легочная гипертензия [235, с. 730]. Примечательно, что у пациентов с ХГБ даже легкая физическая нагрузка может приводить к чрезмерному увеличению ЛАД [198, с. 390; 235, с. 730; 237, с. 880; 238, с. 955], указывающее на то, что даже незначительная физическая активность, связанная с повседневной деятельностью, может увеличивать гемодинамическую нагрузку на правый желудочек сердца. Поэтому для определения эффектов высокогорной легочной гипертензии необходимы дополнительные исследования с большим охватом горцев с высокогорной легочной гипертензией и долгосрочное наблюдение.

Резюме. Таким образом, у горцев отмечается умеренное повышение ЛАД по сравнению с жителями низкогорья. Хотя средние уровни ЛАД у жителей высокогорья выше, чем у жителей, живущих на уровне моря, наблюдается заметная вариабельность значений ЛАД среди кыргызских горцев. Около одной трети случаев легочной гипертензии у горцев представлены другими клиническими формами легочной гипертензии. Примечательно, что частота встречаемости различных клинических форм легочной гипертензии отличается от таковой в других горных популяциях. Высокогорная легочная гипертензия встречается в 5% общей популяции горцев. Уровни ЛАД и степень легочной гипертензии у горцев модулируются различными факторами (оксид азота, время года, сопутствующие нарушения и заболевания). У горцев с высокогорной легочной гипертензией наблюдается умеренное увеличение размеров правого желудочка сердца с диастолической дисфункцией и сохраненной систолической функцией правого желудочка сердца.

3.3. Содержание перспективных биомаркеров у горцев-кыргызов с высокогорной легочной гипертензией

Разработка различных биомаркеров представляется чрезвычайно важной мерой для ранней диагностики, определения прогноза и оценки эффективности терапии различных заболеваний. В настоящее время имеется целый ряд различных биомаркеров, применяемых при легочной артериальной гипертензии. Однако биомаркеры при высокогорной легочной гипертензии остаются неизученными.

Эндотелин-1 относится к группе биологически активных пептидов широкого спектра действия и является самым мощным из известных сосудосуживающих агентов [239, с. 412]. 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 3.11).

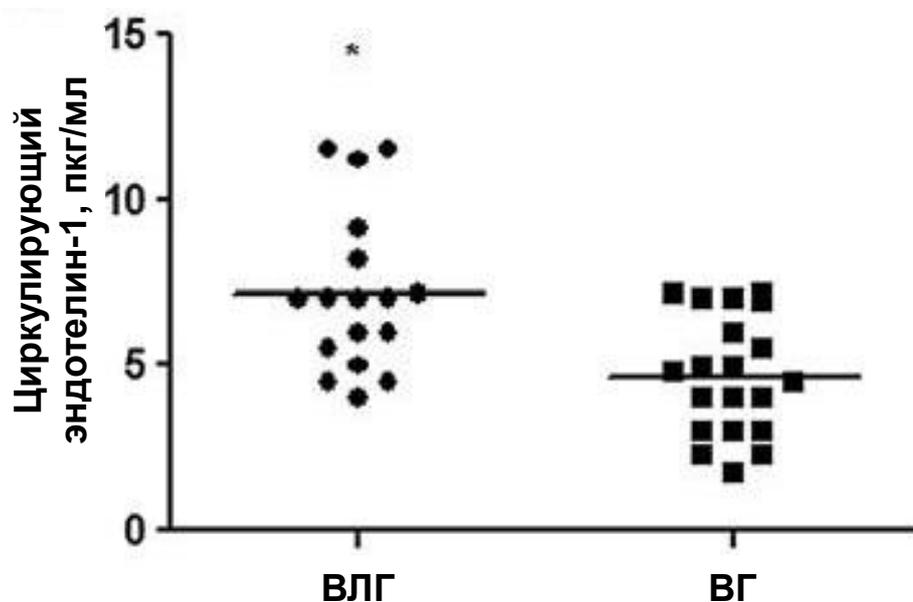


Рисунок 3.11 – Уровни циркулирующего эндотелина-1 у здоровых горцев у горцев с высокогорной легочной гипертензией
 ВГ – здоровые жители высокогорья, ВЛГ – горцы с высокогорной легочной гипертензией

В условиях нормоксии эндотелин-1 способствует угнетению экспрессии и активности потенциал-зависимых калиевых каналов в гладкомышечных клетках легочных артерий и увеличению внутриклеточного содержания ионов кальция за счет их поступления через потенциал-управляемые кальциевые каналы и высвобождения из внутриклеточных депо [240, с. 310; 241, с. 160; 242, с. 1120]. Хроническая гипоксия ведет к увеличению уровней циркулирующего эндотелина-1 за счет увеличения экспрессии гена [243, с. 1260]. Кроме того, в условиях хронической гипоксии усиливается реактивность легочных сосудов на эндотелин-1 [244, с. S358; 245, с. 1622].

Важная роль эндотелина-1 в развитии гипоксической легочной гипертензии также подтверждается в экспериментальных исследованиях, в которых применение ингибиторов эндотелиновых рецепторов не только предотвращает развитие легочной гипертензии и ремоделирования легочных сосудов у хронически гипоксических крыс, но также вызывает обратное развитие этих изменений [246, с. 691; 247, с. 720]. Кроме того, в ряде контролируемых

исследований было продемонстрировано эффективное снижение ЛАД с помощью антагонистов эндотелиновых рецепторов у здоровых людей во время акклиматизации к высокогорью [248, с. 1216; 249, с. 200; 250, с. 30; 251, с. 1411].

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.

Апоптоз клеток является очень важным и сложным процессом [252, с. 22]. В онкологических исследованиях было показано, что при нарушении регуляции процессов апоптоза происходит высвобождение продуктов апоптоза в системное кровообращение и таким образом они могут выполнять роль биомаркеров [253, с. 200].

ApoC1 (apolipoprotein C-I, аполипопротеин C1) – аполипопротеин плазмы крови, который входит в состав хиломикронов, липопротеинов очень низкой плотности и липопротеинов высокой плотности. Согласно литературным данным ApoC1 опосредует анти-апоптотические сигналы при различных патологических состояниях [254, с. 240]. В нашем исследовании уровни циркулирующего ApoC1 были повышены в обеих группах горцев, однако статистически достоверные различия с таковыми у жителей низкогорья наблюдались лишь у здоровых горцев (рисунок 3.12).

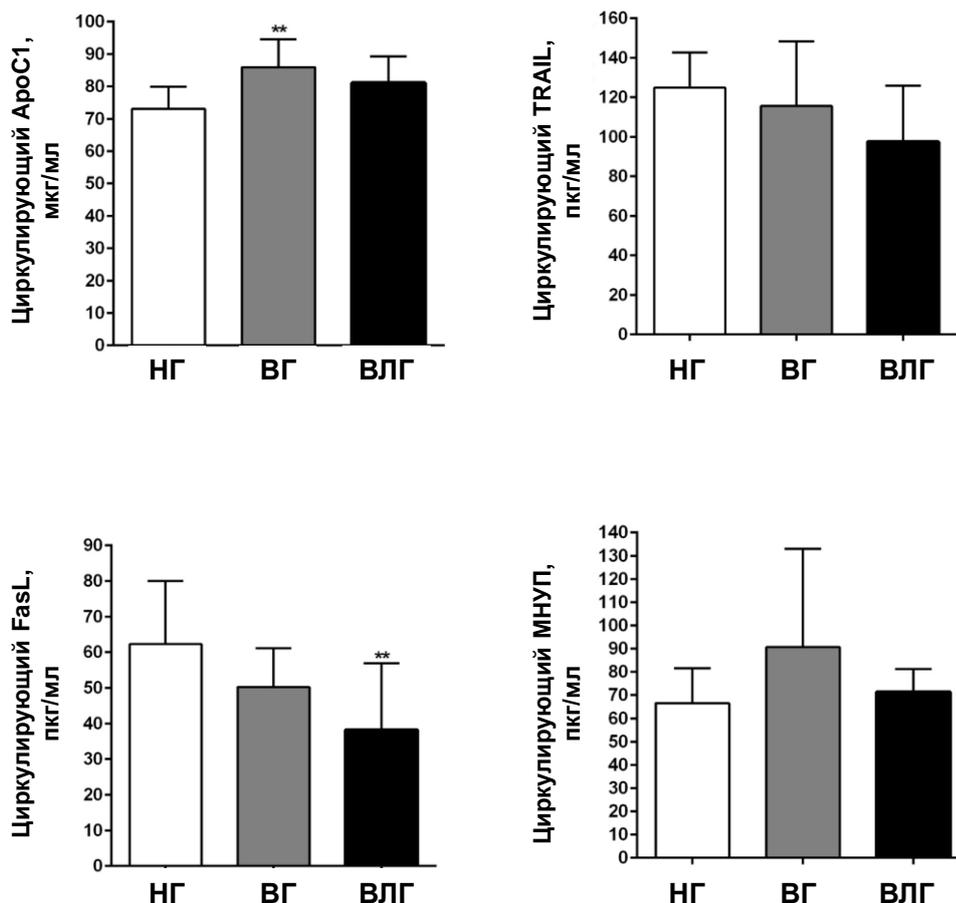


Рисунок 3.12 – Уровни циркулирующих маркеров апоптоза у жителей низкогорья, здоровых горцев и горцев с высокогорной легочной гипертензией
 НГ – здоровые жители низкогорья, ВГ – здоровые жители высокогорья, ВЛГ – горцы с высокогорной легочной гипертензией

* $p < 0,01$ статистически значимые различия

TRAIL (Tumor necrosis factor (TNF)-related apoptosis-inducing ligand) – лиганд, вызывающий апоптоз и относящийся к цитокинам из семейства факторов некроза опухоли.

FasL (Fas ligand, Fas-лиганд) – это трансмембранный протеин, который связывается с протеином Fas, членом суперсемейства рецепторов фактора некроза опухолей 6. Впервые Fas был идентифицирован с помощью моноклональных антител, полученных путём иммунизации мышей клеточной

линией фибробластов FS-7. Поэтому название Fas расшифровывается как FS-7-ассоциированный поверхностный антиген.

Имеются лишь единичные публикации о роли TRAIL и FasL при легочной гипертензии [255, с. 1920; 256, с. 266]. Ранее было показано, что уровни циркулирующего TRAIL коррелируют с тяжестью легочной гипертензии [257, с. 40]. Однако в нашем исследовании уровни циркулирующего TRAIL достоверно не различались между группами горцев и жителей низкогорья (рисунок 3.12).

В нашем исследовании мы обнаружили некоторое снижение уровней циркулирующего FasL у горцев по сравнению с таковыми у жителей низкогорья, однако статистически достоверное снижение отмечалось лишь у горцев с легочной гипертензией (рисунок 3.12). Примечательно, что в других исследованиях было показано повышение уровней FasL в сыворотке крови пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией на фоне лечения аналогами простаглицина [258, с. 500].

МНУП является важным биомаркером, который широко используется при легочной гипертензии [259, с. 88]. Была также показана связь повышения МНУП с увеличением ЛАД при остром восхождении на высокогорье [260, с. 455]. Однако мы не обнаружили существенных различий в уровнях циркулирующего МНУП между группами горцев и жителей низкогорья (рисунок 3.12).

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 3.13).

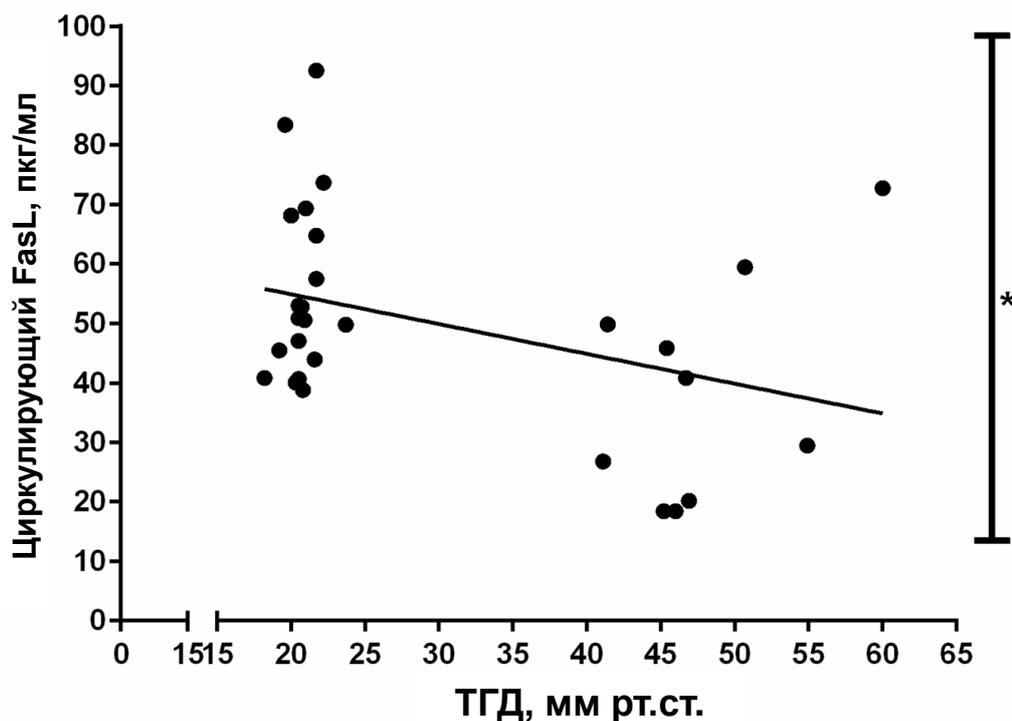


Рисунок 3.13 – Корреляция между уровнем циркулирующего маркера апоптоза FasL и трансстрикуспидальным градиентом давления (ТГД) у жителей низкогорья и горцев

* $p < 0,05$ статистически значимые различия

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.

Микрочастицы представляют собой фрагменты клеточных мембран, высвобождаемые в кровоток у здоровых людей в ходе различных клеточных процессов [261, с. 1050]. Интересно, что как дыхание гипоксической газовой смесью [262, с. 5; 263, с. 84], так и пребывание на высокогорье изменяют профиль микрочастиц у здоровых людей [264, с. 1070; 265, с. 740; 266, с. 120]. Кроме того, увеличение циркулирующих микрочастиц было продемонстрировано в экспериментальных моделях на животных с гипоксической легочной гипертензией [267, с. 262]. Наконец, недавно было показано, что микрочастицы,

происходящие из воспалительных клеток, были повышены у пациентов практически со всеми клиническими формами легочной гипертонии [268, с. 54]. Однако данных о роли микрочастиц при высокогорной легочной гипертонии у людей в настоящее время нет. Поэтому мы решили изучить роль микрочастиц у горцев с высокогорной легочной гипертонией, а также влияние длительного холодного воздействия на легочное кровообращение как дополнительного малоизученного фактора высокогорья.

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 3.14А). Количество CD3-положительных микрочастиц достоверно не различалось между группами (рисунок 3.14Б). Однако количество CD68-положительных микрочастиц было значительно повышено у горцев с высокогорной легочной гипертонией в холодное время года (рисунок 3.14В). Таким образом, мы обнаружили дифференцированное повышение количества циркулирующих микрочастиц у жителей низкогорья и горцев с высокогорной легочной гипертонией в холодное время года, что подчеркивает важность микрочастиц в качестве биомаркеров при высокогорной легочной гипертонии.

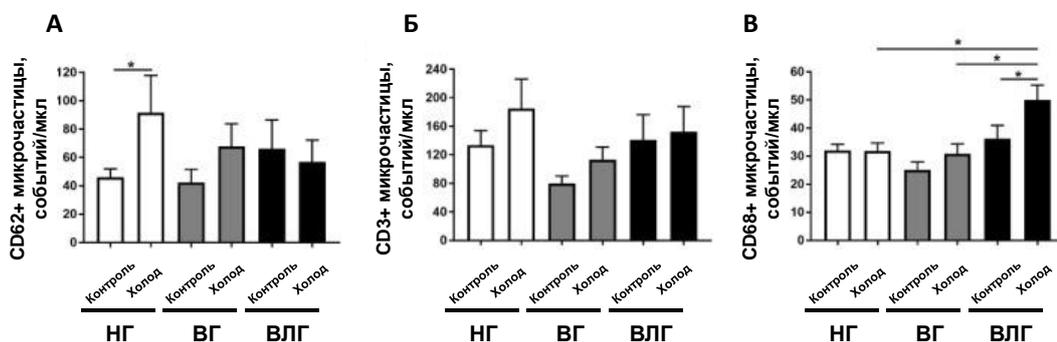


Рисунок 3.14 – Влияние высокогорья и холода на уровни циркулирующих микрочастиц, происходящих из клеток различного типа, у жителей низкогорья и горцев

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. НГ – здоровые жители низкогорья, ВГ – здоровые жители высокогорья, ВЛГ – горцы с высокогорной легочной гипертонией. Результаты представлены как среднее значение \pm стандартная ошибка средней. * $p < 0,05$.

Мы также измерили циркулирующие уровни трех других перспективных биомаркеров: остеопонтин, ангиопоэтин-подобного белка 4 (Angptl4) и остеоонектина (SPARC) и исследовали их связь с легочной гемодинамикой у горцев с высокогорной легочной гипертонией.

Многочисленные исследования показали многогранную роль Angptl4 в регуляции различных сосудистых функций с потенциальным значением в патогенезе многих сосудистых заболеваний [269, с. 1530; 270. с. 940]. Данные литературы свидетельствуют о разнообразном участии Angptl4 в острых и хронических заболеваниях легких, включая вирусную и бактериальную пневмонии, острый респираторный дистресс-синдром, ХОБЛ и фиброз легких. Примечательно, что в одном исследовании было выявлено усиление регуляции Angptl4 в тканях легких у людей, пострадавших от пандемий гриппа 1918 и 2009 годов [271, с. 540; 272, с. 65; 273, с. 50]. В совокупности эти данные указывают на потенциальную ключевую роль Angptl4 в патогенезе как острых, так и хронических легочных патологий. Тем не менее, регуляция Angptl4 у лиц, проживающих на высокогорье, и его влияние на развитие легочной гипертонии остаются неизученными вопросами.

Наши результаты показали, что уровни Angptl4 в плазме крови были значительно выше у горцев с высокогорной легочной гипертонией, чем у здоровых жителей равнин и здоровых горцев (рисунок 3.15). Однако не было достоверной разницы в уровнях циркулирующего Angptl4 между здоровыми жителями гор и здоровыми жителями равнин (рисунок 3.15). Эти данные позволяют предположить, что Angptl4 может играть существенную роль в

развитии высокогорной легочной гипертонии и может служить в качестве потенциального биомаркера.

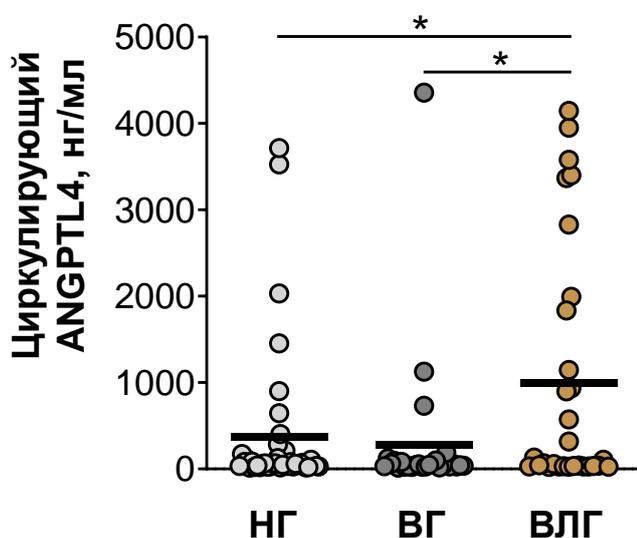


Рисунок 3.15 – Уровни ангиопоэтин-подобного белка 4 (Angptl4) в плазме крови у здоровых жителей (НГ) равнин, здоровых горцев (ВГ) и у горцев с высокогорной легочной гипертонией (ВЛГ)

* $p < 0,05$ статистически значимые различия

Остеопонтин – матрицеллюлярный белок, который синтезируется различными клетками и тканями организма [274, с. 380]. Его продукция особенно активна в период внутриутробного развития плода, но имеет тенденцию к снижению в зрелом возрасте. Однако экспрессия остеопонтина может быть реактивирована в ответ на стрессовые ситуации [275, с. 320]. Эта реактивация играет роль в развитии и прогрессировании различных заболеваний. Более того, многочисленные исследования подтвердили участие остеопонтина в патогенезе многих стрессовых состояний. Роль остеопонтина при легочной гипертонии и сердечной недостаточности недавно была подробно изложена в двух обзорных статьях [276, с. 50; 277, с. 3577]. Тем не менее, остается неясным, изменяются ли уровни остеопонтина у постоянных жителей высокогорья и могут ли эти изменения влиять на развитие высокогорной легочной гипертонии.

Более ранние исследования показали, что острое воздействие высокогорной гипоксии приводит к снижению уровня циркулирующего остеопонтина у здоровых людей и связано с развитием острой горной болезни [278, с. 15]. Учитывая эти данные, нашей целью было изучить регуляцию остеопонтина у людей, живущих на высокогорье, и изучить влияние его уровней на развитие высокогорной легочной гипертензии. В нашем исследовании мы не выявили достоверных различий в уровнях циркулирующего остеопонтина между здоровыми жителями высокогорья и горцами с высокогорной легочной гипертензией (рисунок 3.16). Примечательно, что уровни остеопонтина в плазме крови здоровых горцев были значительно ниже, чем у здоровых жителей равнин (рисунок 3.16).

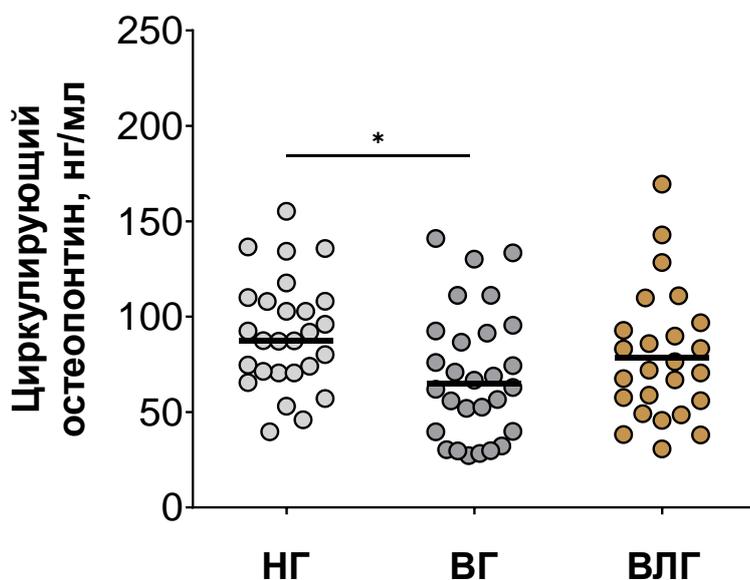


Рисунок 3.16 – Уровни остеопонтина в плазме крови у здоровых жителей низкогорья (НГ), здоровых горцев (ВГ) и у горцев с высокогорной легочной гипертензией (ВЛГ)

* $p < 0,05$ статистически значимые различия

Хотя уровни остеоонектина были значительно повышены в легочных тканях при экспериментальной гипоксической легочной гипертензии, мы не обнаружили достоверных различий в уровнях циркулирующего остеоонектина

между здоровыми жителями высокогорья и горцами с высокогорной легочной гипертензией [279, с. 920].

Резюме. Таким образом, не все биомаркеры легочной артериальной гипертензии применимы при высокогорной легочной гипертензии. Уровни циркулирующих FasL и Angptl4 могут представлять интерес в качестве потенциальных специфических биомаркеров высокогорной легочной гипертензии. Кроме того, у горцев с высокогорной легочной гипертензией в холодное время года повышается количество циркулирующих CD68-положительных микрочастиц.

3.4. Нарушения дыхания во время сна у жителей высокогорья

3.4.1. 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 низкогогорья 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 низкогогорья 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.

3.4.2. 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 3.2.

Таблица 3.2 – 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

Продолжение таблицы 3.2

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.

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 отличалось 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 SpO₂ < 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.

3.4.3. 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 которого 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 3.3.

Таблица 3.3 – Сравнительная характеристика структуры сна у здоровых жителей высокогорья и у горцев с синдромом обструктивного апноэ сна

Параметры	Здоровые жители высокогорья	Жители высокогорья с СОАС	P
Обследуемые, n	31	61	
Возраст, лет	55,1 ± 10,7	43,4 ± 9,5	n/з
Пол, мужчина %	71	69	n/з
ИМТ	27,7 ± 3,3	28,1 ± 2,3	n/з
Общее время записи, мин	440,8 ± 70,9	430,1 ± 79,9	n/з
Общее время сна (ОВС), мин	395,4 ± 81,2	400,4 ± 77,4	n/з
Эффективность сна, %	84,4 ± 15,6	85,2 ± 14,8	n/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	n/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	n/з
ЧСС, уд./мин	68 ± 11,5	70 ± 12,7	n/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

Продолжение таблицы 3.3

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

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 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 чаще наблюдались и эпизоды центрального апноэ сна.

У горцев с СОАС показатели исходной сатурации крови кислородом во время бодрствования были значительно ниже таковых у здоровых жителей высокогорья, а во время сна происходило дальнейшее снижение значений 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.

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

В недавнем исследовании было показано, что более высокое давление в легочной артерии у кыргызских горцев ассоциируется с более высоким ИАГ [280, с. 55]. Однако в этом исследовании имеется значительное несоответствие между значениями неинвазивно оцененных систолического и среднего давлений в легочной артерии, а также в группе горцев с повышенным ЛАД отмечаются более низкие значения фракции выброса левого желудочка. Как следствие в группу с повышенным давлением вероятно были включены пациенты с дисфункцией левого желудочка сердца, а не с высокогорной легочной гипертонией. Действительно, в исследовании госпитализированных пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью на высоте 2640 м было показано, что у всех пациентов выявлялись выраженные нарушения дыхания во время сна, причем ЛГ была выявлена у большинства из них [281, с. 150].

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 3.4.

У горцев с СОАС значения систолического артериального давления превышали таковые у здоровых горцев. В то же время 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.

Таблица 3.4 – 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
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

Примечание: 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-max – большой диаметр правого предсердия, ДПП-min – малый диаметр правого предсердия, КСП ПП – конечно-систолическая площадь правого предсердия, TAPSE – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана, ФИП ПЖ – фракция изменения площади правого желудочка, S' ПЖ – систолическая скорость миокарда в латеральной зоне фиброзного кольца трикуспидального клапана, E/A ПЖ – соотношение максимальных скоростей транстрикуспидальных потоков E и A, E'/A' ПЖ – соотношение максимальных скоростей раннего и позднего диастолического движения атриовентрикулярного кольца трикуспидального клапана, E/E' ПЖ – соотношение максимальной скорости потока крови в фазу раннего наполнения E ПЖ к максимальной скорости раннего диастолического движения атриовентрикулярного кольца трикуспидального клапана E', n/z – статистически незначимые различия.

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.

Мы также изучили взаимосвязь различных факторов с индексом Тея у горцев с СОАС. Наблюдалась значительная корреляция индекса Тея со средней сатурацией кислородом крови в ночное время ($r = -0,35$, $P < 0,05$), но не с ИАГ, индексом десатурации или временем с сатурацией крови кислородом меньше 90% (таблица 3.5). Регрессионный анализ выявил, что значимая взаимосвязь индекса Тея со средней сатурацией кислородом крови в ночное время сохранялась даже после коррекции с учетом возраста, пола, ТГД и сатурации крови кислородом в дневное время. Согласно нашим данным, нарушение глобальной правожелудочковой функции СОАС у горцев ассоциируется со средней сатурацией кислородом крови в ночное время независимо от ТГД, сатурации крови кислородом в дневное время, возраста и пола.

Таблица 3.5 – Взаимосвязь различных факторов с индексом Тея у горцев с СОАС

Параметр	Простая линейная регрессия			Скорректированная с учетом возраста, пола, ТГД и дневной SpO ₂		
	Коэффициент (В)	95% ДИ	р	Коэффициент (В)	95% ДИ	р
ИАГ, событий в час	0,001	-0,001 - 0,004	нд	0,002	-0,001 - 0,005	нд
Индекс десатурации, событий в час	0,001	-0,002 - 0,004	нд	0,002	-0,001 - 0,005	нд
Время сатурации < 90%, мин	0,001	0,000 - 0,003	нд	0,002	-0,001 - 0,005	нд
Средняя ночная SpO ₂ , %	-0,019	-0,032 - 0,006	<0,01	-0,017	-0,029 - 0,004	<0,01

Примечание: ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ, SpO₂ – сатурация крови кислородом, ТГД – транстрикуспидальный градиент давления.

В недавнем исследовании трехмерная эхокардиография выявила у горцев с СОАС наряду с повышенным систолическим ЛАД значительное увеличение объемов правого предсердия и правого желудочка, снижение фракции выброса и продольного напряжения правого желудочка сердца [282, с. 20186]. Примечательно, что в этом исследовании стандартная двухмерная эхокардиография не обнаружила различий в структуре и функции правого желудочка между пациентами с СОАС и контрольной группой горцев и только применение новых высокочувствительных методов эхокардиографии позволило выявить различия [282, с. 20186], что хорошо согласуется с нашими данными. Примечательно, что при сравнении пациентов с СОАС с легочной гипертензией и таковых без легочной гипертензии различия обнаруживались лишь в таких чувствительных параметрах, как глобальное и латеральное продольное напряжение правого желудочка [282, с. 20186].

3.4.5 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 3.6).

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.

Таблица 3.6 – 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
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

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

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.

3.4.6. Легочная гемодинамика и структурно-функциональное состояние правых отделов сердца у пациентов с СОАС, проживающих на различных высотах

Постоянное проживание на высокогорье в условиях естественной природной гипобарической гипоксии приводит к важным сдвигам в функционировании многих органов и систем, прежде всего сердечно-сосудистой и дыхательной. При этом заболевания, сопровождающиеся хронической интермиттирующей гипоксией, например, нарушения дыхания во время сна или СОАС, могут существенным образом усугублять уже имеющуюся гипоксемию и вызывать более выраженные изменения со стороны сердца, прежде всего его правых отделов.

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 3.7.

Таблица 3.7 – 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

Продолжение таблицы 3.7

Е/А ПЖ	$0,70 \pm 0,25$	$0,58 \pm 0,27$	$< 0,05$
Е'/А' ПЖ	$0,7 \pm 0,58$	$0,56 \pm 0,47$	$< 0,05$
Е/Е' ПЖ	$5,4 \pm 2,0$	$6,25 \pm 2,82$	$< 0,05$
ТАPSE, см	$2,25 \pm 0,23$	$2,31 \pm 0,18$	н/з
ФИП ПЖ, %	$48,1 \pm 2,4$	$48,8 \pm 2,82$	н/з
S' ПЖ, см/с	$15,1 \pm 2,53$	$13,9 \pm 2,73$	$< 0,05$
Индекс Тея	$0,48 \pm 0,13$	$0,55 \pm 0,12$	$< 0,01$

Примечание: 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-max – большой диаметр правого предсердия, ДПП-min – малый диаметр правого предсердия, КСП ПП – конечно-систолическая площадь правого предсердия, ТАPSE – 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 – отношение максимальных скоростей транстрикуспидальных потоков Е и А, Е'/А' ПЖ – отношение максимальных скоростей раннего и позднего диастолического движения атриовентрикулярного кольца трикуспидального клапана, Е/Е' ПЖ – отношение 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.

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.

3.4.7. 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 3.8).

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 3.9).

Таблица 3.8 – 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 Тея	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

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ИМТ – индекс массы тела, ВГ – высокогорье.

Таблица 3.9 – 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

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ВГ – высокогорье.

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, что примечательно, длительное проживание на высокогорье.

Резюме. Таким образом, паттерны сна у здоровых горцев не отличаются от таковых у жителей равнин. Наши исследования и данные литературы свидетельствуют о более низкой частоте факторов риска СОАС у жителей высокогорья. В то же время вероятность нарушений дыхания во время сна у горцев сопоставима с таковой у жителей низкогорья. У горцев с СОАС имеются статистически достоверное повышение ЛАД, структурные изменения и нарушение диастолической и глобальной систолической функции правого желудочка сердца. У горцев со средней-тяжелой и тяжелой формами СОАС имеется более выраженное нарушение диастолической и глобальной систолической функции правого желудочка сердца по сравнению с пациентами с СОАС с сопоставимыми факторами риска, проживающими на низкогорье.

3.5. Кратковременные эффекты СИПАП-терапии в течение 1 недели у горцев-кыргызов со среднетяжелой и тяжелой формами СОАС

Логично предположить, что миграция в равнинные местности или на низкогорье может оказывать благоприятное влияние на тяжесть СОАС у горцев. Действительно, были показаны значительно низкие значения ИАГ у горцев с СОАС при повторном проведении полисомнографических исследований на низкогорье и уровне моря по сравнению с измерениями, проведенными на высокогорье [283, с. 1745]. Однако следует отметить, что благоприятный эффект был значительно меньше выражен у пациентов с более тяжелым СОАС [283, с. 1745]. Можно предположить, что тяжесть СОАС может уменьшиться при длительном проживании на низкогорье. Однако большинство горцев в силу экономических причин и социальных обстоятельств не имеют возможности переселиться на низкогорье. В таких случаях возникает необходимость лечения СОАС в условиях высокогорья.

В недавних исследованиях были изучены несколько подходов в лечении СОАС у горцев, включающие назначение ацетазоламида [284, с. e057113], ночной кислородотерапии [285, с. 691] и СИПАП [282, с. 20186].

Мы оценили эффекты кратковременной СИПАП-терапии на нарушения дыхания во время сна у 30 горцев со средне-тяжелой и тяжелой формой СОАС (рисунок 3.17).

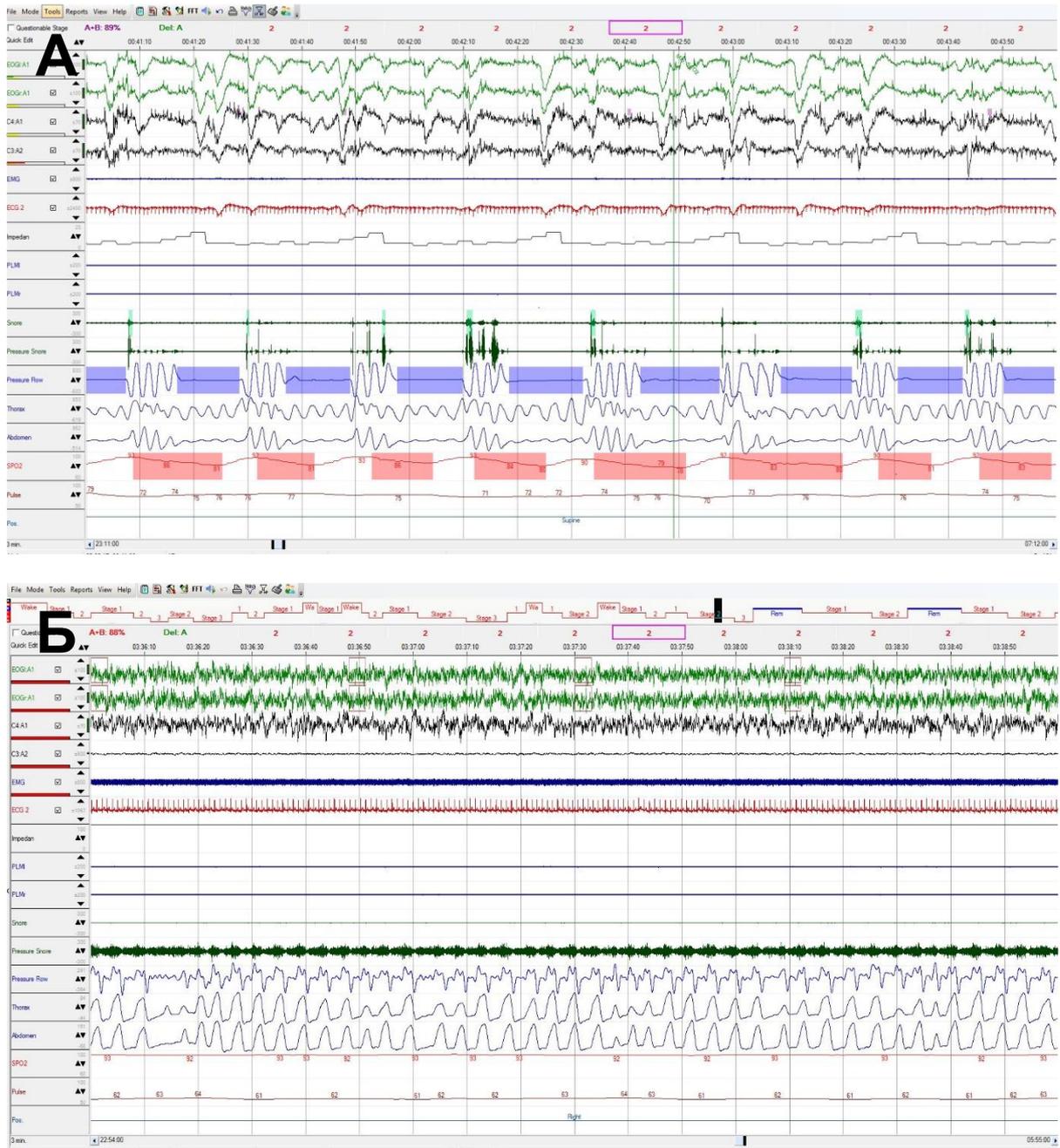


Рисунок 3.17 – Примеры полисомнографических исследований, проведенных исходно (А) и после кратковременной СИПАП-терапии (Б) у горцев с СОАС на высокогорье

Повторная полисомнография, проведенная после применения СИПАП-терапии в течение одной недели показала значительное снижение систолического и диастолического артериального давления, частоты сердечных сокращений, а также улучшение качества жизни и переносимости физических нагрузок (таблица 3.10). 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, снижением 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 3.10 – 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

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, SF-36 – опросник для оценки качества жизни, 6МТХ – тест 6-минутной ходьбы, ИАГ – индекс апноэ-гипопноэ, SpO₂ – сатурация крови кислородом.

Резюме. Таким образом, СИПАП-терапия положительно влияет на паттерны дыхания во время сна у жителей высокогорья кыргызской национальности с СОАС. Благоприятный эффект терапии достигается за счет уменьшения количества эпизодов апноэ и гипопноэ и уменьшения ночной десатурации крови кислородом. Необходимо проведение проспективных исследований для оценки эффективности длительной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Легочная гипертензия в общей популяции горцев встречается в 8,1% случаев. 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 (ХОБЛ, КБС, ХРБС, ХТЭЛГ);

2. 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;

3. 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 гипертензией 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 Angpt14, 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;

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 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;

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

- У горцев рекомендуется комплексный подход к диагностике легочной гипертензии с целью исключения других причин повышения давления в легочной артерии;
- При обследовании горцев рекомендуется использование клинических опросников для раннего выявления горцев с потенциальными нарушениями дыхания во время сна;
- При обследовании горцев с нарушениями дыхания во время сна рекомендуется проведение полисомнографии на высоте места проживания;
- 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;
- 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 ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. **Beall C. M.** Human evolution at high altitude. High Altitude: human adaptation to hypoxia [Текст] / P. Bärtsch, E. R. Swenson – New York: Springer, 2014. – С. 357-377.
2. **Brundrett, G.** Sickness at high altitude: a literature review [Текст] / G. Brundrett // J R Soc Promot Health. – 2002. – Т. 122, № 1. – С. 14-20.
3. **Penaloza, D.** The heart and pulmonary circulation at high altitudes: healthy highlanders and chronic mountain sickness [Текст] / D. Penaloza, J. Arias-Stella // Circulation. – 2007. – Т. 115, № 9. – С. 1132-1146.
4. **Миррахимов, М. М.** Высокогорная кардиология [Текст]: очерки / М. М. Миррахимов, Т. С. Мейманалиев. - Фрунзе : Кыргызстан, 1984. - 316 с.
5. **Mirrakhimov, M. M.** The cardiovascular system at high altitude [Текст] / М. М. Mirrakhimov, R. M. Winslow // Handbook of physiology ; sect. 4 – New York, 1996. – С. 1241-1257.
6. **Rhodes, J.** Comparative physiology of hypoxic pulmonary hypertension: historical clues from brisket disease [Текст] / J. Rhodes // J Appl Physiol. – 2005. – Т. 98, № 3. – С. 1092-1100.
7. **Grover, R. F.** Pulmonary hypertension. individual and species variability relative to vascular reactivity [Текст] / R. F. Grover, J. H. Vogel, K. H. Averill et al. // Am Heart J. – 1963. – Т. 66. – С. 1-3.
8. **Sylvester, J. T.** Hypoxic pulmonary vasoconstriction [Текст] / J. T. Sylvester, L. A. Shimoda, P. I. Aaronson et al. // Physiol Rev. – 2012. – Т. 92, № 1. – С. 367-520.
9. **Hultgren, H. N.** High altitude medicine [Текст] / H. N. Hultgren – Hultgren Publications, Stanford, 1997. - 550 с.
10. **Groves, B. M.** Minimal hypoxic pulmonary hypertension in normal Tibetans at 3,658 m [Текст] / B. M. Groves, T. Droma, J. R. Sutton et al. // J Appl Physiol. – 1993. – Т. 74, № 1. – С. 312-318.
11. **Kerwin, A. J.** Observations on the heart size of natives living at high altitudes [Текст] / A. J. Kerwin // American Heart Journal. – 1944. – Т. 28, № 1. – С. 69-80.

12. **Rotta, A.** La circulación en las grandes alturas [Текст] / A. Rotta – Departamento de Fisopatología, Facultad de Ciencias Médicas, 1938. – C. 908-924.
13. **Rotta, A.** Physiologic condition of the heart in the natives of high altitudes [Текст] / A. Rotta // Am Heart J. – 1947. – T. 33, № 5. – C. 669-676.
14. **Rotta, A.** El índice cardio-torácico en el habitante de las grandes alturas [Текст] // A. Rotta. Conferencia de Ciencias Antropológicas: Homenaje al IV centenario de la fundación de la Universidad, 1551-1951. – T. 1 –Editora Médica Peruana, 1951. – 87-93.
15. **Rotta, A.** Electrocardiographic patterns in man at high altitudes [Текст] / A. Rotta, A. Lopez // Circulation. – 1959. – T. 19, № 5. – C. 719-728.
16. **Penaloza, D.** The influence of high altitudes on the electrical activity of the heart. I. Electrocardiographic and vectorcardiographic observations in the newborn, infants, and children [Текст] / D. Penaloza, R. Gamboa, J. Dyer et al. // Am Heart J. – 1960. – T. 59. – C. 111-128.
17. **Rotta, A.** Peso del corazón en el hombre normal de la altura [Текст] / A. Rotta // Rev Per Cardiol. – 1955. – T. 4. – C. 71.
18. **Campos Rey De Castro, J.** [Anatomical & pathological data on 49 normal persons native to & residents of high altitudes (3,700-5,000 meters) who died accidentally] [Текст] / J. Campos Rey De Castro, B. Iglesias // Rev Latinoam Anat Patol. – 1957. – T. 1, № 2. – C. 109-130.
19. **Maripov, A.** High altitude pulmonary hypertension with severe right ventricular dysfunction [Текст] / A. Maripov, A. Mamazhakypov, G. Karagulova et al. // Int J Cardiol. – 2013. – T. 168, № 3. – C. e89-e90.
20. **Minai, O. A.** Frequency and impact of pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome [Текст] / O. A. Minai, B. Ricaurte, R. Kaw et al. // Am J Cardiol. – 2009. – T. 104, № 9. – C. 1300-1306.
21. **Maripov, A.** Right ventricular remodeling and dysfunction in obstructive sleep apnea: a systematic review of the literature and meta-analysis [Текст] / A. Maripov, A. Mamazhakypov, M. Sartmyrzaeva et al. // Can Respir J. – 2017. – T. 2017. – C. 1-12.

22. **Self, A. A.** Intermittent Versus Sustained Hypoxemia from Sleep-disordered Breathing: Outcomes in Patients with Chronic Lung Disease and High Altitude [Текст] / A. A. Self, O. A. Mesarwi // Sleep Med Clin. – 2024. – Т. 19, № 2. – С. 327-337.
23. **Guvenc, T. S.** Right ventricular geometry and mechanics in patients with obstructive sleep apnea living at high altitude [Текст] / T. S. Guvenc, N. Huseyinoglu, S. Ozben et al. // Sleep Breath. – 2016. – Т. 20, № 1. – С. 5-13.
24. **Humbert, M.** 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension [Текст] / M. Humbert, G. Kovacs, M. M. Hoeper et al. // European Heart Journal – 2022. Т. 43. С. 3618–3731.
25. **Rich, S.** Pulmonary hypertension [Текст] Heart Disease - A Textbook of Cardiovascular Medicine / E. Braunwald et al. – Philadelphia: WB Saunders, 2001. – С. 1908-1935.
26. **Palevsky, H. I.** Pulmonary hypertension and right heart failure [Текст] The Principles and Practice of Medical Intensive Care / R. W. Carlson, M. A. Geheb – Philadelphia: W.B. Saunders, 1993. – С. 838-849.
27. **Hatano, S.** Primary pulmonary hypertension : report on a WHO meeting, Geneva, 15-17 October 1973 [Текст] / edited by S. Hatano and T. Strasser / World Health Organization ; distributed by Q Corporation. – Geneva : Albany, N.Y, 1975. – С. 44.
28. **Parin, V. V.** [Effect of pulmonary ventilation on the lesser circulation] [Текст] / V. V. Parin // Patol Fiziol Eksp Ter. – 1960. – Т. 4. – С. 7-13.
29. **Thompson, B. T.** Hypoxic pulmonary hypertension: acute and chronic [Текст] / B. T. Thompson, C. A. Hales // Heart Lung. – 1986. – Т. 15, № 5. – С. 457-465.
30. **Allemann, Y.** Echocardiographic and invasive measurements of pulmonary artery pressure correlate closely at high altitude [Текст] / Y. Allemann, C. Sartori, M. Lepori et al. // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2000. – Т. 279, № 4. – С. H2013-2016.
31. **Сарыбаев, А.** Гипоксическая легочная вазоконстрикция [Текст] / А. Сарыбаев, А. Сыдыков, А. Марипов и др. // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 274-285.

32. **Nagasaka, Y.** Micropuncture measurement of lung microvascular pressure profile during hypoxia in cats [Текст] / Y. Nagasaka, J. Bhattacharya, S. Nanjo et al. // *Circ Res.* – 1984. – Т. 54, № 1. – С. 90-95.
33. **Waypa, G. B.** Oxygen sensing in hypoxic pulmonary vasoconstriction: using new tools to answer an age-old question [Текст] / G. B. Waypa, P. T. Schumacker // *Exp Physiol.* – 2008. – Т. 93, № 1. – С. 133-138.
34. **Fuchs, B.** Redox signaling and reactive oxygen species in hypoxic pulmonary vasoconstriction [Текст] / B. Fuchs, N. Sommer, A. Dietrich et al. // *Respir Physiol Neurobiol.* – 2010. – Т. 174, № 3. – С. 282-291.
35. **Weir, E. K.** The mechanism of acute hypoxic pulmonary vasoconstriction: the tale of two channels [Текст] / E. K. Weir, S. L. Archer // *Faseb j.* – 1995. – Т. 9, № 2. – С. 183-189.
36. **von Euler, U. S.** Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat [Текст] / U. S. v. Euler, G. Liljestrand // *Acta Physiologica Scandinavica.* – 1946. – Т. 12, № 4. – С. 301-320.
37. **Hambraeus-Jonzon, K.** Hypoxic pulmonary vasoconstriction in human lungs. A stimulus-response study [Текст] / K. Hambraeus-Jonzon, L. Bindselev, A. J. Mellgard et al. // *Anesthesiology.* – 1997. – Т. 86, № 2. – С. 308-315.
38. **Dorrington, K. L.** Time course of the human pulmonary vascular response to 8 hours of isocapnic hypoxia [Текст] / K. L. Dorrington, C. Clar, J. D. Young et al. // *Am J Physiol.* – 1997. – Т. 273, № 3 Pt 2. – С. H1126-H1134.
39. **Peake, M. D.** Steady-state vascular responses to graded hypoxia in isolated lungs of five species [Текст] / M. D. Peake, A. L. Harabin, N. J. Brennan et al. // *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* – 1981. – Т. 51, № 5. – С. 1214-1219.
40. **Hakim, T. S.** Hypoxic vasoconstriction in blood and plasma perfused lungs [Текст] / T. S. Hakim, A. B. Malik // *Respir Physiol.* – 1988. – Т. 72, № 1. – С. 109-121.
41. **Westcott, R. N.** Anoxia and human pulmonary vascular resistance [Текст] / R. N. Westcott, N. O. Fowler, R. C. Scott et al. // *J Clin Invest.* – 1951. – Т. 30, № 9. – С. 957-970.

42. **Doyle, J. T.** The pulmonary vascular responses to short-term hypoxia in human subjects [Текст] / J. T. Doyle, J. S. Wilson, J. V. Warren // *Circulation*. – 1952. – Т. 5, № 2. – С. 263-270.
43. **Motley, H. L.** The influence of short periods of induced acute anoxia upon pulmonary artery pressures in man [Текст] / H. L. Motley, A. Cournand, L. Werko et al. // *Am J Physiol*. – 1947. – Т. 150, № 2. – С. 315-320.
44. **Vogel, J. H.** Pulmonary hypertension on exertion in normal man living at 10,150 feet (Leadville, Colorado) [Текст] / J. H. Vogel, W. F. Weaver, R. L. Rose et al. // *Med Thorac*. – 1962. – Т. 19. – С. 461-477.
45. **Boos, C. J.** The effects of acute hypobaric hypoxia on arterial stiffness and endothelial function and its relationship to changes in pulmonary artery pressure and left ventricular diastolic function [Текст] / C. J. Boos, P. Hodkinson, A. Mellor et al. // *High Alt Med Biol*. – 2012. – Т. 13, № 2. – С. 105-111.
46. **Zhao, L.** Sildenafil inhibits hypoxia-induced pulmonary hypertension [Текст] / L. Zhao, N. A. Mason, N. W. Morrell et al. // *Circulation*. – 2001. – Т. 104, № 4. – С. 424-428.
47. **Beard, 2nd, J. T.** Doppler estimation of changes in pulmonary artery pressure during hypoxic breathing [Текст] / J. T. Beard, 2nd, J. H. Newman, J. E. Loyd et al. // *J Am Soc Echocardiogr*. – 1991. – Т. 4, № 2. – С. 121-130.
48. **Reichenberger, F.** Effect of sildenafil on hypoxia-induced changes in pulmonary circulation and right ventricular function [Текст] / F. Reichenberger, M. G. Kohstall, T. Seeger et al. // *Respir Physiol Neurobiol*. – 2007. – Т. 159, № 2. – С. 196-201.
49. **Groves, B. M.** Operation Everest II: elevated high-altitude pulmonary resistance unresponsive to oxygen [Текст] / B. M. Groves, J. T. Reeves, J. R. Sutton et al. // *J Appl Physiol (1985)*. – 1987. – Т. 63, № 2. – С. 521-530.
50. **Boussuges, A.** Operation Everest III (Comex '97): modifications of cardiac function secondary to altitude-induced hypoxia. An echocardiographic and Doppler study [Текст] / A. Boussuges, F. Molenat, H. Burnet et al. // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2000. – Т. 161, № 1. – С. 264-270.

51. **Mason, N. P.** Serial changes in nasal potential difference and lung electrical impedance tomography at high altitude [Текст] / N. P. Mason, M. Petersen, C. Melot et al. // J Appl Physiol. – 2003. – Т. 94, № 5. – С. 2043-2050.
52. **Maggiolini, M.** High-altitude pulmonary edema is initially caused by an increase in capillary pressure [Текст] / M. Maggiolini, C. Melot, S. Pierre et al. // Circulation. – 2001. – Т. 103, № 16. – С. 2078-2083.
53. **Kronenberg, R. S.** Pulmonary artery pressure and alveolar gas exchange in man during acclimatization to 12,470 ft [Текст] / R. S. Kronenberg, P. Safar, Leej et al. // J Clin Invest. – 1971. – Т. 50, № 4. – С. 827-837.
54. **Dubowitz, G.** Pulmonary artery pressure in healthy subjects at 4250 m measured by Doppler echocardiography [Текст] / G. Dubowitz, A. J. Peacock // Wilderness Environ Med. – 2007. – Т. 18, № 4. – С. 305-311.
55. **Dehnert, C.** Identification of individuals susceptible to high-altitude pulmonary oedema at low altitude [Текст] / C. Dehnert, E. Grunig, D. Mereles et al. // Eur Respir J. – 2005. – Т. 25, № 3. – С. 545-551.
56. **Grunig, E.** Stress Doppler echocardiography for identification of susceptibility to high altitude pulmonary edema [Текст] / E. Grunig, D. Mereles, W. Hildebrandt et al. // J Am Coll Cardiol. – 2000. – Т. 35, № 4. – С. 980-987.
57. **Akunov, A. C.** High Altitude Pulmonary Edema in a Mining Worker With an Abnormal Rise in Pulmonary Artery Pressure in Response to Acute Hypoxia Without Prior History of High Altitude Pulmonary Edema [Текст] / A. C. Akunov, M. A. Sartmyrzaeva, A. M. Maripov et al. // Wilderness Environ Med. – 2017. – Т. 28, № 3. – С. 234-238.
58. **Sydykov, A.** 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. – Т. 18, № 4. – С. 1-33.
59. **Peñaloza, D.** Pulmonary hypertension in healthy men born and living at high altitudes [Текст] / D. Peñaloza, F. Sime, N. Banchemo et al. // The American journal of cardiology. – 1963. – Т. 11, № 2. – С. 150-157.

60. **Cruz-Jibaja, J.** Correlation between pulmonary artery pressure and level of altitude [Текст] / J. Cruz-Jibaja, N. Banchemo, F. Sime et al. // Dis Chest. – 1964. – Т. 46. – С. 446-451.
61. **De Micheli, A.** [Observations on the hemodynamic and respiratory measurements obtained in normal subjects] [Текст] / A. De Micheli, E. Villacis, P. Guzzidela Mora et al. // Arch Inst Cardiol Mex. – 1960. – Т. 30. – С. 507-520.
62. **Ordonez, J. H.** Physiological observations in residents of Bogota, Colombia, altitude 8700 feet [Текст] / J. H. Ordonez // Rocky Mt Med J. – 1969. – Т. 66, № 4. – С. 33-36.
63. **Grover, R. F.** Chronic hypoxic pulmonary hypertension // The pulmonary circulation: normal and abnormal : mechanisms, management, and the national registry [Текст] / A. P. Fishman – Philadelphia, PA, USA: University of Pennsylvania Press, 1990. – С. 283-299.
64. **Soria, R.** Pulmonary artery pressure and arterial oxygen saturation in people living at high or low altitude: systematic review and meta-analysis [Текст] / R. Soria, M. Egger, U. Scherrer et al. // J Appl Physiol. – 2016. – Т. 121, № 5. – С. 1151-1159.
65. **Aldashev, A. A.** Characterization of high-altitude pulmonary hypertension in the Kyrgyz: association with angiotensin-converting enzyme genotype [Текст] / A. A. Aldashev, A. S. Sarybaev, A. S. Sydykov et al. // Am J Respir Crit Care Med. – 2002. – Т. 166, № 10. – С. 1396-1402.
66. **Vitarelli, A.** Do we have two hearts? New insights in right ventricular function supported by myocardial imaging echocardiography [Текст] / A. Vitarelli, C. Terzano // Heart Fail Rev. – 2010. – Т. 15, № 1. – С. 39-61.
67. **Voelkel, N. F.** Mechanisms of right heart failure-A work in progress and a plea for failure prevention [Текст] / N. F. Voelkel, J. Gomez-Arroyo, A. Abbate et al. // Pulm Circ. – 2013. – Т. 3, № 1. – С. 137-143.
68. **Sanz, J.** Imaging of the right ventricle [Текст] / J. Sanz, J. Conroy, J. Narula // Cardiol Clin. – 2012. – Т. 30, № 2. – С. 189-203.

69. **Tourneau, T.** Imaging and modern assessment of the right ventricle [Текст] / T. Le Tourneau, N. Piriou, E. Donal et al. // *Minerva Cardioangiol.* – 2011. – Т. 59, № 4. – С. 349-373.
70. **Mertens, L. L.** Imaging the right ventricle--current state of the art [Текст] / L. L. Mertens, M. K. Friedberg // *Nat Rev Cardiol.* – 2010. – Т. 7, № 10. – С. 551-563.
71. **Lindqvist, P.** Echocardiography in the assessment of right heart function [Текст] / P. Lindqvist, A. Calcuttea, M. Henein // *Eur J Echocardiogr.* – 2008. – Т. 9, № 2. – С. 225-234.
72. **Rudski, L. G.** Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography [Текст] / L. G. Rudski, W. W. Lai, J. Afilalo et al. // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2010. – Т. 23, № 7. – С. 685-713.
73. **Jurcut, R.** The echocardiographic assessment of the right ventricle: what to do in 2010? [Текст] / R. Jurcut, S. Giusca, A. La Gerche et al. // *Eur J Echocardiogr.* – 2010. – Т. 11, № 2. – С. 81-96.
74. **Kaul, S.** Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography [Текст] / S. Kaul, C. Tei, J. M. Hopkins et al. // *Am Heart J.* – 1984. – Т. 107, № 3. – С. 526-531.
75. **Forfia, P. R.** Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension [Текст] / P. R. Forfia, M. R. Fisher, S. C. Mathai et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2006. – Т. 174, № 9. – С. 1034-1041.
76. **Meluzin, J.** Pulsed Doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion; a new, rapid, and non-invasive method of evaluating right ventricular systolic function [Текст] / J. Meluzin, L. Spinarova, J. Bakala et al. // *Eur Heart J.* – 2001. – Т. 22, № 4. – С. 340-348.
77. **Tei, C.** Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function [Текст] / C. Tei, K. S. Dujardin, D. O. Hodge et al. // *J Am Soc Echocardiogr.* – 1996. – Т. 9, № 6. – С. 838-847.

78. **Oliver, R. M.** The effect of acute hypoxia on right ventricular function in healthy adults [Текст] / R. M. Oliver, A. J. Peacock, V. F. Challenor et al. // Int J Cardiol. – 1991. – Т. 31, № 2. – С. 235-241.
79. **Naeije, R.** Pulmonary artery pressure limits exercise capacity at high altitude [Текст] / R. Naeije, S. Huez, M. Lamotte et al. // Eur Respir J. – 2010. – Т. 36, № 5. – С. 1049-1055.
80. **Pavelescu, A.** Pulmonary vascular reserve and exercise capacity at sea level and at high altitude [Текст] / A. Pavelescu, V. Faoro, H. Guenard et al. // High Alt Med Biol. – 2013. – Т. 14, № 1. – С. 19-26.
81. **Huez, S.** Right and left ventricular adaptation to hypoxia: a tissue Doppler imaging study [Текст] / S. Huez, K. Retailleau, P. Unger et al. // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2005. – Т. 289, № 4. – С. H1391-1398.
82. **Boos, C. J.** The effects of prolonged acute hypobaric hypoxia on novel measures of biventricular performance [Текст] / C. J. Boos, P. D. Hodkinson, A. Mellor et al. // Echocardiography. – 2013. – Т. 30, № 5. – С. 534-541.
83. **Kjaergaard, J.** Impact of preload and afterload on global and regional right ventricular function and pressure: a quantitative echocardiography study [Текст] / J. Kjaergaard, E. M. Snyder, C. Hassager et al. // J Am Soc Echocardiogr. – 2006. – Т. 19, № 5. – С. 515-521.
84. **Kjaergaard, J.** Right ventricular function with hypoxic exercise: effects of sildenafil [Текст] / J. Kjaergaard, E. M. Snyder, C. Hassager et al. // Eur J Appl Physiol. – 2007. – Т. 102, № 1. – С. 87-95.
85. **Davila-Roman, V. G.** Transient right but not left ventricular dysfunction after strenuous exercise at high altitude [Текст] / V. G. Davila-Roman, T. M. Guest, P. G. Tuteur et al. // J Am Coll Cardiol. – 1997. – Т. 30, № 2. – С. 468-473.
86. **Hanaoka, M.** Myocardial performance index in subjects susceptible to high-altitude pulmonary edema [Текст] / M. Hanaoka, K. Kogashi, Y. Droma et al. // Intern Med. – 2011. – Т. 50, № 24. – С. 2967-2973.

87. **Mamazhakypov, A.** Right Ventricular Response to Acute Hypoxia Exposure: A Systematic Review [Текст] / A. Mamazhakypov, M. Sartmyrzaeva, N. Kushubakova et al. // *Front Physiol.* – 2021. – Т. 12. – С. 1-22.
88. **Сарыбаев, А. Ш.** 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.
89. **Leon-Velarde, F.** Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases [Текст] / F. Leon-Velarde, M. Maggiorini, J. T. Reeves et al. // *High Alt Med Biol.* – 2005. – Т. 6, № 2. – С. 147-157.
90. **Cahill, E.** The pathophysiological basis of chronic hypoxic pulmonary hypertension in the mouse: vasoconstrictor and structural mechanisms contribute equally [Текст] / E. Cahill, S. C. Rowan, M. Sands et al. // *Exp Physiol.* – 2012. – Т. 97, № 6. – С. 796-806.
91. **Richalet, J. P.** Acetazolamide for Monge's disease: efficiency and tolerance of 6-month treatment [Текст] / J. P. Richalet, M. Rivera-Ch, M. Maignan et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2008. – Т. 177, № 12. – С. 1370-1376.
92. **Ou, L. C.** Possible role of pulmonary blood volume in chronic hypoxic pulmonary hypertension [Текст] / L. C. Ou, G. L. Sardella, N. S. Hill et al. // *J Appl Physiol.* – 1993. – Т. 74, № 6. – С. 3020-3026.
93. **Singh, I.** High-altitude pulmonary hypertension [Текст] / I. Singh, P. K. Khanna, M. Lal et al. // *Lancet.* – 1965. – Т. 1, № 7404. – С. 146-150.
94. **Anand, I. S.** Syndromes of subacute mountain sickness [Текст] / I. S. Anand, T. Wu // *High Alt Med Biol.* – 2004. – Т. 5, № 2. – С. 156-170.
95. **Muratali Uulu, K.** 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. – Т. 19, № 2. – С. 208-210.
96. **Anand, I. S.** Adult subacute mountain sickness - a syndrome of congestive heart failure in man at very high altitude [Текст] / I. S. Anand, R. M. Malhotra, Y. Chandrashekhara et al. // *Lancet.* – 1990. – Т. 335, № 8689. – С. 561-565.

97. **Anand, I. S.** Hypoxia and the pulmonary circulation [Текст] / I. S. Anand // Thorax. – 1994. – Т. 49. – С. S19-S24.
98. **Poduval, R. G.** Adult subacute mountain sickness--a syndrome at extremes of high altitude [Текст] / R. G. Poduval // J Assoc Physicians India. – 2000. – Т. 48, № 5. – С. 511-513.
99. **Singh, I.** High-altitude pulmonary hypertension [Текст] / I. Singh // American Heart Journal. – 1966. – Т. 71, № 6. – С. 841-843.
100. **Canepa, A.** Pulmonary circulation at sea level and at high altitudes [Текст] / A. Canepa, R. Chavez, A. Hurtado et al. // J Appl Physiol. – 1956. – Т. 9, № 3. – С. 328-336.
101. **Selvamurthy, W.** Sleep patterns at an altitude of 3500 metres [Текст] / W. Selvamurthy, V. R. Raju, S. Ranganathan et al. // Int J Biometeorol. – 1986. – Т. 30, № 2. – С. 123-135.
102. **Kong, F.** Sleep Architecture in Partially Acclimatized Lowlanders and Native Tibetans at 3800 Meter Altitude: What Are the Differences? [Текст] / F. Kong, S. Liu, Q. Li et al. // High Alt Med Biol. – 2015. – Т. 16, № 3. – С. 223-229.
103. **Plywaczewski, R.** Sleep structure and periodic breathing in Tibetans and Han at simulated altitude of 5000 m [Текст] / R. Plywaczewski, T. Y. Wu, X. Q. Wang et al. // Respir Physiol Neurobiol. – 2003. – Т. 136, № 2-3. – С. 187-197.
104. **Coote, J. H.** Sleep of Andean high altitude natives [Текст] / J. H. Coote, B. M. Stone, G. Tsang // Eur J Appl Physiol Occup Physiol. – 1992. – Т. 64, № 2. – С. 178-181.
105. **Coote, J. H.** Respiratory changes and structure of sleep in young high-altitude dwellers in the Andes of Peru [Текст] / J. H. Coote, G. Tsang, A. Baker et al. // Eur J Appl Physiol Occup Physiol. – 1993. – Т. 66, № 3. – С. 249-253.
106. **Pham, L. V.** Cross-Sectional Comparison of Sleep-Disordered Breathing in Native Peruvian Highlanders and Lowlanders [Текст] / L. V. Pham, C. Meinzen, R. S. Arias et al. // High Alt Med Biol. – 2017. – Т. 18, № 1. – С. 11-19.

107. **Sun, S.** Breathing and brain blood flow during sleep in patients with chronic mountain sickness [Текст] / S. Sun, C. Oliver-Pickett, Y. Ping et al. // J Appl Physiol. – 1996. – Т. 81, № 2. – С. 611-618.
108. **Arai, Y.** Impaired oxygenation during sleep at high altitude in Sherpa [Текст] / Y. Arai, K. Tatsumi, N. K. Sherpa et al. // Respir Physiol Neurobiol. – 2002. – Т. 133, № 1-2. – С. 131-138.
109. **Yang, Y.** [Polysomnography and clinical characteristics of Tibetan and Han residents with obstructive sleep apnea syndrome in Tibet] [Текст] / Y. Yang, R. Li // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. – 2019. – Т. 42, № 6. – С. 413-418.
110. **Tan, L.** The Characteristics of Sleep Apnea in Tibetans and Han Long-Term High Altitude Residents [Текст] / L. Tan, T. Li, L. Luo et al. // Nat Sci Sleep. – 2022. – Т. 14. – С. 1533-1544.
111. **Tadic, M.** Obstructive Sleep Apnea and Right Ventricular Remodeling: Do We Have All the Answers? [Текст] / M. Tadic, C. Cuspidi // J Clin Med. – 2023. – Т. 12, № 6. – С. 1-12.
112. **Zhen, X.** Combined intermittent and sustained hypoxia is a novel and deleterious cardio-metabolic phenotype [Текст] / X. Zhen, E. A. Moya, M. Gautane et al. // Sleep. – 2022. – Т. 45, № 6. – С. 1-11.
113. **Lupi-Herrera, E.** Behavior of the pulmonary circulation in the grossly obese patient. Pathogenesis of pulmonary arterial hypertension at an altitude of 2,240 meters [Текст] / E. Lupi-Herrera, M. Seoane, J. Sandoval et al. // Chest. – 1980. – Т. 78, № 4. – С. 553-558.
114. **Valencia-Flores, M.** Prevalence of pulmonary hypertension and its association with respiratory disturbances in obese patients living at moderately high altitude [Текст] / M. Valencia-Flores, V. Rebollar, V. Santiago et al. // Int J Obes Relat Metab Disord. – 2004. – Т. 28, № 9. – С. 1174-1180.
115. **Julian, C. G.** Sleep-disordered breathing and oxidative stress in preclinical chronic mountain sickness (excessive erythrocytosis) [Текст] / C. G. Julian, E. Vargas, M. Gonzales et al. // Respir Physiol Neurobiol. – 2013. – Т. 186, № 2. – С. 188-196.

116. **Kryger, M.** Impaired oxygenation during sleep in excessive polycythemia of high altitude: improvement with respiratory stimulation [Текст] / M. Kryger, R. Glas, D. Jackson et al. // *Sleep*. – 1978. – Т. 1, № 1. – С. 3-17.
117. **Normand, H.** Sleep apneas in high altitude residents (3,800 m) [Текст] / H. Normand, E. Vargas, J. Bordachar et al. // *Int J Sports Med*. – 1992. – Т. 13 Suppl 1. – С. S40-42.
118. **Spicuzza, L.** Sleep-related hypoxaemia and excessive erythrocytosis in Andean high-altitude natives [Текст] / L. Spicuzza, N. Casiraghi, A. Gamboa et al. // *Eur Respir J*. – 2004. – Т. 23, № 1. – С. 41-46.
119. **Rexhaj, E.** Sleep-disordered breathing and vascular function in patients with chronic mountain sickness and healthy high-altitude dwellers [Текст] / E. Rexhaj, S. F. Rimoldi, L. Pratali et al. // *Chest*. – 2016. – Т. 149, № 4. – С. 991-998.
120. **Guan, W.** Sleep disturbances in long-term immigrants with chronic mountain sickness: a comparison with healthy immigrants at high altitude [Текст] / W. Guan, Q. Ga, R. Li et al. // *Respir Physiol Neurobiol*. – 2015. – Т. 206. – С. 4-10.
121. **Perger, E.** Nocturnal hypoxemia, blood pressure, vascular status and chronic mountain sickness in the highest city in the world [Текст] / E. Perger, S. Baillieul, F. Esteve et al. // *Ann Med*. – 2022. – Т. 54, № 1. – С. 1884-1893.
122. **Sanchez-Azofra, A.** Isovolemic hemodilution in chronic mountain sickness acutely worsens nocturnal oxygenation and sleep apnea severity [Текст] / A. Sanchez-Azofra, Villafuerte F. C., DeYoung P. N. et al. // *J Clin Sleep Med*. – 2022. – Т. 18, № 10. – С. 2423-2432.
123. **Williams, B.** 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension [Текст] / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering, E. A. Rosei et al. // *Eur Heart J*. – 2018. – Т. 39, № 33. – С. 3021-3104.
124. **Kligfield, P.** Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part I: The electrocardiogram and its technology: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: endorsed by the International Society for

Computerized Electrocardiology [Текст] / P. Kligfield, L. S. Gettes, J. J. Bailey et al. // Circulation. – 2007. – Т. 115, № 10. – С. 1306-1324.

125. **Graham, B. L.** Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement [Текст] / B. L. Graham, I. Steenbruggen, M. R. Miller et al. // Am J Respir Crit Care Med. – 2019. – Т. 200, № 8. – С. e70-e88.

126. **Pretto, J. J.** Clinical use of pulse oximetry: official guidelines from the Thoracic Society of Australia and New Zealand [Текст] / J. J. Pretto, T. Roebuck, L. Beckert, G. Hamilton // Respirology. – 2014. – Т. 19, № 1. – С. 38-46.

127. **ATS, ERS.** ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005 [Текст] / ATS, ERS // Am J Respir Crit Care Med. – 2005. – Т. 171, № 8. – С. 912-930.

128. **Lang, R. M.** Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging [Текст] / R. M. Lang, L. P. Badano, V. Mor-Avi et al. // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. – 2015. – Т. 16, № 3. – С. 233-270.

129. **Yock, P. G.** Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation [Текст] / P. G. Yock, R. L. Popp // Circulation. – 1984. – Т. 70, № 4. – С. 657-662.

130. **Kircher, B. J.** Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava [Текст] / B. J. Kircher, R. B. Himelman, N. Schiller B. // Am J Cardiol. – 1990. – Т. 66, № 4. – С. 493-496.

131. **Abbas, A. E.** A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance [Текст] / A. E. Abbas, F. D. Fortuin, N. B. Schiller et al. // J Am Coll Cardiol. – 2003. – Т. 41, № 6. – С. 1021-1027.

132. **Kapur, V. K.** Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice

Guideline [Текст] / V. K. Kapur, D. H. Auckley, S. Chowdhuri et al. // J Clin Sleep Med. – 2017. – Т. 13, № 3. – С. 479-504.

133. **Ware Jr., J. E.** The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection [Текст] / J. E. Ware Jr., C. D. Sherbourne // Med Care. – 1992. – Т. 30, № 6. – С. 473-483.

134. **Rowan, S. C.** Hypoxic pulmonary hypertension: the paradigm is changing [Текст] / S. C. Rowan, P. McLoughlin // Exp Physiol. – 2014. – Т. 99, № 6. – С. 837-838.

135. **van Suylen, R. J.** Pulmonary artery remodeling differs in hypoxia- and monocrotaline-induced pulmonary hypertension [Текст] / R. J. van Suylen, J. F. Smits, M. J. Daemen // Am J Respir Crit Care Med. – 1998. – Т. 157, № 5 Pt 1. – С. 1423-1428.

136. **Hyvelin, J. M.** Inhibition of Rho-kinase attenuates hypoxia-induced angiogenesis in the pulmonary circulation [Текст] / J. M. Hyvelin, K. Howell, A. Nichol et al. // Circ Res. – 2005. – Т. 97, № 2. – С. 185-191.

137. **Will, D. H.** High altitude-induced pulmonary hypertension in normal cattle [Текст] / D. H. Will, A. F. Alexander, J. T. Reeves et al. // Circ Res. – 1962. – Т. 10. – С. 172-177.

138. **Sime, F.** Pulmonary hypertension in children born and living at high altitudes [Текст] / F. Sime, N. Banchemo, D. Penaloza et al. // Am J Cardiol. – 1963. – Т. 11. – С. 143-149.

139. **Arias-Stella, J.** The muscular pulmonary arteries in people native to high altitude [Текст] / J. Arias-Stella, M. Saldana // Med Thorac. – 1962. – Т. 19. – С. 484-493.

140. **Banchemo, N.** Pulmonary pressure, cardiac output, and arterial oxygen saturation during exercise at high altitude and at sea level [Текст] / N. Banchemo, F. Sime, D. Penaloza et al. // Circulation. – 1966. – Т. 33, № 2. – С. 249-262.

141. **Antezana, A. M.** Pulmonary hypertension in high-altitude chronic hypoxia: response to nifedipine [Текст] / A. M. Antezana, G. Antezana, O. Aparicio et al. // Eur Respir J. – 1998. – Т. 12, № 5. – С. 1181-1185.

142. **Heath, D.** Small pulmonary arteries in some natives of La Paz, Bolivia [Текст] / D. Heath, P. Smith, J. Rios Dalenz et al. // *Thorax*. – 1981. – Т. 36, № 8. – С. 599-604.
143. **Wagenvoort, C. A.** Hypoxic pulmonary vascular lesions in man at high altitude and in patients with chronic respiratory disease [Текст] / C. A. Wagenvoort, N. Wagenvoort // *Pathol Microbiol (Basel)*. – 1973. – Т. 39, № 3. – С. 276-282.
144. **Gupta, M. L.** Lack of smooth muscle in the small pulmonary arteries of the native Ladakhi. Is the Himalayan highlander adapted? [Текст] / M. L. Gupta, K. S. Rao, I. S. Anand et al. // *Am Rev Respir Dis*. – 1992. – Т. 145, № 5. – С. 1201-1204.
145. **Heath, D.** Small pulmonary arterial vessels of Aymara Indians from the Bolivian Andes [Текст] / D. Heath, D. Williams, J. Rios-Dalenz et al. // *Histopathology*. – 1990. – Т. 16, № 6. – С. 565-571.
146. **Wagenvoort, C. A.** Pathology of pulmonary hypertension. A Wiley medical publication. / N. Wagenvoort – New York, NY, USA: Wiley, 1977. – С. 345.
147. **Durmowicz, A. G.** Functional and structural adaptation of the yak pulmonary circulation to residence at high altitude [Текст] / A. G. Durmowicz, S. Hofmeister, T. K. Kadyraliev et al. // *J Appl Physiol*. – 1993. – Т. 74, № 5. – С. 2276-2285.
148. **Kadyraliev, T. K.** [The morphological changes in the pulmonary resistive vessels in the development of high-altitude pulmonary arterial hypertension] [Текст] / T. K. Kadyraliev // *Arkh Patol*. – 1990. – Т. 52, № 2. – С. 36-40.
149. **Kadyraliev, T. K.** [Functional morphology of resistant pulmonary vessels and capillaries in individual and species adaptation to high altitude] [Текст] / T. K. Kadyraliev, M. M. Mirrakhimov // *Biull Eksp Biol Med*. – 1992. – Т. 114, № 7. – С. 100-104.
150. **Heath, D.** The small pulmonary arteries of the llama and other domestic animals native to high altitudes [Текст] / D. Heath, Y. Castillo, J. Arias-Stella et al. // *Cardiovasc Res*. – 1969. – Т. 3, № 1. – С. 75-78.
151. **Heath, D.** The heart and pulmonary vasculature of the llama (*Lama glama*) [Текст] / D. Heath, P. Smith, D. Williams et al. // *Thorax*. – 1974. – Т. 29, № 4. – С. 463-471.

152. **Roy, S. B.** Circulatory and ventilatory effects of high altitude-acclimatization and deacclimatization of Indian soldiers: a prospective study, 1964-1972. / S. B. Roy – New-Delhi, India: Indian Council of Medical Research, 1972. – c. 134.
153. **Pang, Y.** [Comparitive study of the indexes of pulmonary arterial pressure of healthy children at different altitudes by Doppler echocardiography] [Текст] / Y. Pang, R. Y. Ma, H. Y. Qi et al. // Zhonghua Er Ke Za Zhi. – 2004. – T. 42, № 8. – С. 595-599.
154. **Hoit, B. D.** Nitric oxide and cardiopulmonary hemodynamics in Tibetan highlanders [Текст] / B. D. Hoit, N. D. Dalton, S. C. Erzurum et al. // J Appl Physiol. – 2005. – T. 99, № 5. – С. 1796-1801.
155. **Huez, S.** Echocardiographic and tissue Doppler imaging of cardiac adaptation to high altitude in native highlanders versus acclimatized lowlanders [Текст] / S. Huez, V. Faoro, H. Guenard et al. // Am J Cardiol. – 2009. – T. 103, № 11. – С. 1605-1609.
156. **Maignan, M.** Pulmonary pressure and cardiac function in chronic mountain sickness patients [Текст] / M. Maignan, M. Rivera-Ch, C. Privat et al. // Chest. – 2009. – T. 135, № 2. – С. 499-504.
157. **Schwab, M.** Pulmonary-artery pressure and exhaled nitric oxide in Bolivian and Caucasian high altitude dwellers [Текст] / M. Schwab, P. Y. Jayet, T. Stuber et al. // High Alt Med Biol. – 2008. – T. 9, № 4. – С. 295-299.
158. **Foster, G. E.** Resting pulmonary haemodynamics and shunting: a comparison of sea-level inhabitants to high altitude Sherpas [Текст] / G. E. Foster, P. N. Ainslie, M. Stembridge et al. // J Physiol. – 2014. – T. 592, № Pt 6. – С. 1397-1409.
159. **Petousi, N.** Tibetans living at sea level have a hyporesponsive hypoxia-inducible factor system and blunted physiological responses to hypoxia [Текст] / N. Petousi, Q. P. Croft, G. L. Cavalleri et al. // J Appl Physiol. – 2014. – T. 116, № 7. – С. 893-904.
160. **Beall, C. M.** Pulmonary nitric oxide in mountain dwellers [Текст] / C. M. Beall, D. Laskowski, K. P. Strohl et al. // Nature. – 2001. – T. 414, № 6862. – С. 411-412.
161. **Erzurum, S. C.** Higher blood flow and circulating NO products offset high-altitude hypoxia among Tibetans [Текст] / S. C. Erzurum, S. Ghosh, A. J. Janocha et al. // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2007. – T. 104, № 45. – С. 17593-17598.

162. **Simonneau, G.** Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension [Текст] / G. Simonneau, D. Montani, D. S. Celermajer et al. // *Eur Respir J.* – 2019. – Т. 53, № 1. – С. 1801913.
163. **Hoepfer, M. M.** A global view of pulmonary hypertension [Текст] / M. M. Hoepfer, M. Humbert, R. Souza et al. // *Lancet Respir Med.* – 2016. – Т. 4, № 4. – С. 306-322.
164. **Lei, S.** Clinical characteristics of pulmonary hypertension patients living in plain and high-altitude regions [Текст] / S. Lei, Z. Sun, X. He et al. // *Clin Respir J.* – 2019. – Т. 13, № 8. – С. 485-492.
165. **Vargas, E.** Chronic mountain sickness, optimal hemoglobin, and heart disease [Текст] / E. Vargas, H. Spielvogel // *High Alt Med Biol.* – 2006. – Т. 7, № 2. – С. 138-149.
166. **Xiong, H.** Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease at high altitude: a systematic review and meta-analysis [Текст] / H. Xiong, Q. Huang, C. He et al. // *PeerJ.* – 2020. – Т. 8. – С. 1-15.
167. **Horner, A.** Altitude and COPD prevalence: analysis of the PREPOCOL-PLATINO-BOLD-EPI-SCAN study [Текст] / A. Horner, J. B. Soriano, M. A. Puhan et al. // *Respir Res.* – 2017. – Т. 18, № 1. – С. 162.
168. **Guo, Y.** Prevalence and Risk Factors for COPD at High Altitude: A Large Cross-Sectional Survey of Subjects Living Between 2,100-4,700 m Above Sea Level [Текст] / Y. Guo, Z. Xing, G. Shan et al. // *Front Med (Lausanne).* – 2020. – Т. 7. – С. 581763.
169. **Chun, H.** High prevalence of congenital heart disease at high altitudes in Tibet [Текст] / H. Chun, Y. Yue, Y. Wang et al. // *Eur J Prev Cardiol.* – 2019. – Т. 26, № 7. – С. 756-759.
170. **Chen, Q. H.** Cross-sectional study of congenital heart disease among Tibetan children aged from 4 to 18 years at different altitudes in Qinghai Province [Текст] / Q. H. Chen, X. Q. Wang, S. G. Qi // *Chin Med J (Engl).* – 2008. – Т. 121, № 24. – С. 2469-2472.

171. **Zheng, J. Y.** Prevalence and composition of CHD at different altitudes in Tibet: a cross-sectional study [Текст] / J. Y. Zheng, Y. G. Qiu, D. T. Li et al. // *Cardiol Young*. – 2017. – Т. 27, № 8. – С. 1497-1503.
172. **Peñaloza, D.** The heart and pulmonary circulation in children at high altitudes: physiological, anatomical, and clinical observations [Текст] / D. Peñaloza, J. Arias-Stella, F. Sime et al. // *Pediatrics*. – 1964. – Т. 34, № 4. – С. 568-582.
173. **González-Andrade, F.** High Altitude as a Cause of Congenital Heart Defects: A Medical Hypothesis Rediscovered in Ecuador [Текст] / F. González-Andrade // *High Alt Med Biol*. – 2020. – Т. 21, № 2. – С. 126-134.
174. **Saxena, A.** Status of Pediatric Cardiac Care in Developing Countries [Текст] / A. Saxena // *Children (Basel)*. – 2019. – Т. 6, № 2. – С. 34.
175. **Li, J. J.** Newborn screening for congenital heart disease using echocardiography and follow-up at high altitude in China [Текст] / J. J. Li, Y. Liu, S. Y. Xie et al. // *Int J Cardiol*. – 2019. – Т. 274. – С. 106-112.
176. **Pascall, E.** Pulmonary hypertension in congenital heart disease [Текст] / E. Pascall, R. M. Tulloh // *Future Cardiol*. – 2018. – Т. 14, № 4. – С. 343-353.
177. **Kozlik-Feldmann, R.** Pulmonary hypertension in children with congenital heart disease (PAH-CHD, PPHVD-CHD). Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK [Текст] / R. Kozlik-Feldmann, G. Hansmann, D. Bonnet et al. // *Heart*. – 2016. – Т. 102 (Suppl. 2). – С. ii42-ii48.
178. **Chen, Q. H.** [Susceptibility of patients with congenital heart disease to pulmonary hypertension at a high altitude] [Текст] / Q. H. Chen, L. Lu, G. R. Qi et al. // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. – 2011. – Т. 91, № 44. – С. 3120-3122.
179. **Bialkowski, J.** Patent ductus arteriosus at low and high altitudes: anatomical and haemodynamic features and their implications for transcatheter closure [Текст] / J. Bialkowski, J. Glowacki, C. Zabal et al. // *Kardiol Pol*. – 2011. – Т. 69, № 5. – С. 431-436.

180. **Penaloza, D.** Pulmonary hemodynamics in children living at high altitudes [Текст] / D. Penaloza, F. Sime, L. Ruiz // High Alt Med Biol. – 2008. – Т. 9, № 3. – С. 199-207.
181. **Hart, S. A.** Pulmonary hypertension and elevated transpulmonary gradient in patients with mitral stenosis [Текст] / S. A. Hart, R. A. Krasuski, A. Wang et al. // J Heart Valve Dis. – 2010. – Т. 19, № 6. – С. 708-715.
182. **Leal, M.** Rheumatic heart disease in the modern era: recent developments and current challenges [Текст] / M. Leal, L. S. A. Passos, F. V. Guarconi et al. // Rev Soc Bras Med Trop. – 2019. – Т. 52. – С. 1-9.
183. **Celermajer, D. S.** Cardiovascular disease in the developing world: prevalences, patterns, and the potential of early disease detection [Текст] / D. S. Celermajer, C. K. Chow, E. Marijon et al. // J Am Coll Cardiol. – 2012. – Т. 60, № 14. – С. 1207-1216.
184. **Marijon, E.** Prevalence of rheumatic heart disease detected by echocardiographic screening [Текст] / E. Marijon, P. Ou, D. S. Celermajer et al. // N Engl J Med. – 2007. – Т. 357, № 5. – С. 470-476.
185. **Burtscher, M.** Effects of living at higher altitudes on mortality: a narrative review [Текст] / M. Burtscher // Aging Dis. – 2014. – Т. 5, № 4. – С. 274-280.
186. **Wheatley, K.** Haematological changes at altitude [Текст] / K. Wheatley, M. Creed, A. Mellor // J R Army Med Corps. – 2011. – Т. 157, № 1. – С. 38-42.
187. **Sharma, S. C.** Platelet count in permanent residents of high altitude [Текст] / S. C. Sharma // Indian J Physiol Pharmacol. – 1981. – Т. 25, № 1. – С. 65-68.
188. **Sharma, S. C.** Platelet adhesiveness in permanent residents of high altitude [Текст] / S. C. Sharma, V. Balasubramanian, K. S. Chadha // Thromb Haemost. – 1980. – Т. 42, № 5. – С. 1508-1512.
189. **Hurtado, A.** Studies at high altitude: Blood Observations on the Indian Natives of the Peruvian Andes [Текст] / A. Hurtado // American Journal of Physiology-Legacy Content. – 1932. – Т. 100, № 3. – С. 487-505.
190. **Singh, I.** Blood coagulation changes at high altitude predisposing to pulmonary hypertension [Текст] / I. Singh, I. S. Chohan // Br Heart J. – 1972. – Т. 34, № 6. – С. 611-617.

191. **Sydykov, A.** 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. – Т. 20, № 3. – С. 303-306.
192. **Hoffman, J. I.** Pulmonary vascular resistance and viscosity: the forgotten factor [Текст] / J. I. Hoffman // Pediatr Cardiol. – 2011. – Т. 32, № 5. – С. 557-561.
193. **Barer, G. R.** Contribution of polycythaemia to pulmonary hypertension in simulated high altitude in rats [Текст] / G. R. Barer, D. Bee, R. A. Wach // J Physiol. – 1983. – Т. 336. – С. 27-38.
194. **Manier, G.** Pulmonary gas exchange in Andean natives with excessive polycythemia--effect of hemodilution [Текст] / G. Manier, H. Guenard, Y. Castaing et al. // J Appl Physiol. – 1988. – Т. 65, № 5. – С. 2107-2117.
195. **Winslow, R. M.** Effects of hemodilution on O₂ transport in high-altitude polycythemia [Текст] / R. M. Winslow, C. C. Monge, E. G. Brown et al. // J Appl Physiol. – 1985. – Т. 59, № 5. – С. 1495-1502.
196. **Naeije, R.** Pulmonary hypertension and chronic mountain sickness [Текст] / R. Naeije, R. Vanderpool // High Alt Med Biol. – 2013. – Т. 14, № 2. – С. 117-125.
197. **Soria, R.** Pulmonary arterial pressure at rest and during exercise in chronic mountain sickness: a meta-analysis [Текст] / R. Soria, M. Egger, U. Scherrer et al. // Eur Respir J. – 2019. – Т. 53, № 6. – С. 1-10.
198. **Stuber, T.** Exaggerated pulmonary hypertension during mild exercise in chronic mountain sickness [Текст] / T. Stuber, C. Sartori, M. Schwab et al. // Chest. – 2010. – Т. 137, № 2. – С. 388-392.
199. **Sydykov, A.** 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. – Т. 20, № 4. – С. 375-382.
200. **Sydykov, A.** 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. – Т. 11, № 19. – С. 1-14.

201. **Sydykov, A.** 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. – Т. 18, № 8. – С. 1-7.
202. **Stuehr, D. J.** Mammalian nitric oxide synthases [Текст] / D. J. Stuehr // *Biochim Biophys Acta*. – 1999. – Т. 1411, № 2-3. – С. 217-230.
203. **Lucas, K. A.** Guanylyl cyclases and signaling by cyclic GMP [Текст] / K. A. Lucas, G. M. Pitari, S. Kazerounian et al. // *Pharmacol Rev*. – 2000. – Т. 52, № 3. – С. 375-414.
204. **Francis, S. H.** Mammalian cyclic nucleotide phosphodiesterases: molecular mechanisms and physiological functions [Текст] / S. H. Francis, M. A. Blount, J. D. Corbin // *Physiol Rev*. – 2011. – Т. 91, № 2. – С. 651-690.
205. **Fagan, K. A.** The pulmonary circulation of homozygous or heterozygous eNOS-null mice is hyperresponsive to mild hypoxia [Текст] / K. A. Fagan, B. W. Fouty, R. C. Tyler et al. // *J Clin Invest*. – 1999. – Т. 103, № 2. – С. 291-299.
206. **Steudel, W.** Sustained pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy after chronic hypoxia in mice with congenital deficiency of nitric oxide synthase 3 [Текст] / W. Steudel, M. Scherrer-Crosbie, K. D. Bloch et al. // *J Clin Invest*. – 1998. – Т. 101, № 11. – С. 2468-2477.
207. **Kouyoumdjian, C.** Continuous inhalation of nitric oxide protects against development of pulmonary hypertension in chronically hypoxic rats [Текст] / C. Kouyoumdjian, S. Adnot, M. Levame et al. // *J Clin Invest*. – 1994. – Т. 94, № 2. – С. 578-584.
208. **Horstman, D. J.** Prolonged inhaled NO attenuates hypoxic, but not monocrotaline-induced, pulmonary vascular remodeling in rats [Текст] / D. J. Horstman, D. U. Frank, G. F. Rich // *Anesth Analg*. – 1998. – Т. 86, № 1. – С. 74-81.
209. **Ozaki, M.** Reduced hypoxic pulmonary vascular remodeling by nitric oxide from the endothelium [Текст] / M. Ozaki, S. Kawashima, T. Yamashita et al. // *Hypertension*. – 2001. – Т. 37, № 2. – С. 322-327.

210. **Xue, C.** Distribution of NOS in normoxic vs. hypoxic rat lung: upregulation of NOS by chronic hypoxia [Текст] / C. Xue, A. Rengasamy, T. D. Le Cras et al. // *Am J Physiol.* – 1994. – Т. 267, № 6 Pt 1. – С. L667-678.
211. **Le Cras, T. D.** Effects of chronic hypoxia and altered hemodynamics on endothelial nitric oxide synthase expression in the adult rat lung [Текст] / T. D. Le Cras, R. C. Tyler, M. P. Horan et al. // *J Clin Invest.* – 1998. – Т. 101, № 4. – С. 795-801.
212. **Shaul, P. W.** Prolonged in vivo hypoxia enhances nitric oxide synthase type I and type III gene expression in adult rat lung [Текст] / P. W. Shaul, A. J. North, T. S. Brannon et al. // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 1995. – Т. 13, № 2. – С. 167-174.
213. **Shaul, P. W.** Acute and prolonged hypoxia attenuate endothelial nitric oxide production in rat pulmonary arteries by different mechanisms [Текст] / P. W. Shaul, L. B. Wells, K. M. Horning // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 1993. – Т. 22, № 6. – С. 819-827.
214. **Rafikov, R.** eNOS activation and NO function: structural motifs responsible for the posttranslational control of endothelial nitric oxide synthase activity [Текст] / R. Rafikov, F. V. Fonseca, S. Kumar et al. // *J Endocrinol.* – 2011. – Т. 210, № 3. – С. 271-284.
215. **Xu, W.** Increased arginase II and decreased NO synthesis in endothelial cells of patients with pulmonary arterial hypertension [Текст] / W. Xu, F. T. Kaneko, S. Zheng et al. // *Faseb j.* – 2004. – Т. 18, № 14. – С. 1746-1748.
216. **Morris, C. R.** Nitric oxide and arginine dysregulation: a novel pathway to pulmonary hypertension in hemolytic disorders [Текст] / C. R. Morris, M. T. Gladwin, G. J. Kato // *Curr Mol Med.* – 2008. – Т. 8, № 7. – С. 620-632.
217. **Eddahibi, S.** L-arginine restores endothelium-dependent relaxation in pulmonary circulation of chronically hypoxic rats [Текст] / S. Eddahibi, S. Adnot, C. Carville et al. // *Am J Physiol.* – 1992. – Т. 263, № 2 Pt 1. – С. L194-200.
218. **Qi, J.** Alleviation of hypoxic pulmonary vascular structural remodeling by L-arginine [Текст] / J. Qi, J. Du, L. Wang et al. // *Chin Med J (Engl).* – 2001. – Т. 114, № 9. – С. 933-936.

219. **Mitani, Y.** Prolonged administration of L-arginine ameliorates chronic pulmonary hypertension and pulmonary vascular remodeling in rats [Текст] / Y. Mitani, K. Maruyama, M. Sakurai // *Circulation*. – 1997. – Т. 96, № 2. – С. 689-697.
220. **Laursen, B. E.** Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling and right ventricular hypertrophy is unaltered by long-term oral L-arginine administration [Текст] / B. E. Laursen, M. Y. Dam, M. J. Mulvany et al. // *Vascul Pharmacol*. – 2008. – Т. 49, № 2-3. – С. 71-76.
221. **Howell, K.** L-Arginine promotes angiogenesis in the chronically hypoxic lung: a novel mechanism ameliorating pulmonary hypertension [Текст] / K. Howell, C. M. Costello, M. Sands et al. // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. – 2009. – Т. 296, № 6. – С. L1042-1050.
222. **Nandi, M.** Pulmonary hypertension in a GTP-cyclohydrolase 1-deficient mouse [Текст] / M. Nandi, A. Miller, R. Stidwill et al. // *Circulation*. – 2005. – Т. 111, № 16. – С. 2086-2090.
223. **Khoo, J. P.** Pivotal role for endothelial tetrahydrobiopterin in pulmonary hypertension [Текст] / J. P. Khoo, L. Zhao, N. J. Alp et al. // *Circulation*. – 2005. – Т. 111, № 16. – С. 2126-2133.
224. **Kar, S.** Modeling of biopterin-dependent pathways of eNOS for nitric oxide and superoxide production [Текст] / S. Kar, M. Kavdia // *Free Radic Biol Med*. – 2011. – Т. 51, № 7. – С. 1411-1427.
225. **Stuehr, D.** Oxygen reduction by nitric-oxide synthases [Текст] / D. Stuehr, S. Pou, G. M. Rosen // *J Biol Chem*. – 2001. – Т. 276, № 18. – С. 14533-14536.
226. **Yildirim, A. O.** Increased protein arginine methylation in chronic hypoxia: role of protein arginine methyltransferases [Текст] / A. O. Yildirim, P. Bulau, D. Zakrzewicz et al. // *Am J Respir Cell Mol Biol*. – 2006. – Т. 35, № 4. – С. 436-443.
227. **Millatt, L. J.** Evidence for dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase I in chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension [Текст] / L. J. Millatt, G. S. Whitley, D. Li et al. // *Circulation*. – 2003. – Т. 108, № 12. – С. 1493-1498.

228. **Maclean, M. R.** Phosphodiesterase isoforms in the pulmonary arterial circulation of the rat: changes in pulmonary hypertension [Текст] / M. R. Maclean, E. D. Johnston, K. M. McCulloch et al. // *J Pharmacol Exp Ther.* – 1997. – Т. 283, № 2. – С. 619-624.
229. **Murray, F.** Increased expression of the cGMP-inhibited cAMP-specific (PDE3) and cGMP binding cGMP-specific (PDE5) phosphodiesterases in models of pulmonary hypertension [Текст] / F. Murray, M. R. MacLean, N. J. Pyne // *Br J Pharmacol.* – 2002. – Т. 137, № 8. – С. 1187-1194.
230. **Sebkhi, A.** Phosphodiesterase type 5 as a target for the treatment of hypoxia-induced pulmonary hypertension [Текст] / A. Sebkhi, J. W. Strange, S. C. Phillips et al. // *Circulation.* – 2003. – Т. 107, № 25. – С. 3230-3235.
231. **Aldashev, A. A.** Phosphodiesterase type 5 and high altitude pulmonary hypertension [Текст] / A. A. Aldashev, B. K. Kojonazarov, T. A. Amatov et al. // *Thorax.* – 2005. – Т. 60, № 8. – С. 683-687.
232. **Hanasato, N.** E-4010, a selective phosphodiesterase 5 inhibitor, attenuates hypoxic pulmonary hypertension in rats [Текст] / N. Hanasato, M. Oka, M. Muramatsu et al. // *Am J Physiol.* – 1999. – Т. 277, № 2 Pt 1. – С. L225-232.
233. **Eddahibi, S.** Effect of DMPPPO, a phosphodiesterase type 5 inhibitor, on hypoxic pulmonary hypertension in rats [Текст] / S. Eddahibi, B. Raffestin, Le Monnier de A. C. Gouville et al. // *Br J Pharmacol.* – 1998. – Т. 125, № 4. – С. 681-688.
234. **Wu, T. Y.** Chronic mountain sickness on the Qinghai-Tibetan plateau [Текст] / T. Y. Wu // *Chin Med J (Engl).* – 2005. – Т. 118, № 2. – С. 161-168.
235. **Penaloza, D.** Chronic cor pulmonale due to loss of altitude acclimatization (chronic mountain sickness) [Текст] / D. Penaloza, F. Sime // *Am J Med.* – 1971. – Т. 50, № 6. – С. 728-743.
236. **Ge, R. L.** B-type natriuretic peptide, vascular endothelial growth factor, endothelin-1, and nitric oxide synthase in chronic mountain sickness [Текст] / R. L. Ge, V. Y. Mo, J. L. Januzzi et al. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2011. – Т. 300, № 4. – С. H1427-1433.

237. **Groepenhoff, H.** Exercise pathophysiology in patients with chronic mountain sickness exercise in chronic mountain sickness [Текст] / H. Groepenhoff, M. J. Overbeek, M. Mule et al. // Chest. – 2012. – Т. 142, № 4. – С. 877-884.
238. **Pratali, L.** Exercise induces rapid interstitial lung water accumulation in patients with chronic mountain sickness [Текст] / L. Pratali, S. F. Rimoldi, E. Rexhaj et al. // Chest. – 2012. – Т. 141, № 4. – С. 953-958.
239. **Yanagisawa, M.** A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells [Текст] / M. Yanagisawa, H. Kurihara, S. Kimura et al. // Nature. – 1988. – Т. 332, № 6163. – С. 411-415.
240. **Whitman, E. M.** Endothelin-1 mediates hypoxia-induced inhibition of voltage-gated K⁺ channel expression in pulmonary arterial myocytes [Текст] / E. M. Whitman, S. Pisarcik, T. Luke et al. // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. – 2008. – Т. 294, № 2. – С. L309-318.
241. **Shimoda, L. A.** Mobilization of intracellular Ca²⁺ by endothelin-1 in rat intrapulmonary arterial smooth muscle cells [Текст] / L. A. Shimoda, J. T. Sylvester, J. S. Sham // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. – 2000. – Т. 278, № 1. – С. L157-164.
242. **Shimoda, L. A.** Inhibition of voltage-gated K⁽⁺⁾ currents by endothelin-1 in human pulmonary arterial myocytes [Текст] / L. A. Shimoda, J. T. Sylvester, G. M. Booth et al. // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. – 2001. – Т. 281, № 5. – С. L1115-1122.
243. **Elton, T. S.** Normobaric hypoxia stimulates endothelin-1 gene expression in the rat [Текст] / T. S. Elton, S. Oparil, G. R. Taylor et al. // Am J Physiol. – 1992. – Т. 263, № 6 Pt 2. – С. R1260-1264.
244. **Eddahibi, S.** Pulmonary vascular reactivity to endothelin-1 in normal and chronically pulmonary hypertensive rats [Текст] / S. Eddahibi, B. Raffestin, P. Braquet et al. // J Cardiovasc Pharmacol. – 1991. – Т. 17 Suppl 7. – С. S358-361.
245. **McCulloch, K. M.** Endothelin receptors mediating contraction of rat and human pulmonary resistance arteries: effect of chronic hypoxia in the rat [Текст] / K. M.

McCulloch, C. Docherty, M. R. MacLean // Br J Pharmacol. – 1998. – T. 123, № 8. – C. 1621-1630.

246. **DiCarlo, V. S.** ETA-receptor antagonist prevents and reverses chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension in rat [Текст] / V. S. DiCarlo, S. J. Chen, Q. C. Meng et al. // Am J Physiol. – 1995. – T. 269, № 5 Pt 1. – C. L690-697.

247. **Chen, S. J.** The orally active nonpeptide endothelin A-receptor antagonist A-127722 prevents and reverses hypoxia-induced pulmonary hypertension and pulmonary vascular remodeling in Sprague-Dawley rats [Текст] / S. J. Chen, Y. F. Chen, T. J. Opgenorth et al. // J Cardiovasc Pharmacol. – 1997. – T. 29, № 6. – C. 713-725.

248. **Faoro, V.** Bosentan decreases pulmonary vascular resistance and improves exercise capacity in acute hypoxia [Текст] / V. Faoro, S. Boldingh, M. Moreels et al. // Chest. – 2009. – T. 135, № 5. – C. 1215-1222.

249. **Pham, I.** Endothelin receptors blockade blunts hypoxia-induced increase in PAP in humans [Текст] / I. Pham, G. Wuerzner, J. P. Richalet et al. // Eur J Clin Invest. – 2010. – T. 40, № 3. – C. 195-202.

250. **Pham, I.** Bosentan effects in hypoxic pulmonary vasoconstriction: Preliminary study in subjects with or without high altitude pulmonary edema-history [Текст] / I. Pham, G. Wuerzner, J. P. Richalet et al. // Pulm Circ. – 2012. – T. 2, № 1. – C. 28-33.

251. **Modesti, P. A.** Role of endothelin-1 in exposure to high altitude: Acute Mountain Sickness and Endothelin-1 (ACME-1) study [Текст] / P. A. Modesti, S. Vanni, M. Morabito et al. // Circulation. – 2006. – T. 114, № 13. – C. 1410-1416.

252. **Sartorius, U.** Molecular mechanisms of death-receptor-mediated apoptosis [Текст] / U. Sartorius, I. Schmitz, P. H. Krammer // Chembiochem. – 2001. – T. 2, № 1. – C. 20-29.

253. **Holdenrieder, S.** Circulating apoptotic markers in the management of non-small cell lung cancer [Текст] / S. Holdenrieder, P. Stieber // Cancer Biomark. – 2010. – T. 6, № 3-4. – C. 197-210.

254. **Portt, L.** Anti-apoptosis and cell survival: a review [Текст] / L. Portt, G. Norman, C. Clapp et al. // Biochim Biophys Acta. – 2011. – T. 1813, № 1. – C. 238-259.

255. **Hameed, A. G.** Inhibition of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) reverses experimental pulmonary hypertension [Текст] / A. G. Hameed, N. D. Arnold, J. Chamberlain et al. // J Exp Med. – 2012. – Т. 209, № 11. – С. 1919-1935.
256. **Saito, Y.** Epoprostenol sodium for treatment of pulmonary arterial hypertension [Текст] / Y. Saito, K. Nakamura, S. Akagi et al. // Vasc Health Risk Manag. – 2015. – Т. 11. – С. 265-270.
257. **Liu, H.** Serum levels of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand correlate with the severity of pulmonary hypertension [Текст] / H. Liu, E. Yang, X. Lu et al. // Pulm Pharmacol Ther. – 2015. – Т. 33. – С. 39-46.
258. **Akagi, S.** Prostaglandin I2 induces apoptosis via upregulation of Fas ligand in pulmonary artery smooth muscle cells from patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension [Текст] / S. Akagi, K. Nakamura, H. Matsubara et al. // Int J Cardiol. – 2013. – Т. 165, № 3. – С. 499-505.
259. **Anwar, A.** Novel biomarkers for pulmonary arterial hypertension [Текст] / A. Anwar, G. Ruffenach, A. Mahajan et al. // Respir Res. – 2016. – Т. 17, № 1. – С. 88.
260. **Mellor, A.** Cardiac biomarkers at high altitude [Текст] / A. Mellor, C. Boos, D. Holdsworth et al. // High Alt Med Biol. – 2014. – Т. 15, № 4. – С. 452-458.
261. **Mause, S. F.** Microparticles: protagonists of a novel communication network for intercellular information exchange [Текст] / S. F. Mause, C. Weber // Circ Res. – 2010. – Т. 107, № 9. – С. 1047-1057.
262. **Vince, R. V.** Hypoxia mediated release of endothelial microparticles and increased association of S100A12 with circulating neutrophils [Текст] / R. V. Vince, B. Christmas, A. W. Midgley et al. // Oxid Med Cell Longev. – 2009. – Т. 2, № 1. – С. 2-6.
263. **Lichtenauer, M.** Simulated temporary hypoxia triggers the release of CD31+/Annexin+ endothelial microparticles: A prospective pilot study in humans [Текст] / M. Lichtenauer, B. Goebel, M. Fritzenwanger et al. // Clin Hemorheol Microcirc. – 2015. – Т. 61, № 1. – С. 83-90.

264. **Ayers, L.** Circulating levels of cell-derived microparticles are reduced by mild hypobaric hypoxia: data from a randomised controlled trial [Текст] / L. Ayers, A. C. Stoewhas, B. Ferry et al. // *Eur J Appl Physiol.* – 2014. – Т. 114, № 5. – С. 1067-1073.
265. **Pichler Hefti, J.** Increased endothelial microparticles and oxidative stress at extreme altitude [Текст] / J. Pichler Hefti, A. Leichtle, M. Stutz et al. // *Eur J Appl Physiol.* – 2016. – Т. 116, № 4. – С. 739-748.
266. **Tremblay, J. C.** Oscillatory shear stress, flow-mediated dilatation, and circulating microparticles at sea level and high altitude [Текст] / J. C. Tremblay, S. R. Thom, M. Yang et al. // *Atherosclerosis.* – 2017. – Т. 256. – С. 115-122.
267. **Tual-Chalot, S.** Circulating microparticles from pulmonary hypertensive rats induce endothelial dysfunction [Текст] / S. Tual-Chalot, C. Guibert, B. Muller et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2010. – Т. 182, № 2. – С. 261-268.
268. **Kosanovic, D.** 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. – Т. 10. – С. 54.
269. **Georgiadi, A.** Overexpression of angiotensin-like protein 4 protects against atherosclerosis development [Текст] / A. Georgiadi, Y. Wang, R. Stienstra et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2013. – Т. 33, № 7. – С. 1529-1537.
270. **Katano, H.** Upregulation of ANGPTL4 messenger RNA and protein in severely calcified carotid plaques [Текст] / H. Katano, K. Yamada // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2014. – Т. 23, № 5. – С. 933-947.
271. **Xiao, Y. L.** High-throughput RNA sequencing of a formalin-fixed, paraffin-embedded autopsy lung tissue sample from the 1918 influenza pandemic [Текст] / Y. L. Xiao, J. C. Kash, S. B. Beres et al. // *J Pathol.* – 2013. – Т. 229, № 4. – С. 535-545.
272. **Li, L.** Antibody Treatment against Angiotensin-Like 4 Reduces Pulmonary Edema and Injury in Secondary Pneumococcal Pneumonia [Текст] / L. Li, B. J. W. Foo, K. W. Kwok et al. // *mBio.* – 2019. – Т. 10, № 3. – С. 1-15.
273. **Wu, Y. Q.** Serum angiotensin-like 4 is over-expressed in COPD patients: association with pulmonary function and inflammation [Текст] / Y. Q. Wu, Y. C. Shen, H. Wang et al. // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2016. – Т. 20, № 1. – С. 44-53.

274. **O'Regan, A.** Osteopontin: a key cytokine in cell-mediated and granulomatous inflammation [Текст] / A. O'Regan, J. S. Berman // *Int J Exp Pathol.* – 2000. – Т. 81, № 6. – С. 373-390.
275. **Lund, S. A.** The role of osteopontin in inflammatory processes [Текст] / S. A. Lund, C. M. Giachelli, M. Scatena // *J Cell Commun Signal.* – 2009. – Т. 3, № 3-4. – С. 311-322.
276. **Mamazhakypov, A.** Osteopontin in Pulmonary Hypertension [Текст] / A. Mamazhakypov, A. Maripov, A. S. Sarybaev et al. // *Biomedicines.* – 2023. – Т. 11, № 5. – С. 1-19.
277. **Mamazhakypov, A.** Clinical and Molecular Implications of Osteopontin in Heart Failure [Текст] / A. Mamazhakypov, M. Sartmyrzaeva, A. S. Sarybaev et al. // *Curr Issues Mol Biol.* – 2022. – Т. 44, № 8. – С. 3573-3597.
278. **Tang, X. G.** Association between decreased osteopontin and acute mountain sickness upon rapid ascent to 3500 m among young Chinese men [Текст] / X. G. Tang, J. Wen, X. S. Zhang et al. // *J Travel Med.* – 2018. – Т. 25, № 1. – С. 1-17.
279. **Veith, C.** SPARC, a Novel Regulator of Vascular Cell Function in Pulmonary Hypertension [Текст] / C. Veith, I. Vartürk-Özcan, M. Wujak et al. // *Circulation.* – 2022. – Т. 145, № 12. – С. 916-933.
280. **Latshang, T. D.** Association between sleep apnoea and pulmonary hypertension in Kyrgyz highlanders [Текст] / T. D. Latshang, M. Furian, S. S. Aeschbacher et al. // *Eur Respir J.* – 2017. – Т. 49, № 2. – С. 1-10.
281. **Vargas-Ramirez, L.** Severe sleep apnea, Cheyne-Stokes respiration and desaturation in patients with decompensated heart failure at high altitude [Текст] / L. Vargas-Ramirez, M. Gonzalez-Garcia, C. Franco-Reyes et al. // *Sleep Sci.* – 2018. – Т. 11, № 3. – С. 146-151.
282. **Chu, A. A.** Evaluation of right ventricular performance and impact of continuous positive airway pressure therapy in patients with obstructive sleep apnea living at high altitude [Текст] / A. A. Chu, H. M. Yu, H. Yang et al. // *Sci Rep.* – 2020. – Т. 10, № 1. – С. 1-10.

283. **Patz, D.** The effect of altitude descent on obstructive sleep apnea [Текст] / D. Patz, M. Spoon, R. Corbin et al. // Chest. – 2006. – Т. 130, № 6. – С. 1744-1750.
284. **Tan, L.** Effect of acetazolamide on obstructive sleep apnoea in highlanders: protocol for a randomised, placebo-controlled, double-blinded crossover trial [Текст] / L. Tan, M. Furian, T. Li et al. // BMJ Open. – 2022. – Т. 12, № 3. – С. 1-7.
285. **Tan, L.** Effect of One Night of Nocturnal Oxygen Supplementation on Highland Patients With OSA: A Randomized, Crossover Trial [Текст] / L. Tan, T. Li, Y. Zhang et al. // Chest. – 2021. – Т. 160, № 2. – С. 690-700.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Общеклинический осмотр проводился с использованием специально разработанного опросника. Измерение массы тела осуществлялось с помощью медицинских весов с точностью до 0,1 кг. Рост пациентов измерялся без обуви с помощью ростомера с точностью до 0,5 см. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле Кетле: $ИМТ = M/P^2$, где M – масса тела (кг), P – рост (м). Значение ИМТ менее 25 кг/м² считалось показателем нормальной массы тела, а ИМТ более 30 кг/м² – критерием диагностики ожирения. Обхват талии и обхват бедер определялись при помощи сантиметровой ленты, накладываемой циркулярно на уровне средней точки между нижним краем последнего прощупываемого ребра и верхней частью гребня подвздошной кости и тазобедренных суставов, соответственно.

Артериальное давление. Трехкратное измерение артериального давления производилось с помощью автоматического тонометра «Omron M300» (Omron Healthcare Co., Япония). Наличие артериальной гипертензии признавалось при значениях систолического артериального давления ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического артериального давления ≥ 90 мм рт.ст. или при приеме гипотензивных препаратов [123].

Электрокардиография. ЭКГ записывалась в состоянии покоя в 12 общепринятых отведениях на электрокардиографе «MAC600» (General Electric Healthcare, США). Для получения качественной записи кожа на месте наложения электродов обрабатывалась специальной пастой. Анализ и интерпретация ЭКГ производились общепринятыми методами [124].

Исследование функции внешнего дыхания. Вентиляционную функцию легких оценивали общепринятыми методами [125] по результатам трехкратного исследования с помощью аппарата спирометра «MicroLab» фирмы "CareFusion" (Великобритания) и оценивались наилучшие показатели. Определялись следующие параметры: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная

жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), индекс (тест) Тиффно (ОФВ1/ЖЕЛ), отношение ОФВ1 к ФЖЕЛ (ОФВ1/ФЖЕЛ), предельная объемная скорость выдоха (ПОСвд), максимальная объемная скорость при выдохе 25% ЖЕЛ (МОС25), максимальная объемная скорость при выдохе 50% ЖЕЛ (МОС50), максимальная объемная скорость при выдохе 75% ЖЕЛ (МОС75), средняя объемная скорость выдоха на уровне 25-75% ЖЕЛ (СОС25-75) и предельная объемная скорость вдоха (ПОСвд).

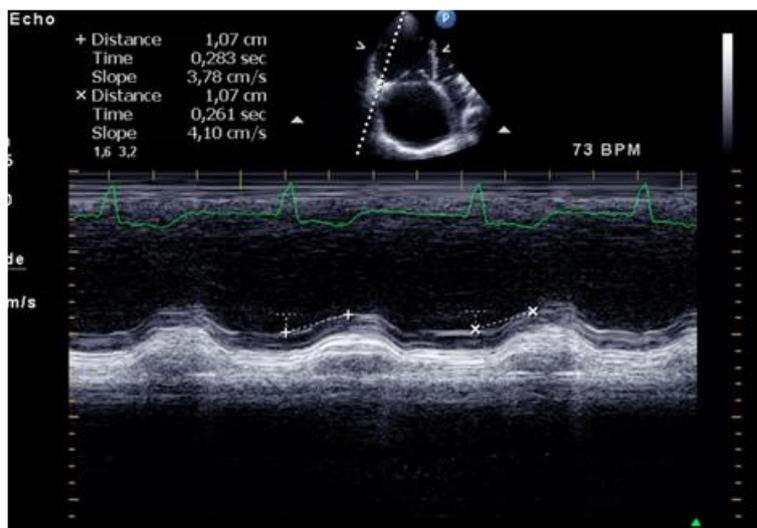
Насыщение артериальной крови кислородом. Насыщение крови артериальной крови кислородом (SpO_2) измерялось с помощью непрямой пульсоксиметрии [126] с помощью датчиков WristOx 3100 (Nonin, Япония).

Измерение оксида азота в выдыхаемом воздухе. Измерения содержания оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе проводились с помощью монитора NIOXMINO (Aerocrine AB, Стокгольм, Швеция) в сидячем положении обследуемого. Обследуемый производит вдох через мундштук до полной емкости легких и осуществляет выдох с постоянным давлением, руководствуясь визуальными и слуховыми сигналами для стабилизации скорости потока. Динамический ограничитель потока обеспечивает постоянную скорость потока 50 ± 5 мл/с на низкогорье в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества и Европейского респираторного общества по измерению фракции NO в выдыхаемом воздухе [127]. Все измерения проводились при температуре окружающей среды (18–24 °C). Полученное парциальное давление NO на высокогорье было скорректировано с использованием поправочного коэффициента для высоты, на которой проводилось исследование.

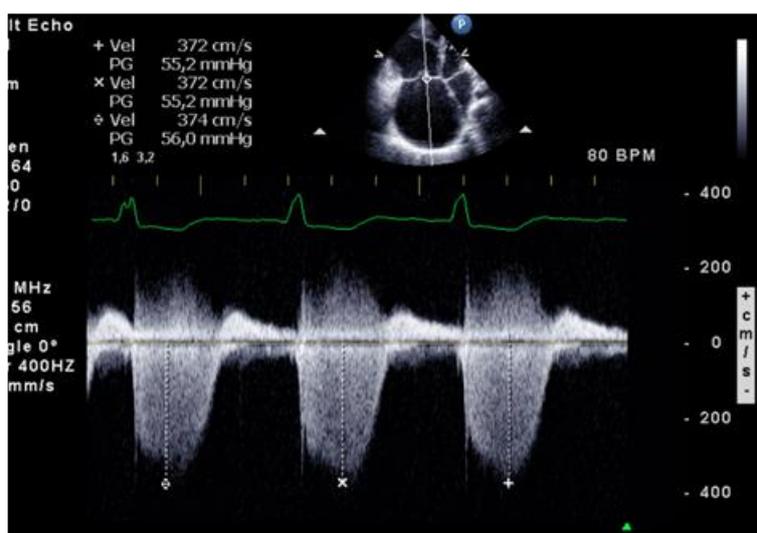
Клинический анализ крови выполнялся на автоматическом гематологическом анализаторе Mindray BC-2300 (КНР). Определялись следующие параметры: количество лейкоцитов, концентрация гемоглобина,

гематокрит, количество эритроцитов, средний объем эритроцита, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, среднее содержание гемоглобина в эритроците, полуширина распределения эритроцитов по размерам, количество тромбоцитов, средний объем тромбоцита.

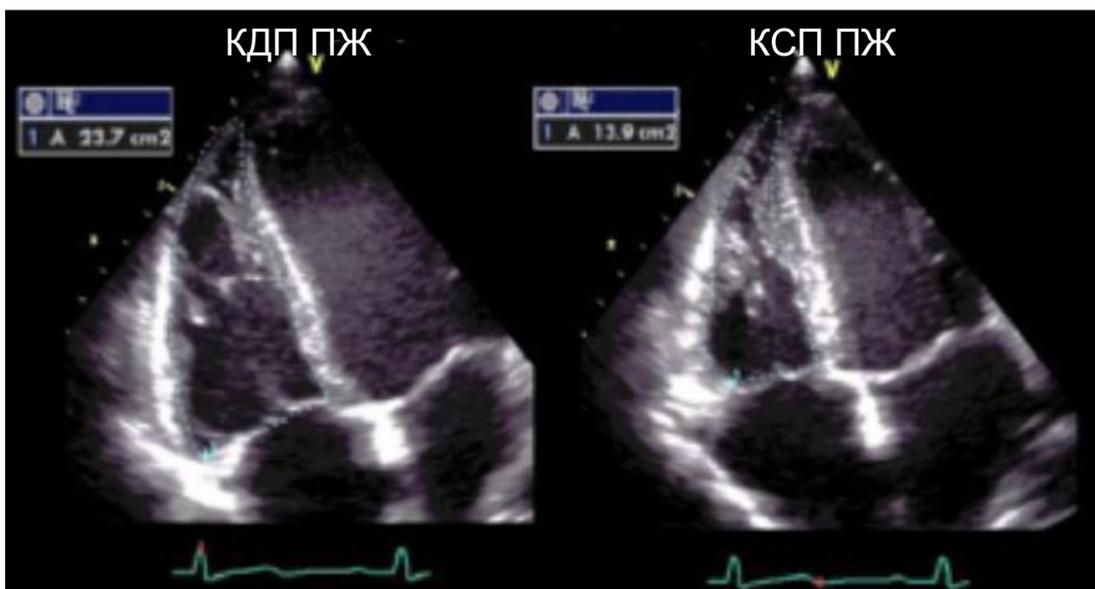
Иммуноферментный анализ (ИФА). Образцы плазмы получили из периферической крови с ЭДТА. Для измерения концентрации различных циркулирующих биомаркеров было проведено несколько измерений с помощью коммерческих ИФА наборов: ApoC1 (Abnova), TRAIL (R&D Systems), FasL (LSBio/R&D Systems) и мозгового натрийуретического пептида (МНУП) (Abnova). Концентрации маркеров представлены в мг или нг на мл плазмы.



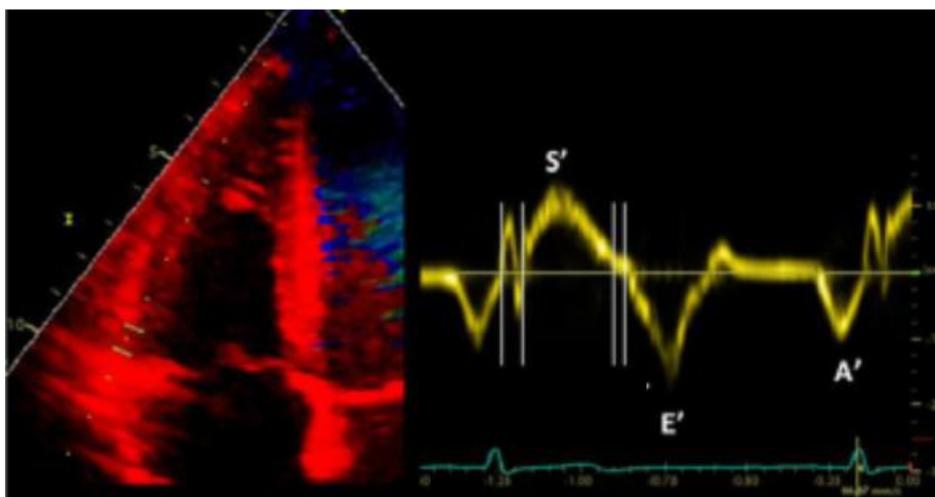
Систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана в М-режиме из верхушечного доступа в 4-камерной позиции у больного с легочной гипертонией.



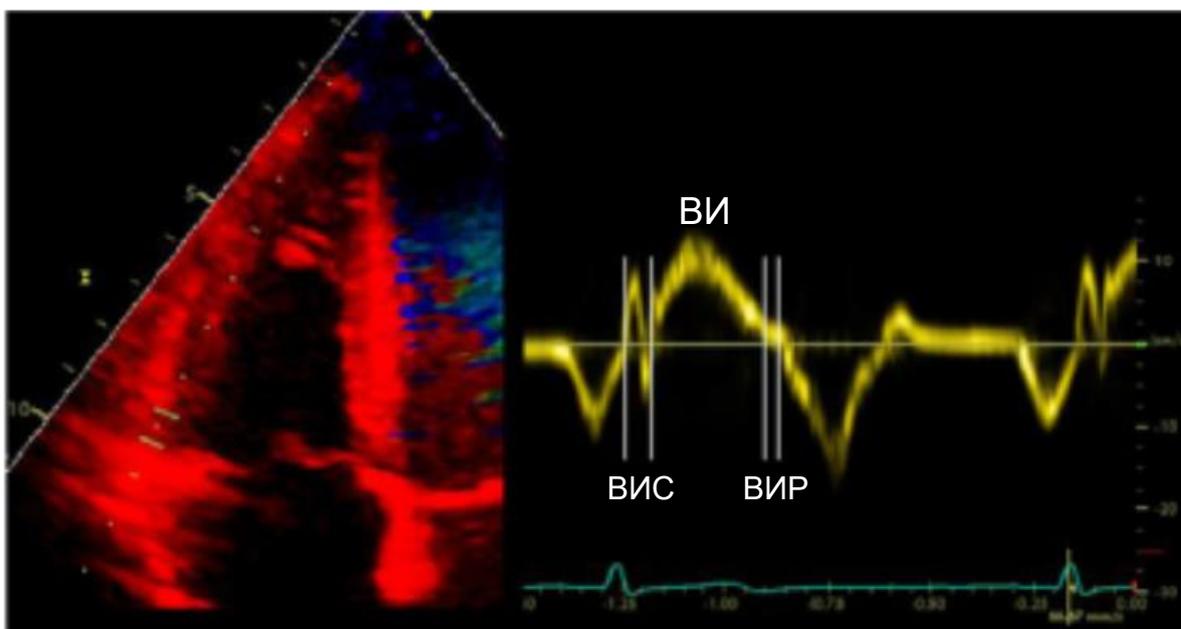
Определение максимальной скорости потока трикуспидальной регургитации в режиме непрерывно-волнового доплера из верхушечного доступа в 4-камерной позиции у больного с легочной гипертонией.



Фракция изменения площади (ФИП) ПЖ рассчитывается как процентное изменение площади ПЖ в течение сердечного цикла: $\text{ФИП (\%)} = 100 \times (\text{КДП} - \text{КСП}) / \text{КДП}$, где КДП – площадь ПЖ в конце диастолы, КСП – площадь ПЖ в конце систолы.



Максимальные скорости движения миокарда в латеральной зоне фиброзного кольца трикуспидального клапана в импульсно-волновом режиме тканевой доплеровской визуализации из верхушечного доступа в 4-камерной позиции у больного с легочной гипертензией. S' – систолическая волна движения фиброзного кольца трикуспидального клапана, E' – движение фиброзного кольца в раннюю диастолу, A' – движение фиброзного кольца в фазу сокращения.



Схематическое представление расчета индекса Тея. ВИС – время изоволюмического сокращения, ВИ – время систолического изгнания, ВИР – время изоволюмического расслабления, сумма (ВИС + ВИ + ВИР) представляет собой время от закрытия трикуспидального клапана до его закрытия ВОЗ. Поэтому индекс Тея равен $(ВОЗ - ВИ)/ВИ$.

Шкала сонливости по Эпворту

Имя: _____ Пол _____ Дата: _____

Дата рождения: _____ Рост _____ м; Вес _____ кг; ИМТ: _____ кг/м²

Насколько вероятно то, что вы можете задремать или уснуть в ситуациях, описанных ниже, по сравнению с ощущением обычной усталости?

Речь идет об обычном вашем состоянии в последнее время. Даже если вы не были в подобных ситуациях в последнее время, то постарайтесь представить себе, как бы эти ситуации повлияли на вас.

Выберите наиболее подходящую цифру для каждой ситуации.

Ситуация	Сонливость
Когда сижу и читаю	0 = нет сонливости 1 = слабая сонливость 2 = средняя сонливость 3 = сильная сонливость
Когда смотрю телевизор	0 = нет сонливости 1 = слабая сонливость 2 = средняя сонливость 3 = сильная сонливость
Когда сижу и не двигаюсь активно в общественном месте (например, в театре или на собрании)	0 = нет сонливости 1 = слабая сонливость 2 = средняя сонливость 3 = сильная сонливость
Когда еду в машине в качестве пассажира в течение часа без перерыва	0 = нет сонливости 1 = слабая сонливость 2 = средняя сонливость 3 = сильная сонливость
Когда прилегло отдохнуть в послеполуденное время, если позволяют обстоятельства	0 = нет сонливости 1 = слабая сонливость 2 = средняя сонливость 3 = сильная сонливость
Когда сижу и с кем-то разговариваю	0 = нет сонливости 1 = слабая сонливость 2 = средняя сонливость 3 = сильная сонливость
Когда спокойно сижу после обеда (без алкоголя)	0 = нет сонливости 1 = слабая сонливость 2 = средняя сонливость 3 = сильная сонливость
Когда веду машину, если пришлось остановиться на несколько минут в потоке машин	0 = нет сонливости 1 = слабая сонливость 2 = средняя сонливость 3 = сильная сонливость

Берлинский опросник

ФИО: _____

Дата рождения: ____ . ____ . ____

Рост: ____ см Вес: ____ кг

Дата заполнения: ____ . ____ . ____

1. Изменился ли Ваш вес?	Увеличился <input type="checkbox"/>	Уменьшился <input type="checkbox"/>	Не изменился <input type="checkbox"/>
2. Вы храпите?	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>	Не знаю <input type="checkbox"/>
3. Повышается ли у Вас артериальное давление?	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>	Не знаю <input type="checkbox"/>
4. Громко ли вы храпите?	Очень громко <input type="checkbox"/>	Громче чем говорю <input type="checkbox"/>	Не громче чем говорю <input type="checkbox"/>

	Почти каждый день	3-4 раза в неделю	1-2 раза в неделю	1-2 раза в месяц	Никогда или почти никогда
5. Част ли Вы храпите?	<input type="checkbox"/>				
6. Как часто бывают у Вас остановки дыхания во сне?	<input type="checkbox"/>				
7. Чувствуете ли Вы себя разбитым после сна?	<input type="checkbox"/>				
8. Бывает ли у Вас усатость по утрам?	<input type="checkbox"/>				

	Да	Нет
9. Мешает ли ваш храп окружающим людям	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Засыпали ли Вы за рулем когда ни будь?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SF-36. Анкета оценки качества жизни

Ф.И.О. _____ Дата заполнения _____

Этот опросник содержит вопросы, касающиеся Ваших взглядов на свое здоровье. Предоставленная Вами информация поможет следить за тем, как Вы себя чувствуете, и насколько хорошо справляетесь со своими обычными нагрузками. Ответьте на каждый вопрос, пометая выбранный вами ответ, как это указано. Если Вы не уверены в том, как ответить на вопрос, пожалуйста, выберите такой ответ, который точнее сего отражает Ваше мнение.

1. В целом вы бы оценили состояние Вашего здоровья как (обведите одну цифру):

Отличное.....1

Очень хорошее.....2

Хорошее.....3

Посредственное.....4

Плохое.....5

2. Как бы вы оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад? (обведите одну цифру)

Значительно лучше, чем год назад.....1

Несколько лучше, чем год назад.....2

Примерно так же, как год назад.....3

Несколько хуже, чем год назад.....4

Гораздо хуже, чем год назад.....5

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течение своего обычного дня. Ограничивает ли

Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени? (обведите одну цифру в каждой строке)

	Вид физической активности	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограничивает
А	Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта	1	2	3
Б	Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды	1	2	3
В	Поднять или нести сумку с продуктами	1	2	3
Г	Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов	1	2	3
Д	Подняться пешком по лестнице на один пролет	1	2	3
Е	Наклониться, встать на колени, присесть на корточки	1	2	3
Ж	Пройти расстояние более одного километра	1	2	3
З	Пройти расстояние в несколько кварталов	1	2	3
И	Пройти расстояние в один квартал	1	2	3
К	Самостоятельно вымыться, одеться	1	2	3

4. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (обведите одну цифру в каждой строке):

		Да	Нет
--	--	-----------	------------

А	Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
Б	Выполнили меньше, чем хотели	1	2
В	Вы были ограничены в выполнении какого-либо определенного вида работы или другой деятельности	1	2
Г	Были трудности при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий)	1	2

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (обведите одну цифру в каждой строке):

		Да	Нет
А	Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
Б	Выполнили меньше, чем хотели	1	2
В	Выполняли свою работу или другие дела не так аккуратно, как обычно	1	2

6. Насколько Ваше физическое или эмоциональное состояние в течении последних 4 недель мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе? (обведите одну цифру)

- Совсем не мешало.....1
- Немного.....2
- Умеренно.....3
- Сильно.....4
- Очень сильно.....5

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели? (обведите одну цифру)

- Совсем не испытывал(а).....1

- Очень слабую.....2
- Слабую.....3
- Умеренную.....4
- Сильную.....5
- Очень сильную.....6

8. В какой степени боль в течении последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой, включая работу вне дома и по дому? (обведите одну цифру)

- Совсем не мешала.....1
- Немного.....2
- Умеренно.....3
- Сильно.....4
- Очень сильно.....5

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям. Как часто в течении последних 4 недель (обведите одну цифру в каждой строке):

		Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
А	Вы чувствовали себя бодрым(ой)?	1	2	3	4	5	6
Б	Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
В	Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным(ой), что ничто не могло Вас	1	2	3	4	5	6

	взбудрить?						
Г	Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворенным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Д	Вы чувствовали себя полным(ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
Е	Вы чувствовали себя упавшим(ей) духом и печальным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Ж	Вы чувствовали себя измученным(ой)?	1	2	3	4	5	6
З	Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	1	2	3	4	5	6
И	Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	1	2	3	4	5	6

10. Как часто в последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми? Например, навещать родственников, друзей и т.п. (обведите одну цифру)

Все время.....1

Большую часть времени.....2

Иногда.....3

Редко.....4

Ни разу.....5

11. Насколько **ВЕРНЫМ** или **НЕВЕРНЫМ** представляется по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений? (обведите одну цифру в каждой строке)

		Опреде- ленно верно	В основ- ном верно	Не знаю	В основном не верно	Опреде- ленно неверно
А	Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
Б	Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
В	Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
Г	У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5

Методика оценки качества жизни. Обработка результатов

36 пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье, все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие. Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ.

Количественно оцениваются следующие показатели:

1. Физическое функционирование, отражающее степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т. п.). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что физическая активность пациента значительно ограничивается состоянием его здоровья.
2. Ролевое состояние выполнения функционирования, обусловленное физическим – влияние физического на повседневную ролевую деятельность (работу, повседневных обязанностей). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что повседневная деятельность значительно ограничена физическим состоянием пациента.
3. Интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента.
4. Общее состояние здоровья – оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения. Чем ниже балл по этой шкале, тем ниже оценка состояния здоровья.
5. Жизненная активность подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным. Низкие баллы свидетельствуют об утомлении пациента, снижении жизненной активности.

6. Социальное функционирование, определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение). Низкие баллы свидетельствуют о значительном ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния.
7. Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, показатели по этой шкале снижение ее качества и т.п.). Низкие интерпретируются как ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния.
8. Психическое здоровье, характеризует настроение наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Низкие показатели свидетельствуют о наличии депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии.

Шкалы группируются в два показателя «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья»:

1. Физический компонент здоровья

Составляющие шкалы:

- Физическое функционирование
- Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием
- Интенсивность боли
- Общее состояние здоровья.

2. Психологический компонент здоровья

Составляющие шкалы:

- Психическое здоровье
- Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием
- Социальное функционирование
- Жизненная активность.

Вопрос	Баллы	Шкала	Общий показатель		
3а		Физическое функционирование	Физический компонент здоровья		
3б					
3в					
3г					
3д					
3е					
3ж					
3з					
3и					
3к					
4а		Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	Физический компонент здоровья		
4б					
4в					
4г					
7		Интенсивность боли		Физический компонент здоровья	
8					
1		Общее состояние здоровья			Физический компонент здоровья
11а					
11б					
11в					
11г					
9а		Жизненная активность	Психологический компонент здоровья		
9д					
9ж					
9и					
6		Социальное функционирование		Психологический компонент здоровья	
10					
5а		Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием			Психологический компонент здоровья
5б					
5в					
9б		Психическое здоровье			
9в					
9г					
9е					
9з					

1. Значение по шкале «Физическое функционирование (Physical Functioning – PF)»:

1. Суммируйте баллы, полученные при ответах на вопросы:

$$3a, 3б, 3в, 3г, 3д, 3е, 3ж, 3з, 3и, 3к = PF_{sum}$$

2. Полученный суммарный балл пересчитайте по следующему ключу:

$$PF = ((PF_{sum} - 10) / 20) \times 100$$

2. Значение по шкале «Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning – RP)»:

1. Суммируйте баллы, полученные при ответах на вопросы: 4а, 4б, 4в, 4г

$$RP_{sum} = RP_{4a} + RP_{4б} + RP_{4в} + RP_{4г}$$

2. Полученный суммарный балл пересчитайте по следующему ключу:

$$RP = ((RP_{sum} - 4) / 4) \times 100$$

3. Значение по шкале «Интенсивность боли (Bodily pain – BP)»:

1. Перекодируйте баллы, полученные при ответе на вопросы N7 и N8, в соответствии с одним из указанных ключей.

А. Если даны ответы на оба вопроса, то перекодируйте "сырой" балл по каждому вопросу по следующему ключу:

«Сырой балл» (BP7) Вопрос N7	Пересчетный балл (BP7")	«Сырой балл» (BP8) Вопрос N8	Пересчетный балл (BP8")
1	6	1 и при условии, что BP7 = 1	6
2	5, 4	1 и при условии, что BP7 имеет значение от 2 до 6	5
3	4, 2	2	4
4	3, 1	3	3
5	2, 2	4	2
6	1	5	1

2. Подсчитайте значение по шкале по формуле:

$$BP = [((BP7'' + BP8'') - 2) / 10] \times 100$$

4. Значение по шкале «Общее состояние здоровья (GeneralHealth – GH)»

Перекодируйте вопрос N1 по ключу:		Перекодируйте вопрос 11Б по ключу:		Перекодируйте вопрос 11Г по ключу:	
«сырой» балл вопрос N1 (GH1)	пересчетный бал (GH1")	«сырой» балл вопрос N11б (GH11б)	пересчетный бал (GH11б")	«сырой» балл вопрос N11г (GH11г)	пересчетный бал (GH11г")
1	5	1	5	1	5
2	4,4	2	4	2	4
3	3,4	3	3	3	3
4	2	4	2	4	2
5	1	5	1	5	1
4. Подсчитайте сумму: $GH_{sum} = GH1" + GH11a + GH11б" + GH11в + GH11г"$					
5. Подсчитайте значение шкалы по формуле: $GH = ((GH_{sum} - 5)/20) \times 100$					

5. Значение по шкале «Жизненная активность (Vitality – VT)»

1. Перекодируйте вопрос 9А по ключу:		2. Перекодируйте вопрос 9Д по ключу:	
«сырой» балл вопрос N9а (VT9а)	пересчетный бал (VT9а")	«сырой» балл вопрос N9д (VT9д)	пересчетный бал (VT9д")
1	6	1	6
2	5	2	5
3	4	3	4
4	3	4	3
5	2	5	2
6	1	6	1
3. Подсчитайте сумму: $VT_{sum} = VT9а" + VT9д" + VT9ж + VT9и$			
4. Подсчитайте значение шкалы по формуле: $VT = (VT_{sum} - 4)/20 \times 100$			

6. Значение по шкале «Социальное функционирование (Social Functioning – SF)»

1. Перекодируйте вопрос N6 по ключу:	
«сырой» балл вопрос 9г (МН9г)	пересчетный бал (МН9г")
1	5
2	4

3	3
4	2
5	1
2. Подсчитайте сумму: $SF_{sum} = SF6'' + SF10$	
3. Подсчитайте значение шкалы по формуле: $SF = ((SF_{sum} - 2)/8) \times 100$	

7. Значение по шкале «Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional – RE)»

1. Подсчитайте сумму баллов, полученных при ответе на вопросы: 5а, 5б, 5в

$$RE_{sum} = RE5a + RE5б + RE5в$$

2. Подсчитайте значение шкалы по формуле:

$$RE = ((RE_{sum} - 3)/3) \times 100$$

8. Значение по шкале «Психическое здоровье (Mental Health – MH)»

1. Перекодируйте вопрос 9Г по ключу:		2. Перекодируйте вопрос 9З по ключу:	
«сырой» балл вопрос 9Г (МН9Г)	пересчетный бал (МН9Г")	«сырой» балл вопрос 9З (МН9З)	пересчетный бал (МН9З")
1	6	1	6
2	5	2	5
3	4	3	4
4	3	4	3
5	2	5	2
6	1	6	1
3. Подсчитайте сумму: $MH_{sum} = МН9б + МН9в + МН9г'' + МН9е + МН9з''$			
4. Подсчитайте значение шкалы по формуле: $MH = ((MH_{sum} - 5)/25) \times 100$			

9. Значение общих показателей «Физический компонент здоровья (Physical PH)» и «Психологический компонент здоровья (MentalHealth – MH)»

1. Подсчитайте Z-значения по восьми шкалам опросника по формулам:

$$PF-Z = (PF - 84,52) / 22,89 \quad RP-Z = (RP - 81,19) / 33,79 \quad BP-Z = (BP - 75,49) / 23,55$$

$$GH-Z = (GH - 72,21) / 20,16 \quad VT-Z = (VT - 61,05) / 20,86 \quad SF-Z = (SF - 83,59) / 22,37$$

$$RE-Z = (RE - 81,29) / 33,02 \quad MH-Z = (MH - 74,84) / 18,01$$

2. Подсчитайте значение показателя "Физический компонент здоровья (PH)" по формуле:

$$\mathbf{PHsum = (PA-Я \times 0,642) + (KЗ-Я \times PH = (PHsum \times 10) + 50}$$

3. Подсчитайте значение показателя "Психический компонент здоровья (MH)" по формуле:

$$\mathbf{MHsum = (PF-Z \times -0,22999) + (RP-Z \times -0,12329) + (BP-Z \times -0,09731) + (SF \times 0,26876) + (MH-Z \times 0,48581) + (RE-Z \times 0,43407) + (VT-Z \times 0,23534) + (CH-2 \times -0,01571)}$$

$$\mathbf{PH = (MHsum \times 10) + 50}$$

Чем больше число набранных баллов, тем выше качество жизни.

ВЫПИСКА

из протокола № 1 заседания ученого совета
Национального центра кардиологии и терапии имени академика Мирсаида
Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики
от «31» января 2018 года

ПОВЕСТКА ДНЯ

2. Утверждение темы и научного консультанта диссертационной работы
Марипова Абдирашита Маматисаковича на соискание ученой степени
доктора медицинских наук.

ПОСТАНОВИЛИ:

2.1. Утвердить тему диссертационной работы Марипова Абдирашита
Маматисаковича «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.

2.2. Утвердить научного консультанта д.м.н., профессора Сарыбаев
Акпая Шогаибовича.

Выписка верна:

Ученый секретарь



А.Т. Арыкова



Акт внедрения результатов научно-исследовательских, научно-технических работ, и (или) научной и (или) научно-технической деятельности

1. **Автор (соавторы) внедрения:** Марипов А.М., Кушубакова Н.А., Кулчороева Ч. К.
2. **Наименование научно-исследовательских, научно-технических работ, и (или) результатов научной и (или) научно-технической деятельности:** Методика определения высокой вероятности нарушения дыхания во время сна по Берлинскому опроснику, выявления дневной сонливости и теста на сохранение бодрствования у горцев.
3. **Краткая аннотация:** Избыточная сонливость определяется как сонливость, которая возникает в ситуации, когда человек обычно должен быть активным и бодрствующим. Эта патология поражает примерно 5% населения. Избыточная сонливость связана со значительной заболеваемостью и повышенным риском смертности как для самого пациента, так и для других людей. Это особенно важно при медицинском обследовании водителей транспортных средств. Для диагностики избыточной дневной сонливости широко применяется Эпвортский опросник сонливости – субъективный метод оценки пациентом склонности к засыпанию в повседневной жизни. Напротив, тест на сохранение бодрствования является объективной оценкой способности пациента бодрствовать в дневное время. Одной из наиболее частых причин избыточной дневной сонливости является обструктивное апноэ во время сна. Берлинский опросник служит для оценки вероятности наличия апноэ сна.
4. **Эффект от внедрения:** так как многие люди, страдающие умеренными и тяжелыми формами обструктивного апноэ сна в течение долгого времени, не осознают наличие повышенной дневной сонливости, сочетанное использование субъективных и объективных методов

выявления избыточной сонливости/нарушенного бодрствования и Берлинского опросника можно точно и своевременно обнаружить патологию с последующим подбором эффективной терапии. Проведение подобных обследований имеет большое медицинское и экономическое значение.

5. **Место и время использования предложения:** Лаборатория горной медицины и сна НЦКиТ, Кыргызско-Индийский горный биомедицинский научный центр (г. Бишкек). 2020г.
6. **Форма внедрения:** чтение лекций для врачей первичного и вторичного звеньев здравоохранения: “Диагностика и лечение obstructive apnoea во сне”.

Представитель организации, в котором внедрена разработка

Начальник отдела управления
Качеством по оказанию медицинских услуг
НЦКиТ им. академика
Мирсаида Миррахимова

 Эркебуланова Б.Ш.



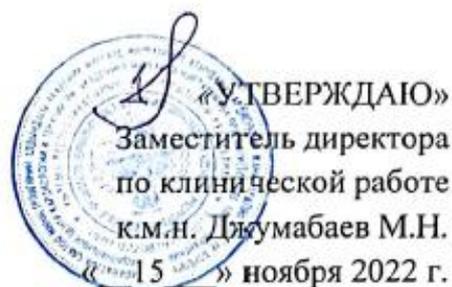
Представитель организации, из которого исходит внедрение

врач, старший ординатор
отделения легочных гипертензий
и горной медицины, к.м.н.

 Бакирова А.Н.

01 декабря 2020г.





Акт внедрения результатов научно-исследовательских, научно-технических работ, и (или) научной и (или) научно-технической деятельности

- 1. Автор (соавторы) внедрения:** Марипов А.М., Кушубакова Н.А., Кулчороева Ч. К.
- 2. Наименование научно-исследовательских, научно-технических работ, и (или) результатов научной и (или) научно-технической деятельности:** Метод неинвазивной оценки давления заклинивания легочной артерии с помощью тканевой импульсно-волновой доплерэхокардиографии на высокогорье.
- 3. Краткая аннотация:** Легочная гипертензия – это группа заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления вследствие сужения и/или обструкции легочных сосудов и приводящих к перегрузке правого желудочка сердца и правожелудочковой сердечной недостаточности. В большинстве случаев легочная гипертензия является вторичной, в редких случаях – идиопатической. Лечение легочной артериальной гипертензии проводится с помощью легочных вазодилататоров и диуретиков. Применение вазодилататоров при легочной гипертензии вследствие заболеваний левых отделов сердца, для которой характерно повышение давления заклинивания легочной артерии, не показано и может приводить к развитию острого отека легких. Поэтому измерение давления заклинивания легочной артерии необходимо для точной диагностики клинической формы легочной гипертензии и выбора правильной тактики лечения. Давления заклинивания легочной артерии измеряется во время катетеризации правых отделов сердца, однако дороговизна, инвазивность и самое главное необходимость проведения в специализированном стационаре ограничивает доступность метода. Для более широкого измерения предлагается неинвазивный метод

оценки давления заклинивания легочной артерии с помощью тканевой доплерэхокардиографии.

4. **Эффект от внедрения:** неинвазивная оценка давления заклинивания легочной артерии позволяет на раннем этапе диагностического поиска определить клиническую форму легочной гипертензии и выбрать правильную тактику лечения у пациентов отдаленных регионов.
5. **Место и время использования предложения:** Лаборатория горной медицины и сна НЦКиТ, Кыргызско-Индийский горный биомедицинский научный центр (г. Бишкек), 2022г.
6. **Форма внедрения:** чтение лекций для врачей первичного и вторичного звеньев здравоохранения: “Современная эхокардиографическая оценка легочной гемодинамики и правого желудочка сердца”.

Представитель организации, в котором внедрена разработка

Начальник отдела управления
Качеством по оказанию медицинских услуг
НЦКиТ им. академика
Мирсаида Миррахимова

Эркебуланова Б.Н.



Представитель организации, из которого исходит внедрение

врач, старший ординатор
отделения легочных гипертензий
и горной медицины, к.м.н.

Бакирова А.Н.

15 ноября 2022г.

