

## 5.2. Болезни легких и высокогорье

М.М. Миррахимов, Т.М. Сооронбаев, А.А. Алдашев

## 5.2. Lung diseases and high altitudes

Mirsaid M. Mirrakhimov, Talantbek M. Sooronbaev, Almaz A. Aldashev

Значительная часть населения земного шара постоянно проживает в условиях высокогорья или вынуждена подниматься на большие высоты в силу разных причин (трудовой деятельности, военной службы, горного туризма, занятий спортом, альпинизмом и пр.). К тому же растет как количество людей, посещающих высокогорные районы с вышеизложенными целями, так и возраст людей, которые этим занимаются [1, 2]. На основе географических данных о населении (*LandScan Global 2019*) и высоте (*Global Multiresolution Terrain Elevation Data*) 500,3 млн чел. живут на высоте  $\geq 1\ 500$  м; 81,6 млн чел. — на высоте  $\geq 2\ 500$  м; 14,4 млн чел. —  $\geq 3\ 500$  м [3]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к концу XX в.  $> 140$  млн чел. проживали на высоте  $\geq 2\ 500$  м над уровнем моря [4, 5],  $\sim 40$  млн чел. ежегодно поднимаются на такую высоту [6]. Пребывание в экстремальных горных условиях нередко приводит к развитию серьезных болезней. Только в США ежегодно  $> 30$  млн чел. подвергаются риску развития высокогорных болезней.

Значительный интерес представляют модифицирующие эффекты горного климата на течение обычных (убиквитарных) острых и хронических болезней, встречающихся на равнине [7–11]. В настоящей главе рассмотрены вопросы индивидуальной физиологической адаптации к горным условиям, описаны особенности проявления и течения некоторых болезней органов дыхания и возможности использования высокогорной тренировки с лечебно-профилактической целью.

### Особенности горного климата

Основным и ведущим фактором горного климата признается снижение парциального давления кислорода ( $PO_2$ ) в атмосферном воздухе, хотя на любой доступной высоте процентная доля  $O_2$  (20,95%) не изменяется. Однако по мере увеличения высоты местности  $PO_2$  падает, что и определяет развитие кислородной недостаточности, а также имеет решающее значение в мобилизации адаптивных физиологических реакций организма. Поскольку от содержания кислорода зависит течение всех жизненных процессов, представляют большой интерес данные о степени снижения  $PO_2$  по мере нарастания высоты

местности (табл. 1). Еще одна особенность горного климата определяется низкой температурой окружающей среды. С увеличением высоты местности регистрируется плавное снижение температуры на  $\sim 0,6\ ^\circ C$  в среднем на каждые 100 м вертикали.

К физиологически активным компонентам горного климата относится сухость воздуха. Подсчитано, что за год с поверхности океанов испаряется  $447\ 900\ км^3$  воды (86%), а с поверхности материков —  $70\ 700\ км^3$  (14%). Относительно высокая сухость воздуха на высотах поддерживается и эффектом холодного фактора. Сухость воздуха, особенно на высотах  $> 3\ 000$  м, приближающаяся по силе воздействия к аридным зонам, обладает мощным физиологическим эффектом. На высотах существенно возрастают частота и интенсивность ветров. Изнуряющими для человека являются характерные для гор сильные порывистые ветры (шквальные), скорость которых нередко достигает 20–30 м/с. В таких условиях усугубляется воздействие экзогенной гипоксии, холодного и сухого воздуха.

При оценке физиологических механизмов длительной высокогорной адаптации следует учитывать и геохимические особенности горных регионов (хи-

**Таблица 1.** Американский стандарт атмосферы: высота местности, барометрическое давление и парциальное давление кислорода (по Altman M.H., Dittmer, 1971, с дополнениями Shöene R.B., Swenson E.R., 2007)

Высота, м	Высота фута	Барометрическое давление, тор	$PO_2$ , мм рт. ст.
0	0	760,0	159,1
1 000	3 280	674,4	141,2
2 000	6 560	596,3	124,9
3 000	9 840	525,8	110,1
4 000	13 120	462,8	96,9
5 000	16 400	405,0	84,8
6 000	19 680	354,0	79,1
8 000	26 240	267,8	56,1
8 848	29 028	253,0	43,1

Примечание:  $PO_2$  – парциальное давление кислорода в атмосферном воздухе; показатели, кроме 8 848 м, относятся к средней широте ( $45^\circ$ ; N).

мический состав почвы, питьевой воды, продуктов питания), которые существенным образом сказываются на функциях человеческого организма. Эти и другие характеристики (ландшафт, характер растительности и др.) определяют региональные особенности горной местности, включая выраженность лечебного и физиологического эффекта.

### Классификация вертикальной поясности гор

Как с физиологических, так и с клинических позиций целесообразно разделять горные высоты главным образом по их физиолого-биологическим эффектам. Учитывая последние данные литературы [6, 12, 13] и результаты собственных наблюдений [9], предлагается выделять следующие пояса гор.

1. *Низкогорье* (500–1 500 м). Влияние совокупности социальных и природных факторов на здоровье и трудовую деятельность человека практически не превышает таковое, характерное для равнинных местностей. Течение большинства заболеваний обычное.

2. *Среднегорье* (1 500–2 400 м). Временное пребывание или проживание на таких высотах у практически здоровых лиц редко приводит к развитию заболеваний, которые могут иметь серьезные последствия для здоровья. Течение существующих заболеваний легких и сердца может усугубляться, а в ряде таких случаев (особенно у чувствительных или пожилых людей) развиваются легкие или умеренно выраженные признаки острой горной болезни, проявляющиеся нередко уже на высоте 2 000 м над уровнем моря. Напротив, течение некоторых, например аллергических заболеваний, становится более легким.

3. *Высокогорье* (2 400–4 500 м). Именно на этих высотах особую значимость приобретают проблемы, связанные со здоровьем человека. Те или иные расстройства могут заканчиваться смертельным исходом, если не принимать срочных лечебно-профилактических мер. У постоянных жителей гор и лиц, временно пребывающих в таких условиях, течение многих болезней отягощается. Однако на высотах до 3 200 м правильная рациональная организация горной адаптации позволяет получить и лечебный эффект. Важно отметить, что наибольшее количество людей посещает именно эти высоты. В горных условиях рекомендованы питание повышенной калорийности, витаминизация, а в некоторых местах требуется регулирование минерального состава пищи и/или воды.

4. *Чрезмерное высокогорье, или сверхвысокогорье* (4 500–5 000 м). Эти высоты посещают в основном альпинисты и находятся там, часто в базовых лагерях, в течение нескольких дней или недель. Учитывая определенную опасность подъема на эти высоты для здоровья, важно придерживаться режима ступенчатой адаптации.

5. *Экстремальное высокогорье* ( $\geq 5 500$  м). На такую высоту на относительно непродолжительное

время поднимаются только специальные группы альпинистов и нередко военнослужащие. К таким условиям организм человека не может приспособиться полностью, в связи с чем долговременная жизнь там практически невозможна.

### Влияние экзогенной (высокогорной) гипоксии на респираторную, циркуляторную и гемическую системы

В ранние сроки высокогорной адаптации быстро мобилизуются физиологические ответные реакции, направленные на поддержание должной оксигенации крови. Данную фазу адаптации обычно называют аварийной [12] или фазой «борьбы за кислород» [14]. В начальной фазе высокогорной адаптации особенно выражено реагируют легочная, циркуляторная и гемическая системы.

### Вентиляционный ответ на острую и хроническую гипоксию

Важной приспособительной реакцией на высотную гипоксию признается гипервентиляция, проявляющаяся учащением и углублением дыхания [7, 12]. Гипервентиляция, хотя и улучшает оксигенацию крови, но одновременно способствует избыточному выведению углекислого газа ( $\text{CO}_2$ ) и увеличению рН крови, т. е. развивается дыхательный алкалоз. Однако уже через несколько дней пребывания на высоте рН артериальной и венозной крови нормализуется, а щелочной резерв удерживается на умеренно пониженном уровне. Как уже было отмечено, гипервентиляция вместе с учащенным сердцебиением направлена на достижение адекватного снабжения тканей кислородом. При этом в покое вентиляция усиливается за счет увеличения дыхательного объема, по крайней мере на высотах до 3 500 м, а выше 3 500 м – за счет значительного увеличения частоты дыхания [2].

Хорошо известно, что гипокапния в некоторой мере противодействует увеличению легочной вентиляции [25]. К тому же через несколько минут гипоксического воздействия (в течение  $\sim 30$  мин) наблюдается кратковременное замедление частоты дыхания – т. н. вентиляционный откат, не связанный с гипокапнией [26]. Несмотря на это, в начальный период адаптации и последующие дни сохраняется гипервентиляция. Отмеченную парадоксальную реакцию на гипоксию связывают со снижением порога чувствительности медуллярных хеморецепторов к парциальному давлению углекислого газа в артериальной крови ( $P_a\text{CO}_2$ ), вследствие чего при гипокапнии и алкалозе поддерживается высотная гипервентиляция [16, 26, 27]. Усилению и поддержанию гипервентиляции могут способствовать и другие факторы, включая изменение рН церебральной интерстициальной жидкости и активность нейромедиаторов. Гипервентиляция наблюдается у подавляющего большинства горцев-аборигенов, но проявляется несколько слабее, чем у жителей равнины,

поднимающихся на высоту. Но и при краткосрочной адаптации по мере увеличения сроков пребывания в высокогорной местности вентиляция несколько уменьшается, при этом парциальное давление  $P_a\text{CO}_2$  поддерживается на несколько более сниженном, чем на равнине, уровне. У части горцев горцев отмечается слабый вентиляционный ответ на острую гипоксию [16, 28, 29].

Изменение легочной вентиляции при гипоксии регулируется рефлекторно через периферические хеморецепторы каротидного синуса [16–19]. Факт подавления гипоксического вентиляционного ответа у животных с 2-сторонним удалением или денервацией подтверждает роль каротидного гломуса в ответе на гипоксию. В свою очередь, чувствительность хеморецепторов каротидного синуса зависит от напряжения кислорода в артериальной крови ( $P_a\text{O}_2$ ). Снижение его с нормального уровня ~ 95 до 60 мм рт. ст. вызывает незначительное увеличение легочной вентиляции. Однако дальнейшее падение  $P_a\text{O}_2$  сопровождается существенным повышением активности каротидных хеморецепторов и явственным возрастанием вентиляции. Выраженность последнего имеет индивидуальные особенности, проявляющиеся межвидовыми и внутривидовыми различиями [20–22]. Опыты на мышах позволили идентифицировать локус на 9-й хромосоме, предопределяющий различия в вентиляционном ответе на гипоксию, на основании чего можно предположить генетическую детерминированность данного явления [23].

Характер вентиляционного ответа при кратковременной адаптации к высокогорью зависит и от изменения напряжения  $\text{CO}_2$  в альвеолярном воздухе [16, 24]. Снижение гипоксической чувствительности периферических хеморецепторов, выявляемое у горцев, рассматривается как феномен, приобретенный в процессе индивидуальной адаптации к высокогорью [30, 31]. Главная роль в регуляции дыхания через центральные хеморецепторы приписывается  $P_a\text{CO}_2$ . В условиях пониженного атмосферного давления возбуждение центральных хемосенситивных зон в регионе дыхательного центра реализуется на фоне меньшего значения  $P_a\text{CO}_2$ , т. е. речь идет о снижении порога чувствительности к  $\text{CO}_2$  [32].

### Легочная функция в условиях высокогорья

В условиях высокогорья происходят адаптационные изменения функции легких: согласно данным, полученным большинством исследователей, у поднимающихся на высоту индивидов снижается жизненная емкость легких (ЖЕЛ), умеренно увеличивается остаточный объем легких (ООЛ) [28]. Возрастает общая емкость легких (ОЕЛ) и происходит перераспределение самих объемов [28]. С ростом ООЛ увеличивается поверхность соприкосновения внешнего воздуха с кровью, протекающей через капилляры легких, что улучшает ее оксигенацию. Более того, уменьшаются возможные колебания напряже-

ния  $\text{O}_2$  в альвеолярном воздухе, наблюдаемые при углублении дыхания.

Адаптация к условиям высокогорья сопровождается увеличением максимальной произвольной вентиляции легких и пиковой скорости выдоха (ПСВ), что, вероятно, обусловлено снижением турбулентности, вязкости и плотности атмосферного воздуха [33]. В Китае у 204 здоровых студентов, обучающихся в условиях высокогорья, были получены высокие значения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) и насыщения крови кислородом ( $\text{SpO}_2$ ) по сравнению с жителями низин. В то же время накоплено достаточно сведений, подтверждающих возможность развития серьезных нарушений функции дыхания при подъеме на большие высоты (3 000–8 000 м). Установлен факт снижения ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> [35–37]. Примечательно, что ингаляции  $\beta_2$ -агонистов (сальбутамола) в острой пробе не приводили к значимому приросту ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> [29, 30]. Оказалось, что наблюдаемые явления носят обратимый характер. После спуска на равнину показатели ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> возвращаются к исходным значениям [38]. Развивающиеся ограничения легочной функции при подъеме на большие высоты могут быть связаны с увеличением объема крови в легочных сосудах и развитием интерстициального отека, а также снижением мощности инспираторного потока [33, 37, 39]. Не исключается возможная роль проявлений нерезкой слабости дыхательной мускулатуры [40].

Что касается постоянных жителей высокогорья, то для них характерно увеличение максимальной произвольной вентиляции легких [41, 42]. Результаты оценки ЖЕЛ в популяции горцев показали более высокие его значения в высокогорье Анд [43, 44], Непала [45], Бутана [46] и Ладаха [47]. Но у горцев Тянь-Шаня и Памира, живущих на несколько меньших высотах, показатели ЖЕЛ не выходили за пределы нормы [28, 31], что нашло подтверждение и в более поздних работах [48]. Большинство исследователей обращают внимание на высокие значения ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> у горцев [47, 49] в сравнении с должными показателями для жителей равнины, о которых сообщало Европейское сообщество угля и стали [50]. Приводимые С. V. Apte et al. значения ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> у горцев составили  $5,02 \pm 0,51$  и  $4,27 \pm 0,47$  л vs  $3,89 \pm 0,45$  и  $3,4 \pm 0,37$  л у жителей низины. Исследования кривой «поток—объем» у горцев также подтверждают факт более высокого уровня максимальной объемной скорости при выдохе 25, 50 и 75% ФЖЕЛ ( $\text{MOC}_{25}$ ,  $\text{MOC}_{50}$ ,  $\text{MOC}_{75}$  соответственно), особенно  $\text{MOC}_{75}$  ( $2,03 \pm 0,69$  л у горцев vs  $1,7 \pm 0,52$  л у жителей низин) [51].

Таким образом, улучшение некоторых функциональных показателей легких может служить важной адаптивной реакцией в популяции горцев, для которых характерны состояния стойкой, хотя и умеренной гипервентиляции. По-видимому, вентиляцию облегчают некоторые анатомические особенности

грудной клетки. В частности, установлено, что размеры грудной клетки (по отношению к росту и массе тела) у горцев больше, чем у жителей равнины [52]. Ряд авторов указывают на повышение экскурсии легких при нормальных размерах грудной клетки [48, 53]. У жителей высокогорья часто отмечают увеличение объема легких [52, 54]. Предполагают, что относительно большие объемы легких и размеры грудной клетки связаны с особенностью их роста и развития в условиях хронической экзогенной гипоксии [49, 53]. Все это еще раз подтверждает исследования, проведенные в 2015 г., где сравнивали ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> у жителей Тибета, которые родились и воспитывались на больших высотах. Полученные показатели, в первую очередь, были связаны с ускоренным ростом паттерна легких, который начинается в середине подросткового возраста и, возможно, развивается и в молодом возрасте [55].

### **Сердечно-сосудистая система в условиях высокогорья**

Изменения, развивающиеся со стороны сердечно-сосудистой системы, составляют одну из важных сторон физиологических адаптивных реакций на воздействие острой или хронической гипоксии. Данные изменения направлены на оптимизацию доставки кислорода к тканям, хотя некоторые функциональные ответы могут обусловить формирование патологических состояний.

При кратковременной адаптации к высокогорью главным путем регуляции системы доставки O<sub>2</sub> на фоне высокой потребности в нем тканей является увеличение сердечного выброса (СВ), прежде всего за счет учащенного сердцебиения и в меньшей степени — увеличения ударного объема сердца [55]. Этот факт нашел подтверждение и в исследовании с участием жителей Тибета: при проведении электрокардиографии (ЭКГ) у 139 здоровых мужчин на высоте 3 700 и 4 400 м над уровнем моря обнаружено увеличение систолической функции левого желудочка за счет повышения ударного объема и частоты сердечных сокращений [57]. В первые дни пребывания на высоте 3 200 и 3 600 м удлиняется период напряжения (асинхронного и изометрического сокращения) и заметно укорачивается период изгнания крови из левого и правого желудочков (ЛЖ и ПЖ). Хотя сократительная способность миокарда может в конце концов ухудшиться, СВ поддерживается на сравнительно высоком уровне [58]. Спустя несколько дней, проведенных на большой высоте, СВ постепенно снижается за счет уменьшения частоты сердечных сокращений и ударного объема, что, полагают, вызвано уменьшением преднагрузки объемом вследствие неадекватного венозного притока [59].

Немалый интерес представляют изменения, связанные с системным артериальным давлением (АД). Так, в систематическом обзоре 8 поперечных исследований с участием 16 913 чел. выявлена тесная прямая корреляция между высотой над уровнем

моря и распространенностью системной гипертензии среди жителей Тибета; при высоте > 3 000 м на каждые 100 м прироста заболеваемость увеличивалась на 2% [60].

Тахикардия — одна из самых ранних реакций на гипоксию, вызванная активацией симпатической нервной системы [61] и стимуляцией β-адренорецепторов. Гипоксический генез учащения сердцебиения связывают и с повышением продукции эндотелина, вызывающего вазоконстрикцию и усиливающего активность синусового узла [62]. Тахикардия обусловлена также подавлением вагусных влияний [63], состоянием аортальных [64] и синокаротидных хеморецепторов. Одновременно с тахикардией наблюдается снижение периферического сосудистого сопротивления, что, видимо, направлено на улучшение кровоснабжения тканей. Коренные горцы обычно имеют нормальную или пониженную частоту сердечных сокращений, что зависит как от адаптивного подавления симпатической нервной системы [60], так и усиления парасимпатического влияния [65].

На высотах наблюдается нарастание одного из важных показателей гемодинамики — среднесистемного давления [12, 41]. Благодаря этому улучшается кровоснабжение тканей, несмотря на небольшое преходящее ослабление сократительной способности миокарда [66]. Особый интерес представляют изменения со стороны сердечно-сосудистой системы при хронической горной болезни (ХГБ), которая также известна как болезнь Монге и развивается у 5–10% лиц, постоянно проживающих на большой высоте [67]. Это заболевание сопровождается легочной гипертензией (ЛГ), в тяжелых случаях прогрессирующей до развития легочной сердечной недостаточности (СН) и застойной СН [68].

Важнейшей адаптивной реакцией на высотную гипоксию признается кровоперераспределительная реакция или, как ее называют, централизация кровообращения, обеспечивающая увеличение притока крови к жизненно важным органам. Снижается кровоснабжение органов и тканей, менее чувствительных к дефициту O<sub>2</sub>. Такого рода адаптивная реакция особенно четко проявляется в ранней, аварийной, фазе высокогорной адаптации. Пребывание в условиях высокогорья сопровождается повышенной капилляризацией тканей и увеличением их емкости. Перестройке капиллярной системы отводят решающую роль в адекватном снабжении тканей кислородом.

Подъем на большую высоту сопровождается своеобразными изменениями в системе легочного кровообращения. Следует отметить, что еще в 1946 г. *U.S. Von Euler* и *G. Liljestrand* представили детальное описание острого гипоксического сужения легочных сосудов и повышения давления в легочных артериях (ЛА), базирующееся на экспериментальных исследованиях на кошках. Этот факт получил подтверждение в многочисленных последующих исследованиях,

не оставляющих сомнения в том, что высокогорная гипоксия вызывает артериальную гипертензию малого круга кровообращения [7, 12, 69, 70]. При гипоксической легочной вазоконстрикции суживаются прилегающие к плохо вентилируемым альвеолам прекапиллярные мышечные артерии и артериолы диаметром 30–500 мкм [71]. Этому механизму приписывают адаптивный характер. Гипоксическая легочная вазоконстрикция оптимизирует соотношение между вентиляцией и перфузией, обеспечивая лучшую оксигенацию артериальной крови посредством перераспределения кровотока из относительно плохо вентилируемых участков легких, вследствие чего уменьшается гипоксемия.

ЛГ у краткосрочно акклиматизирующихся к высоте обычно бывает умеренной и не приводит к сколько-нибудь существенным последствиям со стороны ПЖ [72, 73]. В то же время привлекают внимание результаты проведенного исследования, демонстрирующего снижение систолической функции ПЖ у шерпов при краткосрочном воздействии высокогорной гипоксии (5 050 м) даже при умеренном повышении легочного АД [74]. Однако бывают исключения, когда на высотах 5 800–6 700 м развивается выраженная ЛГ с явной правожелудочковой СН (ПЖСН) [75].

У постоянных жителей высокогорья легочное сосудистое сопротивление возрастает обычно более выражено и ведет к закономерному формированию ЛГ с последующей гипертрофией ПЖ, а иногда и ПЖСН. Однако у большинства коренных горцев развивается мягкая или умеренная ЛГ, поэтому явление ремоделирования ПЖ обычно не эволюционирует в выраженную гипертрофию и дилатацию ПЖ с развитием СН.

Чистая форма высокогорной ЛГ была названа *М.М. Миррахимовым* (1971) первично-высотной (или высокогорной) легочной артериальной гипертензией. Легочное АД повышается преимущественно за счет увеличения легочного сосудистого сопротивления, которое на высоте > 3 000 м достигает уровня, вдвое превышающего норму [6, 12, 76]. В свою очередь, оно долгое время поддерживается благодаря прекапиллярному вазоспазму. Но постепенно возрастает толщина мышечной медиальной оболочки мелких легочных артериол по отношению к их просвету [77]. В зависимости от выраженности анатомических изменений, в частности интимального фиброза, ЛГ может носить обратимый или необратимый характер. Для возврата к нормальным уровням давления необходимы месяцы или даже годы.

Формирование ЛГ и легочного сердца у коренных горцев в значительной мере определяется сроками высокогорной акклиматизации. У тибетцев, издавна проживающих в условиях высокогорья (несколько десятков поколений), давление в ЛА обычно находится в пределах равнинных норм [78]. Примерно такие же особенности проявляются у коренных горцев Гималаев, у которых, согласно данным

*M.L. Gupta* (1992), не выявляется мускуляризация артериол легких. Аналогичные проявления найдены у хорошо адаптированных к высоте яков [56, 79]. Это подтверждает предположение о том, что процесс акклиматизации к высокогорью является длительным. Селекция ЛГ может отсутствовать или оказаться минимально выраженной. Среди коренных жителей высокогорья Тянь-Шаня и Памира, относящихся к Кыргызстану, ЛГ встречается весьма часто, поскольку продолжительность их акклиматизации охватывает лишь несколько поколений.

### Гемическая система в условиях высокогорья

В условиях недостатка  $O_2$  организм человека обладает адаптивным свойством увеличивать кислородную емкость крови. На ранних этапах высокогорной адаптации происходит кровоперераспределительная реакция — отчасти вследствие включения депонированной крови в активную циркуляцию. По мере увеличения сроков пребывания на высоте включаются механизмы, обеспечивающие повышенную продукцию гемоглобина и эритроцитов крови, увеличение числа ретикулоцитов, показателя гематокрита и концентрации эритропоэтинов.

Главная роль в усилении кроветворения костным мозгом отводится эритропоэтину. Специальные исследования, выполненные с участием людей [80, 81], а также эксперименты на животных [82] показали, что переезд на высоты Тянь-Шаня, Памира и Кавказа сопровождается избыточной продукцией эритропоэтинов. В ответ на гипоксию уровень сыровоточного эритропоэтина повышается сравнительно быстро, в течение 24–48 ч, а затем в процессе акклиматизации снижается в течение 3 нед. Однако следует иметь в виду необходимость оценки уровня эритропоэтина в крови не в единице, а во всей массе циркулирующей крови. Лишь при таких расчетах можно установить истинное количество ретикулоцитов, эритропоэтинов и т. д. [31]. Эритропоэтический ответ прекращается при спуске на равнину, возвращаясь к обычным величинам. Существуют значимые индивидуальные различия в реакции со стороны эритропоэза как среди временно пребывающих на высоте людей [83], так и среди различных популяций горцев [84]. *J.A. Jefferson et al.* выявили значительную степень полицитемии у коренного населения Анд в Перу, проживающих на высоте 4 300 м [85]. У группы с самым высоким гематокритом (> 75%) обнаружена наиболее высокая концентрация эритропоэтина.

На доставку  $O_2$  кровью также влияют кислородосвязывающие свойства собственно гемоглобина. Установлено большое значение 2,3-дифосфоглицериновой кислоты в реализации отдачи  $O_2$  тканям. Последняя, как известно, при сдвигах кривой диссоциации оксигемоглобина влево ухудшается. Однако в условиях высокогорья подобных изменений не происходит, поскольку на высотах возрастает активность 2,3-дифосфоглицериновой кислоты.

Считают, что в условиях высокогорья сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина определяется не только влиянием 2,3-дифосфоглицериновой кислоты, но и снижением рН внутри эритроцитов. Полагают, что в условиях высокогорья может улучшаться оксигенация крови в легких и усиливается отдача  $O_2$  в тканях за счет активации 2,3-дифосфоглицериновой кислоты [86].

Немалый интерес вызывает также гепсидин – небольшой пептид, содержащий 25 аминокислот, который в основном продуцируется гепатоцитами, где его транскрипция чувствительна к железу и кислороду. Данный пептид является критическим кислородочувствительным регулятором системного гомеостаза железа. Гепсидин подавляет поглощение железа кишечником и высвобождение железа из внутренних запасов, способствуя деградации и интернализации его единственного известного клеточного экспортера – ферропортина, который экспрессируется на поверхности энтероцитов, гепатоцитов и макрофагов. Таким образом, при железодефицитных состояниях (например, при железодефицитной анемии) или в условиях гипоксии (например, при подъеме на большую высоту) печень вырабатывает меньше гепсидина, а усвоение железа кишечником усиливается [87]. Вполне вероятно, что уровень железа в сыворотке модулирует подавление гепсидина в условиях гипоксии, хотя данное явление недостаточно изучено экспериментально. Уровень сывороточного железа и ферритина снижен у лиц, пребывающих в условиях высокогорья в течение 10–12 дней. Однако анализ динамики показал, что резкое снижение уровня гепсидина в сыворотке на большой высоте предшествовало изменениям в сывороточном ферритине и насыщении трансферрина; предполагают, что в условиях гипоксии регуляция гепсидина, по крайней мере первоначально, не зависит от железа [88].

Таким образом, на высотах физиологические сдвиги со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой и гемической систем играют важную роль в адаптации к экстремальным условиям окружающей среды и направлены прежде всего на адекватное обеспечение организма кислородом.

### **Модифицирующее влияние высокогорного климата на течение болезней легких**

#### **Хроническая обструктивная болезнь легких и высокогорье**

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одна из главных проблем современной медицины, что связано с высокой распространенностью, частым снижением трудоспособности пациентов и существенным влиянием на смертность населения [86, 91, 92]. Сочетание климатических, социальных и культурных факторов может значительно влиять на течение этого заболевания как у коренных горцев, так и у лиц, временно пребывающих на высокогорье. Зависимость распростра-

ненности ХОБЛ от высоты над уровнем моря была изучена в исследовании PREPOCOL, которое охватило 5 539 чел. в возрасте > 40 лет, проживающих в 5 городах Колумбии. Для выявления ХОБЛ использовались спирометрия и анкетные опросники с применением разнообразных критериев, включая спирометрические, медицинские и клинические показатели. По данным спирометрии, распространенность ХОБЛ оценивалась в 8,9% с разбросом от 6,2 до 13,5% в зависимости от города. Были выявлены факторы, связанные с развитием заболевания: возраст, пол, перенесенный ранее туберкулез, курение, воздействие дыма от древесного топлива и низкий уровень образования. Интересно, что, несмотря на тенденцию к росту распространенности ХОБЛ на высокогорье, реальное воздействие высоты над уровнем моря на распространенность ХОБЛ требует дальнейшего исследования [93].

#### **Особенности течения ХОБЛ у постоянных жителей высокогорья**

Среди болезней, встречающихся у постоянных жителей высокогорья, ХОБЛ занимает особое внимание место, прежде всего в связи со значительной распространенностью. Так, *K.O. Hellriegel*, проанализировав данные историй болезни одной из больниц в высокогорном районе Перу, отметил высокую частоту бронхолегочных заболеваний, включая хронический бронхит и туберкулез [94]. Это наблюдение нашло подтверждение в последующих исследованиях, проведенных в высокогорной зоне Эквадора [95] и в Ладакхе (регион в индийских Гималаях) [96]. Аналогичная тенденция выявлена среди жителей высокогорья Тянь-Шаня (2 800–3 300 м), где распространенность ХОБЛ в 2 раза превышала таковую в низкогорье [9, 97, 98]. В относительно недавнем исследовании с использованием стандартных респираторных опросников и скрининговой спирометрии среди 2 872 горцев Тянь-Шаня (2 400–3 800 м) признаки ХОБЛ выявлены у 192 обследуемых (6,6%) против 88 из 1 488 обследованных (5,8%) у жителей низины (760 м) [99]. У мужчин проявления болезни регистрировались чаще (71,3%), чем у женщин (28,7%). Важно отметить относительно высокую частоту ХОБЛ среди горцев старше 40 лет (89,5%).

В Синьцзянском и Тибетском автономных районах Китая было проведено поперечное исследование, для которого с использованием многоступенчатой стратификации была отобрана репрезентативная популяция лиц в возрасте  $\geq 15$  лет, проживающих на высоте 2 100–4 700 м над уровнем моря. У всех участников проводили спирометрию с пре- и посттестом, а диагноз ХОБЛ устанавливался на основании критериев GOLD 2019 г. – Глобальной инициативы диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*). Общая распространенность заболевания составила 8,2% (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 7,4–8,9%), среди мужчин – 9,3% (95%-ный ДИ –

8,2–10,4%), среди женщин – 7,1% (95%-ный ДИ – 6,1–8,2%). Многовариантный логистический регрессионный анализ показал, что ХОБЛ достоверно связана с различными факторами риска [100]. Другое исследование было проведено в уезде Хуньюань (префектура Аба, провинция Сычуань, Китай), где также изучались распространенность, факторы риска и психологический статус ХОБЛ у лиц в возрасте  $\geq 40$  лет, постоянно проживающих на средней высоте 3 507 м. При показателе общей распространенности заболевания 12,16% у мужчин оно встречалось чаще (14,55%), чем у женщин (8,07%) [101]. В систематическом обзоре и метаанализе, охвативших данные до 30.04.2019, были изучены распространенность ХОБЛ на высокогорье ( $> 1\ 500$  м) и корреляции между высотой над уровнем моря и ХОБЛ. В анализ были включены 10 исследований с общим числом участников 54 578 чел. Общая распространенность ХОБЛ на высокогорье составила 10,0% (95%-ный ДИ – 0,08–0,12;  $p < 0,001$ ). Был сделан вывод о более высокой распространенности ХОБЛ на высокогорье [102].

Среди уроженцев высокогорья наблюдаются значительные показатели смертности, связанной с ХОБЛ: по некоторым сообщениям, ее уровень среди лиц, проживающих на высотах 2 200–2 400 м, в 2,5 раза превышает таковой у населения низкогогорья [98, 103]. Более того, в высокогорных условиях продолжительность жизни пациентов с ХОБЛ относительно сокращается [104].

#### **Факторы риска ХОБЛ в высокогорье**

Курение, на долю которого приходится 80–90% риска ХОБЛ, является наиболее агрессивным фактором и существенно влияет на прогрессирование болезни и показатели смертности [105]. У горцев мало распространено употребление табака, причем среди женщин оно практически не замечено [49, 98]. Привычка к курению среди мужчин была отмечена у 37,1% жителей высокогорья, у женщин этот показатель составил 0,9% [106]. По нашим наблюдениям, доля активных курильщиков среди мужчин с ХОБЛ в высокогорье (3 200–3 800 м) достигает 43,1%, а в низкогогорье (760 м) – 70,4% при индексе курения 16,2 vs 19,2 соответственно.

Вероятно, низкая распространенность табакокурения в высокогорье связана с особенностями культуры и уклада жизни. Безусловно, влияют экономические условия (низкие доходы) и малодоступность табака, особенно для кочевников. И все же нельзя недооценивать влияние курения на развитие и прогрессирование ХОБЛ у горцев, поскольку в этой когорте отмечено ухудшение легочной функции и повышение реактивности бронхов вследствие употребления табака.

В последние годы возрастающее значение в развитии ХОБЛ придает загрязнению воздуха в жилых помещениях. В этом контексте воздействие дыма в жилищах от сгорания биоорганического топлива

(кизяка) и приготовления пищи рассматривается как один из важных факторов риска ХОБЛ у горцев [49, 90, 96, 108].

*J.A. Rosati et al.* в 6 домах у жителей Ладакха (4 550 м), где в качестве топлива использовали биомассы, выявили повышенную концентрацию частиц пыли (2–7 мг/м<sup>3</sup>), эндотоксина (2,4–19 нг/м<sup>3</sup>) и угарного газа (50–120 ppm) [107]. Отсутствовала корреляция между уровнем загрязнения помещений и нарушениями функции легких, однако при исследовании индуцированной мокроты было выявлено превышение нормы нейтрофилов и макрофагов, что указывает на наличие воспалительных изменений в слизистой дыхательных путей [107]. Жители высокогорья Тянь-Шаня (3 200–3 800 м) традиционно (в 94,8% случаев) применяют биомассы (кизяк) для обогрева и приготовления пищи. Большое значение может иметь плохое функционирование приспособленных печей и недостаточное проветривание помещений. Влияние поллютантов внутри дома может усиливаться из-за одновременного использования помещения для приготовления пищи, сна и в качестве хранилища продуктов питания.

Схожее исследование проводилось в отдаленных сельских районах Кыргызской Республики, где изучались распространенность и факторы риска ХОБЛ среди жителей высокогорных (~ 2 050 м над уровнем моря) и низкогогорных (~ 750 м над уровнем моря) районов. В случайно выбранных домохозяйствах проводили спирометрию, измеряли содержание твердых частиц с диаметром  $< 2,5$  мкм (PM<sub>2,5</sub>) в воздухе. Другие факторы риска ХОБЛ выявляли посредством анкетирования. Распространенность заболевания оказалась существенно больше среди жителей высокогорья (36,7%) по сравнению с населением низкогогорья (10,4%). Средний уровень PM<sub>2,5</sub> также был выше в высокогорье (290,0 мкг/м<sup>3</sup>), чем в низкогогорье (72,0 мкг/м<sup>3</sup>). Среди факторов, способствующих более высокой распространенности ХОБЛ среди горцев, выделялись высокий уровень PM<sub>2,5</sub>, проживание в высокогорье, курение и возраст [109].

Исследование в Синьцзянском и Тибетском автономных районах позволило определить такие факторы риска ХОБЛ на высокогорье, как курение, использование биотоплива и угля для приготовления пищи и отопления, вследствие чего загрязнялся воздух внутри жилища. Кроме того, в регионе была высокой заболеваемость туберкулезом – наличие этого заболевания в анамнезе также связано с повышенным риском ХОБЛ. Важно отметить, что в районе исследования распространенность ХОБЛ была выше среди ханьцев по сравнению с тибетцами. Пожилой возраст также был определен как важный фактор риска ХОБЛ в высокогорной местности. [110]

Для высокогорья характерны сниженные температура воздуха и влажность, а также гипобарические гипоксические условия, что приводит к физиологической адаптации как объемов легких, так и диффузионной способности легких по монооксиду угле-

рода ( $DL_{CO}$ ). На высоте  $\sim 4\ 000$  м  $P_aO_2$  может быть значительно ниже по сравнению с уровнем моря, что потенциально влияет на здоровье органов дыхания и распространенность ХОБЛ [110]. Длительный холодный период – характерная климатическая особенность высокогорья (среднегодовая температура составляет от  $-1,3$  до  $-3,7$  °С, порой достигая от  $-30$  до  $-40$  °С). При острой хронической подверженности низкой температуре воздуха могут развиваться бронхоконстрикция, гиперкриния, снижаться активность мукоцилиарного транспорта и газообменная функция легких, что, в свою очередь, влияет на развитие и более тяжелое течение острых и хронических болезней легких, в т. ч. ХОБЛ [111–113]. *M.E. Arnup et al.* наблюдали снижение  $ОФВ_1$  на 20% в пробе с гипервентиляцией холодным воздухом у 6 пациентов с ХОБЛ [114]. Несомненно, подобный ответ связан с влиянием холодного фактора на реактивность бронхиального дерева. Имеются сообщения о синергичных отрицательных эффектах холода на легочное кровообращение при ХОБЛ [115]. По данным *Zh. Lin et al.*, низкая температура, по сравнению с референтной ( $16$  °С), приводит к кумулятивному снижению утренней пиковой скорости выдоха (ПСВ) на  $32,20$  л/мин и вечерней – на  $21,15$  л/мин в течение 2 нед. [116].

Физиологически активным компонентом горного климата является сухость атмосферного воздуха, которая влечет за собой увеличение потери влаги с поверхности слизистой дыхательных путей. Наблюдающаяся при этом дегидратация слизистого слоя, покрывающего реснички, повышает вязкость секрета и снижает активность мерцательного эпителия, что также может влиять на развитие и возможное течение ХОБЛ [117] и ее осложнений.

Что касается высокогорной гипоксии, она рассматривается как один из ведущих факторов, оказывающих значительное влияние на развитие и течение ХОБЛ [10, 117] и ее осложнений.

В качестве возможных причин, приводящих к возникновению ХОБЛ у горцев, равно как и у жителей низин, можно рассматривать детерминированный генетически дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина, респираторные инфекции, бронхиальную гиперреактивность, особенности питания.

Несмотря на очевидность своеобразных горных факторов риска, установить их истинное значение в развитии и прогрессировании ХОБЛ сложно, так как трудно отделить их действие от множества других факторов окружающей среды, влияющих на организм человека. Было бы справедливо указать на их возможные перекрестные отрицательные эффекты.

#### **Особенности клинических проявлений хронической обструктивной болезни легких у горцев**

Клинические проявления ХОБЛ в горных условиях будут иметь определенные особенности. Это связано с физиологией и эффектами климатических факторов. Показано, что у горцев ХОБЛ ха-

рактеризуется слабо выраженным продуктивным кашлевым синдромом ( $65$  vs  $17,2\%$  в низкогорье), относительной скудностью выделяемой мокроты, имеющей преимущественно слизистый характер. У таких больных отмечаются одышка и диффузный цианоз. Наблюдаются частые обострения ( $43,1$  vs  $24,7\%$  в низкогорье), вызванные, как правило, респираторными инфекциями [91]. С целью получения более полной информации об особенностях клинических и функциональных проявлений ХОБЛ у горцев нами было обследовано 46 больных мужчин с ХОБЛ (средний возраст –  $56,2 \pm 5,6$  года), постоянно проживающих в высокогорье ( $2\ 400$ – $3\ 800$  м). Для сравнения в контрольную группу включили 34 больных мужчин с ХОБЛ (средний возраст  $50,6 \pm 6,8$  года), постоянно проживающих в условиях низкогорья ( $760$  м) (табл. 2). Сравнимые больные были рандомизированы в группы, сопоставимые по полу, возрасту, показателям спирометрии и индексу массы тела. Результаты исследования (табл. 2) показали, что одышка была более выражена у горцев. Так, при количественной оценке степени выраженности одышки по шкале MRC Британского медицинского совета (*Medical Research Council Dyspnea*) ее значения оказались выше у жителей высокогорья и составили  $3,6 \pm 0,3$  vs  $2,4 \pm 0,2$  балла у населения низкогорья. Исследование с использованием специфического респираторного вопросника госпиталя Святого Георгия выявило существенное ухудшение качества жизни у горцев с ХОБЛ. Среднее значение суммарного балла по шкале данного респираторного вопросника достигло  $72,6 \pm 3,8$  vs  $57,8 \pm 3,8$  у жителей низкогорья. Определено снижение толерантности к физическим нагрузкам: в 6-минутном шаговом тесте уроженцы высокогорья прошли значительно меньшее среднее расстояние ( $148,2 \pm 30,5$  м), чем участники из низкогорья ( $370,7 \pm 37,6$  м). Такие показатели были обусловлены как более тяжелым течением патологического процесса, так и низкой концентрацией  $O_2$  во вдыхаемом воздухе.

Клинические проявления ХОБЛ изучали у жителей высокогорья ( $\geq 3\ 000$  м над уровнем моря)

**Таблица 2.** Клинические показатели хронической обструктивной болезни легких у жителей высокогорья и низкогорья

Показатель	Жители высокогорья (2 400–3 000 м)	Жители низкогорья (760 м)
Одышка по шкале MRC, баллы	$3,4 \pm 0,3^*$	$2,4 \pm 0,5$
Качество жизни по Респираторному вопроснику госпиталя Святого Георгия, баллы	$72,6 \pm 6,3^*$	$57,8 \pm 5,8$
Расстояние в 6-минутном шаговом тесте, м	$148,2 \pm 30,5^{**}$	$370,7 \pm 37,6$
$ОФВ_1$ , л	$1,68 \pm 0,6$	$1,7 \pm 0,4$

Примечание: \* –  $p < 0,01$ ; \*\* –  $p < 0,001$ .



в Тибете. Результаты показали тяжелое бремя респираторных симптомов, причем у значительной части обследованных оценка по тесту САТ (*COPD Assessment Test*) составила  $\geq 10$  баллов, что свидетельствует о выраженности респираторных симптомов. Наиболее часто пациенты сообщили об одышке или о затрудненном дыхании, что свидетельствует о значительном вкладе этих проявлений в общее бремя респираторных симптомов в данной популяции [118]. В другой работе, также проведенной в Тибете, исследовались различные аспекты диагностики и распространенность обструкции дыхательных путей среди постоянного населения районов, расположенных на высоте 3 000–4 700 м над уровнем моря ( $n = 3\,702$ ; возраст  $\geq 15$  лет). Для этого использовали 2 параметра: установленное отношение  $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} < 0,7$  и определение по нижней границе нормы (НГН)  $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$ , согласно референсным данным *Global Lung Initiative 2012 (GLI)*. У 11,4% участников была выявлена обструкция, согласно НГН по GLI, в то время как у 7,7% – обструкция по фиксированному значению  $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$ . Примечательно, что определение обструкции на основании НГН позволило выявить более молодых индивидов с более выраженными клиническими проявлениями обструкции и дисфункции мелких дыхательных путей. Также стоит отметить, что для участников группы с положительными результатами по НГН, показывающими обструкцию воздушных путей, были характерны молодой возраст, преобладание женского пола, более высокая частота воздействия домашнего загрязнения воздуха и  $\geq 10$  баллов по САТ, в сравнении с участниками группы с отрицательными результатами по НГН (без обструкции по обоим критериям). В этой когорте также был снижен  $\text{ОФВ}_1$  и повышена частота дисфункции мелких дыхательных путей в сопоставлении с остальными участниками. Таки образом, использование НГН вместо фиксированного соотношения позволило выявить жителей высокогорья с более выраженными клиническими проявлениями ХОБЛ и дисфункцией мелких дыхательных путей. Это подчеркивает значимость использования специфических диагностических критериев для выявления и лечения ХОБЛ среди высокогорных популяций [119].

#### Механизмы, влияющие на течение ХОБЛ в условиях высокогорья

Изменения функции внешнего дыхания у горцев с ХОБЛ характеризовались большей выраженностью гипервентиляции (по сравнению как с больными, так и здоровыми жителями предгорья), увеличением отношения  $\text{ООЛ}/\text{ОЕЛ}$  [120]. Известно, что необратимое или частично обратимое хроническое ограничение воздушного потока является основным патофизиологическим критерием при ХОБЛ. В проведенном нами исследовании умеренные нарушения бронхиальной проходимости, соответствующие 2-й стадии ХОБЛ, выявлены в равной степени

у жителей высокогорья и низкогорья (табл. 3). Однако у первых зарегистрированы более значимые нарушения функции легких по кривой «поток–объем», выявлена тенденция к снижению бронхиальной проходимости на уровне бронхов мелкого калибра, что согласуется с данными других авторов [86, 89]. Вероятно, это связано с эластическими свойствами легких, а возможно, и явлениями воспаления на уровне малых дыхательных путей.

Следует обратить внимание на более низкие значения  $\text{SpO}_2$  ( $85,7 \pm 0,8\%$ ) на фоне сравнимых показателей  $\text{ОФВ}_1$  среди больных ХОБЛ в высокогорье, по сравнению с когортой проживающих в низкогорье (табл. 3). Такое различие, несомненно, вызвано высотным гипоксическим фактором и активным нарастанием гипоксемии при нагрузке у горцев, страдающих ХОБЛ.

У постоянных жителей высокогорья при ХОБЛ относительно раньше появляется артериальная гипоксемия, оказывающая влияние на дальнейшее течение болезни и развитие осложнений и приводящая к развитию высотной гипоксической легочной вазоконстрикции. Действуя на легкие в целом, она становится значимым негативным фактором, влияющим на дальнейшее возрастание легочного сосудистого сопротивления, связанного с заболеванием. Поэтому у горцев может быстрее развиваться ХОБЛ и особенно вторичная ЛГ с формированием гипертрофии и дилатации ПЖ. Важно отметить, что уже при умеренной ХОБЛ у горцев (2 400–2 700 м) можно обнаружить сравнительно тяжелую ЛГ в сочетании с явной гипертрофией и дилатацией ПЖ, по сравнению с жителями низкогорья с аналогичной по тяжести ХОБЛ [121]. Признается, что ЛГ вследствие ХОБЛ является четким и независимым пре-

**Таблица 3.** Показатели функции внешнего дыхания у жителей высокогорья и низкогорья с хронической обструктивной болезнью легких 2-й стадии

Показатель	Жители высокогорья (3 200–3 800 м)	Жители низкогорья (760 м)
Возраст, годы	60,2 ± 2,4	57 ± 3,2
ЖЕЛ, % <sub>допж.</sub>	89,5 ± 4,3	80,3 ± 2,6
$\text{ОФВ}_1$ , % <sub>допж.</sub>	73,4 ± 2,7	68,2 ± 2,8
$\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$	60,4 ± 3,2	64,3 ± 3,5
$\text{МОС}_{25}$ , % <sub>допж.</sub>	49,9 ± 4	50,4 ± 4,6
$\text{МОС}_{50}$ , % <sub>допж.</sub>	36,2 ± 3,2*	42,5 ± 3,3
$\text{МОС}_{75}$ , % <sub>допж.</sub>	28,3 ± 13,3**	49,8 ± 2,9
$\text{SpO}_2$ , %	85,7 ± 0,8*	91,00 ± 0,65

Примечание:  $\text{ОФВ}_1$  – объем форсированного выдоха за 1-ю с; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких;  $\text{МОС}_{25}$ ,  $\text{МОС}_{50}$ ,  $\text{МОС}_{75}$  – максимальная объемная скорость при выдохе 25, 50 и 75% ФЖЕЛ соответственно;  $\text{SpO}_2$  – насыщение гемоглобина крови кислородом; \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$ .

диктором смертности горцев [89]. Также показано, что в условиях высокогорья хроническое легочное сердце развивается в среднем на 5 лет раньше, нежели в низкогорье [104].

*C. Aguirre-Franco et al.* оценили распространенность и тяжесть ЛГ у 176 больных ХОБЛ с ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ посттеста < 0,7, проживавших на высоте 2 640 м над уровнем моря. Использовались различные методы, в т. ч. трансторакальная эхокардиография, спирометрия, определение DL<sub>CO</sub> и газов артериальной крови. Общая распространенность ЛГ у пациентов с ХОБЛ в условиях высокогорья составила 56,3%. Вероятность наличия ЛГ возрастала с тяжестью обструкции, при этом показатели распространенности были следующими: при легкой ХОБЛ – 31,6%, при умеренной – 54,9%, при тяжелой – 59,6%, при очень тяжелой – 77,8%. Распространенность тяжелой ЛГ составила 7,3%, а непропорциональной ЛГ – 3,4% (последнюю определяли по постоянно-положительному давлению в дыхательных путях > 60 мм рт. ст. с незначительным ограничением скорости воздушного потока) [122].

В рамках другого исследования были рассмотрены клинические характеристики и предикторы ЛГ у пациентов с ХОБЛ, проживающих на разных высотах. Сравнивали 2 популяции – низкогорья (600 м) и высокогорья (2 200 м). Выявлены существенные различия в клинических характеристиках пациентов с ХОБЛ, страдающих ЛГ, между этими 2 высотами. Распространенность ЛГ была выше среди пациентов, проживающих на высокогорье, в сравнении с участниками из низкогорья. Это позволяет утверждать, что высота проживания является значимым фактором, влияющим на риск развития и тяжесть ЛГ у пациентов с ХОБЛ. Жизнь на высокогорье, очевидно, представляет собой значительный риск для возникновения и усиления ЛГ у пациентов с ХОБЛ. Низкий уровень O<sub>2</sub> на больших высотах способствует гипоксии, что ведет к повышенному давлению в легочных сосудах, и это, в свою очередь, может ухудшить прогноз для пациентов с ХОБЛ, возможно обуславливая более неблагоприятный исход [123]. У постоянно проживающих в высокогорье гемодинамические изменения в системе легочного кровообращения вследствие сочетанного и синергического эффекта обструктивных вентиляционных нарушений, равно как гипобарической гипоксии, выступают на первый план и, соответственно, существенным образом негативно влияют на течение ХОБЛ.

Согласно современной концепции, в основе развития ХОБЛ лежит воспалительный процесс, в котором принимают участие нейтрофилы и альвеолярные макрофаги [90]. В этом аспекте эндоскопические исследования, выполненные нами у больных ХОБЛ в высокогорье, выявили преобладание атрофических изменений со стороны слизистой бронхиального дерева, проявлявшихся истончением эпителия и инъецированностью сосудистого русла. При анализе цитогаммы жидкости бронхоальвеолярного лаважа

(БАЛ) обнаружено заметное увеличение количества нейтрофилов при ХОБЛ у горцев. Видимо, заболевание у горцев ХОБЛ сопровождается более выраженными воспалительными изменениями слизистой дыхательных путей. Подтверждением может служить высокая фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO):  $30,8 \pm 0,7$  vs  $12,7 \pm 6,7$  ppb жителей низкогорья. Показатель FeNO у здоровых лиц в предгорье находился в пределах  $8,7 \pm 0,73$  ppb. Одновременно жидкость БАЛ у горцев при ХОБЛ характеризовалась существенным снижением поверхностной активности сурфактанта.

Гистологические изменения биопсийного материала при ХОБЛ характеризовались общей дискомпозицией бронхиального эпителия, выраженной гиперплазией бокаловидных клеток с избыточным накоплением в них слизи, альтерацией ресничек или местами полным их отсутствием. В отдельных случаях наблюдалась дезинтеграция дистрофически и некротически измененных клеток эпителиального пласта с образованием эрозии и утолщением базальной мембраны. Посредством электронной микроскопии установлены нарушение регулярности и цилиогенеза ресничек, деструкция митохондрий. Наряду с дистрофическими изменениями отмечались и компенсаторно-приспособительные процессы, проявлявшиеся увеличением объема и количества митохондрий, рибосом и структур эндоплазматического ретикулула.

Морфологические изменения, выявленные у горцев с ХОБЛ, согласуются с данными опубликованных исследований, проведенных среди жителей равнин, однако имеют более выраженный и специфичный характер.

#### **Подходы к лечению ХОБЛ в условиях высокогорья**

Основными задачами лечения ХОБЛ являются: снижение темпов прогрессирования болезни, сопровождающейся нарастанием бронхиальной обструкции и ДН; ранняя коррекция ЛГ; уменьшение частоты и продолжительности обострений болезни; улучшение толерантности к физическим нагрузкам и качества жизни. В полной мере это относится и горцам с ХОБЛ. В ходе исследования, проведенного среди жителей Тибета, отмечается, что несмотря на значительное бремя, лишь ограниченное количество пациентов с ХОБЛ, проживающих на высокогорье, могли поддерживать регулярную фармакологическую терапию. Уровень информированности о диагнозе оказался низким, а доступ к медицинскому обслуживанию и лекарственным препаратам в этих регионах был ограничен. Исследование также акцентировало внимание на важности адекватной фармакологической терапии для жителей высокогорных районов, страдающих ХОБЛ. В большинстве случаев применялись ингаляционные кортикостероиды (иГКС) и длительнодействующие  $\beta_2$ -агонисты (ДДБА), но эта стратегия подходила не всем пациентам, в зависимости от уровня эозинофилов в крови

и наличия признаков перенесенного туберкулеза. Для контроля респираторных симптомов и обострений предпочтительнее использовать другие лекарственные средства, например длительнодействующие М-холинолитики изолированно или в сочетании с ДДБА. Это исследование подчеркивает важность оптимальной фармакотерапии для жителей высокогорья, страдающих ХОБЛ, и указывает на необходимость индивидуального подхода к выбору лечения в зависимости от клинических характеристик каждого пациента [1, 124].

Наиболее значимым, но в то же время трудным мероприятием у горцев, равно как и в равнинных условиях, признается борьба с факторами риска ХОБЛ, особенно с табакокурением. Такое положение объясняется низкой осведомленностью населения о болезни и социально-экономическими условиями жизни жителей отдаленных и труднодоступных горных регионов. В медикаментозной терапии ХОБЛ ведущее значение придается бронходилататорам и средствам постоянной и базисной терапии, направленной на улучшение бронхиальной проходимости и замедление прогрессирования болезни. Рекомендовано преимущественно ингаляционное введение лекарственных средств.

Не вызывает сомнения результативность длительной терапии низкими и средними дозами пролонгированных метилксантинов (из расчета 5–10 мг на кг массы тела) у горцев с ХОБЛ [125]. В наших исследованиях не обнаружены существенные различия в эффектах между пролонгированным теофиллином, ипратропия бромидом, а также салметеролом у уроженцев высокогорья с ХОБЛ. Из бронхолитиков для лечения ХОБЛ у жителей высокогорья чаще применялись метилксантины короткого действия (38%), значительно реже – холинолитики (1,6%) и практически не использовались ДДБА. Аналогичная тенденция отмечена и у больных ХОБЛ, живущих в низкогорье. Правда, несколько лучше обстояло дело с применением холинолитиков (14,1%) и ДДБА (6,7%). Крайне редкое использование ипратропия бромида и салметерола, как показывают наши наблюдения, связано с недостаточными знаниями и низкими доходами обследованных пациентов с ХОБЛ. Таким образом, при выборе бронхолитических препаратов для длительной терапии ХОБЛ одним из основных критериев служит их доступность. Медикаментозная терапия также должна включать антиоксидантные средства. По показаниям следует применять муколитики, антибактериальные препараты и при необходимости ГКС. Последние предотвращают воспаление дыхательных путей и бронхиальную обструкцию при ХОБЛ, особенно во время обострения, и являются мощным средством для профилактики и лечения острой горной болезни [126].

Назначение  $O_2$  (оксигенотерапия) – один из наиболее важных компонентов терапии ХОБЛ у горцев. Длительная (> 15 ч в сутки) и малопоточная (~ 2 л/мин) оксигенотерапия показана пациентам,

страдающим ХОБЛ с хронической гипоксемией тяжелой степени ( $P_aO_2$  в покое < 55 мм рт. ст., или  $SpO_2$  < 88%). Признается оптимальным поддержание  $P_aO_2$  на уровне 60 мм рт. ст., а  $SpO_2$  – > 90%. У многих больных с ХОБЛ давление в ЛА умеренно повышено и может подниматься и далее из-за гипоксической легочной вазоконстрикции и повышенного СВ на высоте, способных ограничивать толерантность к физической работоспособности. В этом случае применение фосфодиэстеразы-5 (силденафила) улучшает легочную гемодинамику в покое и при физической нагрузке [126].

Успешное лечение пациентов с ХОБЛ в высокогорье достигается при умелом сочетании различных подходов к терапии. В тех случаях, когда комплексная терапия не позволяет достичь ожидаемых результатов, целесообразно перевезти пациента в стационар, расположенный в низкогорье или предгорье. Благодаря этому нередко заметно улучшается течение болезни, повышается эффективность применяемых лекарственных средств.

## Болезни легких, возникающие при восхождении на большие высоты

### Высокогорный острый отек легких

Высокогорный острый отек легких (ВООЛ) обычно сочетается с тяжелой формой острой горной болезни и представляет одно из тяжелейших и опасных для жизни патологических состояний, развивающееся как у временных, так и у постоянных жителей высокогорья (если последние сравнительно быстро поднимаются на еще большую высоту или вновь возвращаются на ту же высоту после проживания на равнине или предгорье). Первое описание ВООЛ принадлежит перуанскому исследователю *A. Hurtado* (1937). Он диагностировал ВООЛ у индейца в Перу, заболевшего вслед за возвращением из Лимы в Касапалька (4 155 м). В русскоязычных публикациях о ВООЛ впервые сообщили *М.М. Миррахимов и др.* (1965). На высоте 3 200 м у 3 из 10 молодых людей внезапно появились общее недомогание, одышка, кашель. К вечеру их состояние стало ухудшаться, наблюдались клочочущее дыхание, кашель с пенисто-кровоянистой мокротой, усилилась одышка (частота дыхания достигла 50–60 мин<sup>-1</sup>), присоединился диффузный цианоз. В легких с обеих сторон прослушивались влажные разнокалиберные хрипы. Больных экстренно спустили в больницу, расположенную на высоте 2 200 м, применяли мочегонные препараты, ингаляции  $O_2$  (40%). Уже к утру следующего дня все трое чувствовали себя хорошо: исчезли кашель, одышка и хрипы в легких, резко уменьшился цианоз.

Минимальная высота, на которой регистрируются случаи ВООЛ, составляет 2 500 м. На высотах > 3 000–3 500 м его частота колеблется в пределах 0,2–2% общего числа восхождений. На развитие ВООЛ существенно влияют скорость подъема, физическая нагрузка, холод и индивидуальная чувстви-

тельность организма. Механизм развития ВООЛ сложен и зависит от интенсивности воздействия горноклиматических условий, главным образом от гипоксии и индивидуальных свойств адаптирующегося организма. ВООЛ относят к некардиогенной форме отека легких, поскольку давление заклинивания в ЛА не превышает 18 мм рт. ст. В основе его развития лежат изменения в системе легочного кровообращения: повышение микроваскулярного давления или микрососудистой проницаемости легочного капиллярного русла либо их сочетание [7, 8, 76, 127, 128].

Наиболее изученным и не вызывающим сомнений признан факт весьма резкого повышения легочного АД при ВООЛ. Тонус легочных сосудов очень чувствителен к напряжению  $O_2$ . У лиц, предрасположенных к ВООЛ, наблюдалась типичная высокая вазоконстрикторная реакция, связанная с эффектом гипоксии, на больших высотах [7, 127, 129]. Повышенный риск развития ВООЛ связан также с пониженным вентиляционным ответом периферической артериальной гломусной системы на гипоксию [130] и уменьшением легочных объемов [131] вследствие увеличения альвеолярной гипоксии и содействия повышению легочного АД. Подтверждением роли гиповентиляции в патофизиологии ВООЛ может служить частота случаев отека легких во время сна и при приеме снотворных препаратов.

Большое значение в развитии ВООЛ имеет увеличение центрального (легочного) объема крови, что является результатом не только кровоперераспределительной реакции организма, возрастания общей массы циркулирующей крови, но и изменений водно-электролитного обмена. *Jaeger et al.* (1979), исследовав 25 солдат на высокогорье (3 700–4 300 м) во время 72-часовых учений, отметили стремительное уменьшение трансторакального импеданса и ЖЕЛ, что свидетельствует о резком увеличении объема торакальной внутрисосудистой жидкости по прибытии в условия высокогорья.

В индуцируемой гипоксией легочной вазоконстрикции и возникновении ВООЛ немаловажная роль отводится активности симпатической нервной системы [132], о чем свидетельствует повышение уровней норэпинефрина в сыворотке крови и моче, обнаруженное перед [133] и в течение [134] развития отека. Повышение уровня норадреналина было отмечено и нашими сотрудниками, разработавшими у животных экспериментальную модель ВООЛ [135]. Кроме того, подтверждены влияние на пропотевание жидкой части крови в легочную ткань увеличенной емкости легочных сосудов и повышение в них гидростатического давления. Резко возрастает и проницаемость легочных сосудов.

О роли повышения легочного АД в механизме развития высотного отека легких могут свидетельствовать и полученные нами результаты [136]. Установлена большая частота гипертрофии ПЖ у детей 10–15 лет по сравнению со взрослыми, постоянно проживающими на высоте 3 600 м. Это может отча-

сти объяснить подверженность детей ВООЛ. Нельзя исключить влияние возрастного повышения проницаемости легочных капилляров и объема крови, дислоцированной в капиллярном ложе, на неодинаковую частоту ВООЛ у детей и взрослых.

Высказывается предположение, что ВООЛ вызывается неравномерным сужением легочных сосудов в ответ на гипоксию, приводя к формированию зон гиперперфузии [137, 138]. Наблюдающаяся в такой ситуации утечка жидкой части крови в периваскулярное пространство при избыточной перфузии может быть вызвана высоким давлением в ЛА и неспособностью отдельных сосудистых зон удерживать гипоксическую прекапиллярную вазоконстрикцию. Это обуславливает феномен избыточного поступления крови в капиллярное русло, ведущий к повышению в них давления с выпотеванием жидкой части (а порой и самой крови) в альвеолы. Растяжение эндотелиальной выстилки небольших артериол и капилляров, сопровождающееся даже микроразрывами плотных соединений между эндотелиальными клетками, способствует возникновению синдрома отека легких. Описываемое явление рассматривается как стрессовая недостаточность легочных капилляров [139]. Повышение проницаемости аэрогематического барьера может быть связано не только с расширением межэндотелиальных контактов, но и с увеличением микропиноцитозных везикул. Одновременно растяжение эндотелиальных клеток легочных сосудов способствует высвобождению биологически активных веществ (т. н. кининов), что может носить генетически детерминированный характер. Один из представителей продукции эндотелиоцитов — эндотелин, концентрация которого в плазме возрастает на высоте, — вызывает вазоконстрикцию и повышает проницаемость микрососудов легких, оказывая влияние на развитие ВООЛ [140].

Напротив, приводятся косвенные доказательства того, что у лиц, предрасположенных к ВООЛ, снижается синтез эндотелиальными клетками такого вазодилатора, как NO. У них выявлено низкое значение FeNO в условиях острого и хронического гипоксического воздействия. Определенное значение имеет обнаруженное в условиях высокогорья уменьшение содержания нитратов и нитритов в бронхоальвеолярных смывах [128, 132, 141]. В ряде исследований показано, что уменьшение синтеза NO не определяет полностью чрезмерную реакцию легочных сосудов у лиц, склонных к ВООЛ. Представляется интересной концепция, рассматривающая роль простагландинов как факторов, содействующих повышению легочного АД и развитию ВООЛ.

В последние годы в патофизиологии ВООЛ привлекает внимание способность легких реабсорбировать жидкость из альвеолярного пространства посредством активного транспорта через эпителиальные клетки 1-го и 2-го типов. Прежде всего, это касается работы ионного насоса, называемого натриевым насосом. Он поддерживает нормальный

уровень воды, а также ионов натрия и калия внутри каждой клетки, обеспечивая тем самым баланс легочной жидкости. В ряде экспериментальных работ показано, что гипоксия снижает трансэпителиальный перенос натрия в альвеолы, вследствие чего естественным образом снижается абсорбция жидкости и формируется предрасположенность к ВООЛ [142, 143]. Трансэпителиальный перенос натрия можно увеличить с помощью стимуляции  $\beta_2$ -адренорецепторов. Действительно, продемонстрировано протективное действие ДДБА (салметерола) на развитие ВООЛ [143]. *Sartori et al.* (2002) обнаружили более низкий трансэпителиальный потенциал слизистой носа при нормальном насыщении воздуха кислородом у людей, склонных к ВООЛ. Полагают, что приведенные выше изменения не могут быть сопоставимы с активностью эпителиального натриевого канала [145]. Поэтому значимость снижения потенциалов слизистой носа у предрасположенных к ВООЛ лиц пока остается неясной.

Важным механизмом развития ВООЛ считается также тромбообразование в системе ЛА из-за склонности тромбоцитов к агрегации и образованию микротромбов. Последние были обнаружены в легких при аутопсии 22 умерших от высотной болезни людей [146]. Предрасполагать или содействовать развитию ВООЛ могут в некоторой мере воспалительные изменения. Данную концепцию подтверждает повышенное накопление жидкости в легочной ткани при гипоксическом воздействии после введения животным эндотоксина или вируса [147]. Выявлена связь между перенесенными острыми респираторными инфекциями и ВООЛ у детей [148]. В то же время анализ жидкости БАЛ, взятой у выживших после ВООЛ, показал высокое содержание протеинов, низкий уровень цитокинов и нейтрофилов [128, 149]. Результаты исследований демонстрируют, что при ВООЛ воспалительный процесс присоединяется позже, не являясь непосредственной причиной его развития.

Обобщая накопленные данные по ВООЛ, необходимо подчеркнуть сложность механизмов его развития. Ясно, что главными триггерами являются индивидуальные особенности адаптирующихся и высотная гипоксия, приводящая к изменениям в микроциркуляторном русле легких.

#### Генетические аспекты

В настоящее время признается, что ВООЛ развивается у значительной части лиц, подвергающихся острой гипоксии. В то же время у некоторой части людей ВООЛ не развивается. Особенности ответа легочного сосудистого русла на острую гипоксию имеют вполне понятные объяснения, но остаются до конца не изученные вопросы генетических аспектов развития ВООЛ, так как некоторые люди более восприимчивы к воздействию больших высот, чем другие. Поступает все больше научных данных и описаний клинических случаев, где множественные гены

могут способствовать возникновению ВООЛ, что делает ВООЛ еще более непредсказуемым. На данном этапе проведенные исследования показали гены, связанные с развитием ВООЛ, и они включают в себя гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, системы NO, тирозингидроксилазы, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и белков легочного сурфактанта. Ассоциация полиморфизмов этих генов говорит о предрасположенности определенных людей к развитию ВООЛ, и их определение поможет выявлять людей с повышенным риском развития ВООЛ. Новые технологические подходы, в том числе секвенирование генома, используются для идентификации и выявления новых генов, предрасполагающих к развитию ВООЛ [150, 151].

В недавно опубликованной работе было описано, что теломерная система, жизненно важная для целостности хромосом и жизнеспособности клеток, подвержена окислительным повреждениям, способствующим тяжести высотных заболеваний, таких как высокогорный отек легких (ВООЛ). Однако в то же время предполагается, что он обеспечивает поддержание физической работоспособности. В данном исследовании методом «случай—контроль», включающем 210 путешественников без ВООЛ, 183 пациента с ВООЛ и 200 здоровых коренных жителей высокогорья, проживающих на высоте ~3 500 м, изучались длина теломер, активность теломеразы и биомаркеры окислительного стресса. С помощью SNP-генотипирования проведен скрининг 65 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в 11 генах, поддерживающих теломеру. Значимость достигалась при  $p \leq 0,05$  после поправки на сопутствующие факторы и коррекции множественных сравнений. У пациентов с ВООЛ наблюдались укорочение длины теломер, снижение активности теломеразы и усиление окислительного стресса; напротив, у здоровых уроженцев высокогорья по сравнению с пациентами с ВООЛ наблюдались увеличение длины теломер и повышение активности теломеразы. [152]

#### Клинические проявления

Клиническая картина ВООЛ описана достаточно подробно [76, 153]. Болезнь часто поражает молодых физически развитых мужчин и женщин. ВООЛ начинается постепенно в первые 2–4 дня высокогорной адаптации, наиболее часто возникает на 2-ю ночь, проявляясь ухудшением общего самочувствия, общей слабостью, дискомфортом в груди, на фоне которых постепенно нарастает одышка. С самого начала болезни присоединяется сухой кашель, который, усиливаясь, становится влажным. Первоначально мокрота вязкая, слизистая, но по мере прогрессирования заболевания приобретает розовый пенистый характер; резко возрастает ее количество. Одновременно с одышкой, порой клокочущим дыханием, кровохарканьем больные жалуются на сердцебиение, боли за грудиной, головную боль. Иногда наблюдаются расстройства со стороны ЖКТ в виде тошноты

и рвоты. Отдельные больные отмечают мышечные и суставные боли, жажду. Температура тела может подниматься до  $\geq 38^\circ\text{C}$ .

Объективно определяется выраженный диффузный цианоз на фоне бледности кожных покровов и их похолодания. Дыхание частое, поверхностное, в тяжелых случаях напоминает «дыхание загнанной собаки». Обращает на себя внимание участие вспомогательных мышц в акте дыхания. Над легкими определяется притупленно-тимпанический перкуторный звук, особенно в нижних отделах, где также выслушиваются влажные мелко- и среднепузырчатые хрипы. Количество их быстро нарастает, распространяясь на всю поверхность грудной клетки. Однако локализация хрипов может быть асимметричной. В крайне тяжелых случаях выявляются крупнопузырчатые хрипы над легкими.

На фоне тахикардии наблюдается глухость сердечных тонов. Как правило, выслушиваются акцент и расщепление 2-го тона над ЛА. Нередко регистрируется систолический ритм галопа, связанный, очевидно, с острой перегрузкой ПЖ. Иногда определяется систолический клик над ЛА. Наблюдается учащение мочеиспускания на фоне уменьшения объема выделяемой мочи. Усиление диуреза на высокогорье является благоприятным признаком. ВООЛ обычно прогрессирует, и если он длится  $\geq 3$ –4 дней, то появляются признаки недостаточности ПЖ, перегрузка которого подтверждается при ЭКГ.

В диагностике ВООЛ большое значение имеет рентгенологическое исследование: как правило, в легких находят очаговые расплывчатые тени, которые порой сливаются между собой. Они локализируются преимущественно в нижних отделах, нередко — в области корней легких. Давление в ЛА высокое, но давление заклинивания ЛА обычно нормальное и не превышает 18 мм рт. ст. Лабораторные исследования не имеют существенного диагностического значения.

Описано позникновение ВООЛ на высоте  $< 3\,000$  м над уровнем моря с сопутствующей острой риновирусной инфекцией, ускорившей течение отека и осложнившей диагностику [154, 155]. Известен клинический случай ВООЛ у ранее здорового пациента, который путешествовал из Коннектикута, США (средняя высота над уровнем моря — 152 м), в Боготу, Колумбия (средняя высота над уровнем моря — 2 640 м) [156]. Синдром воспалительной реакции и выявление при компьютерной томографии (КТ) центрилобулярных микроузелков, организованных по типу «дерева в почках», позволяли заподозрить инфекционную этиологию с воспалительным поражением мелких дыхательных путей. Предполагаемым диагнозом был микоз легких из-за контакта с почвой в районе, эпидемиологически связанном с *Aspergillus spp.* Кроме того, рассматривалась пневмония, обусловленная вирусом SARS-CoV-2, поскольку случай пришелся на период пандемии COVID-19. Результаты фибробронхоскопии и БАЛ были не-

убедительны, однако свидетельствовали о воспалительном процессе, а все микробиологические исследования были отрицательными, за исключением риновирусной и энтеровирусной инфекции, которая сама по себе не объясняла всей клинической картины. Вскоре после начала искусственной вентиляции легких у больного наступило быстрое клиническое и рентгенологическое улучшение. Микоз легких был исключен после отрицательного результата исследований на наличие грибков и быстрого разрешения по данным КТ, что позволило досрочно прекратить противогрибковую терапию с учетом диагноза ВООЛ. Что касается молекулярного обнаружения риновируса, острые вирусные инфекции, наряду с генетической предрасположенностью, играют важную роль в развитии ВООЛ [157, 158]. В совокупности с местной воспалительной реакцией дыхательных путей они приводят к увеличению проницаемости легочных капилляров, что повышает риск образования отека и, возможно, проявления ВООЛ даже на небольшой высоте и при более медленном подъеме [158]. Так, большая часть детей с ВООЛ, возникшим на относительно низких высотах, имели ранее существовавшую инфекцию верхних дыхательных путей или среднего уха [159].

#### Лечение

При появлении первых симптомов ВООЛ необходимо принять экстренные меры. Прежде всего следует ограничить или исключить любые физические нагрузки; уложить пациента в теплую постель с поднятой верхней половиной туловища. Как можно раньше рекомендуют вдыхание чистого кислорода: необходимо поддерживать  $\text{SpO}_2$  на уровне  $\geq 90\%$ . Заметную пользу может принести портативная гипербарическая камера. При отсутствии  $\text{O}_2$  и портативной гипербарической камеры следует воспользоваться приспособлениями для создания положительного давления на выдохе. Важно знать, что применение  $\text{O}_2$  не должно быть альтернативой спуску. Иначе говоря, максимальный и быстрый эффект достигается при экстренной эвакуации больного на более низкие высоты [8]. При раннем установлении диагноза ВООЛ облегчение наступает после спуска всего лишь на 500–1 000 м. В наших наблюдениях синдром ВООЛ, возникший на перевале Туя-Ашу (Тянь-Шань, 3 200 м), был купирован благодаря спуску на высоту 2 200 м и постельному режиму [7].

Медикаментозное лечение ВООЛ не так эффективно, как спуск с высоты и/или оксигенотерапия. Весьма полезен прием ацетазоламида, особенно на ранних этапах болезни в дозе 250 мг каждые 12 ч. Недавние опыты на животных выявили его способность к снижению гипоксического легочного вазоконстрикторного эффекта [160].

Определенный эффект приносит применение блокаторов кальциевых каналов как вазодилаторов [160]. Больному срочно нужно дать 10 мг нифедипина под язык, затем по 20 мг — пролонгированной

формы. Из блокаторов кальциевых каналов можно использовать амлодипин; действие фентоламина и гидролазина не изучено полностью. Возрос интерес к ингибиторам фосфодиэстеразы-5 (силденафил), связанный с их влиянием на легочное АД.

Применение сульфата морфия оправдано только в тех случаях, когда присоединяются изменения со стороны ЦНС. Сердечные гликозиды, изопротеренол и ГК в данном случае бесполезны. Использование фуросемида ограничено из-за побочных действий.

Несмотря на успехи в медикаментозной терапии ВООЛ, самым результативным лечебным подходом остается ранняя диагностика и быстрый спуск больного на более низкую высоту.

#### **Профилактика высокогорного острого отека легких**

Лучшим способом предупреждения ВООЛ является постепенное ступенчатое восхождение. В течение первых 2–3 суток необходимо избегать физических нагрузок и находиться в теплом помещении. Заметную пользу может принести предварительный прием ацетазоламида и нифедипина [162]. Имеется сообщение о том, что ингаляция больших доз салметерола обладает протективным действием в отношении ВООЛ [144]. В плацебо-контролируемом исследовании прием дексаметазона в дозе 8 мг предупреждал развитие ВООЛ у предрасположенных лиц [163]. Большое значение в профилактике заболевания имеют адекватный отбор лиц, поднимающихся на большие высоты, а также предварительные физические и гипобарические тренировки.

#### **Литература**

1. Donegani E. et al. Pre-existing cardiovascular conditions and high altitude travel. Consensus statement of the Medical Commission of the Union Internationale des Associations d'Alpinisme (UIAA MedCom). *Travel Med. Infect. Dis.* 2014; 12(3): 237–252. doi: 10.1016/j.tmaid.2014.02.004.
2. Cogo A. The lung at high altitude. *Multidiscip Respir Med.* 2011; 6(1): 14–15. doi: 10.1186/2049-6958-6-1-14. PMID: 22958423; PMCID: PMC3463062.
3. Tremblay JC, Ainslie PN. Global and country-level estimates of human population at high altitude. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021; 118(18): e2102463118. doi: 10.1073/pnas.2102463118..
4. WHO (1996). *World Health Statistics Annual 1995*, World Health Organization, Geneva.
5. Mallet RT, Burtscher J, Richalet JP et al. Impact of high altitude on cardiovascular health: current perspectives. *Vasc Health Risk Manag.* 2021; 17: 317–335. doi: 10.2147/VHRM.S294121. PMID: 34135590; PMCID: PMC8197622.
6. Ward M.P., Milledge J.S. and West J. *High altitude medicine and physiology*. New York: Oxford University Press Inc., 2000. 434.
7. Миррахимов М.М. *Болезни сердца и горы*. Фрунзе, 1971. 186–188.

8. Миррахимов М.М., Гольдберг П.Н. *Горная медицина*. Фрунзе, 1978. 182.
9. Миррахимов М.М., Сарыбаев А.Ш. *Медицинские аспекты адаптации человека к горам*. В кн.: *Горы Кыргызстана* / под ред. А.А. Айдаралиева. Бишкек: Технология, 2001. 199–320.
10. Cogo A., Fischer R., Schöne R. Respiratory diseases and high altitude. *High Altitude Medicine and Biology.* 2004; 5(4): 435–445.
11. Wang H, Tang C, Dang Z et al. Clinicopathological characteristics of high-altitude polycythemia-related kidney disease in Tibetan inhabitants. *Kidney Int.* 2022; 102(1): 196–206. doi: 10.1016/j.kint.2022.03.027.
12. Hultgren H.N. *High altitude medicine*. Stanford: Hultgren Publications, 1997. 12.
13. Morton R.L., Sharma G.D.. High-altitude cardiopulmonary diseases. In: Morton R.L., Sharma G.D. *Physiologic effects of altitude, effects of chronic hypoxia, pulmonary vascular hyperreactivity*. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/1006029-overview?form=fpf>.
14. Миррахимов М.М. *Очерки о влиянии горного климата Средней Азии на организм*. Фрунзе: Кыргызстан. 1964. 212.
15. Барбашова З.И. К вопросу о физиологических механизмах адаптации к гипоксии / В кн.: *Тезисы докладов конф. по вопросам физиологии спорта*. Тбилиси. 1960. 29–30.
16. Дубинина Ж.С., Ковалева Р. И., Миррахимов М.М. К вопросу о регуляции дыхания на высоте. *Физиология и патология организма в условиях высокогорья*. Фрунзе, 1967. 7–11.
17. Калько Т.Ф. К вопросу об активности периферических хеморецепторов у постоянных и временных жителей высоты 3600м (Памир). *Физиология и патология организма в условиях высокогорья*. Сб. научных работ. 1976. Т. 110.
18. Бреслав И.С. Дыхательные рефлексы хеморецепторов. В кн.: *Физиология дыхания*. 1973. 165–188.
19. Smith C.A., Dempsey J.A., Hornbein T.F. Control of breathing at high altitude. In: Hornbein T.F., Shöne R.B. (eds.). *High altitude: An Exploration of Human Adaptation (Lung Biology in Health and Disease, Vol 161)*. New York: Marcel Dekker. 2001. P. 139–174.
20. Rahn H., Otis A.B. Man's respiratory response during and after acclimatization to high Altitude. *Am. J. Physiol.* 1949; 157: 445–462.
21. Forster H.V., Dempsey J.A. Ventilatory adaptations. In: *Lung Biology in Health and Disease. Regulation of Breathing*, edited by T. Hornbein. New York: Dekker. 1981. P. 845–904.
22. Dempsey J.A., Forster H.V. Mediation of ventilatory adaptations. *Physiol. Rev.* 1982; 62: 262–346.
23. Tankersley C.G. Selected contribution: variation in acute hypoxic ventilatory response is linked to mouse chromosome 9. *J. Appl Physiol* 2001; 90: 1615–1622.
24. Ахмедов К.Ю., Винницкая Р. С., Коганова Н.К. Реакция дыхательного центра на CO<sub>2</sub> в условиях высокогорья. *Физиол. журн. СССР*. 1968; 54(11): 1348–1354.

25. Daristotle L., Berssenbrugge A.D., Engwall M.J. et al. The effect of carotid body hypoxemia on ventilation in goats. *Respir Physiol* 1990; 79: 123-135.
26. Smith C.A., Saupe K.W., Henderson K.S., Dempsey J.A. Ventilatory effect of specific carotid body hypoxemia in dogs during wakefulness and sleep. *J. Appl Physiol* 1995; 79: 689-699.
27. Миррахимов М.М., Калько Т.Ф., Дубинина Ж.С., Шмидт Г.Ф. Внешнее дыхание и газообмен / В кн.: Руководство по физиологии. Экологическая физиология человека. Адаптация человека к различным климато-географическим условиям. Л: Наука. 1980. 219-247.
28. Ахмедов К.Ю. Дыхание человека при высокогорной гипоксии. Душанбе, 1971. 178.
29. Beall C.M., Strohl K.P., Blangero J. et al. Ventilation and hypoxic ventilatory response of Tibetan and Aymara high altitude natives. *Am. J. Phys. Anthropol.* 1997; 104: 427-447.
30. Lahiri S., Delancy R.B., Brody J.S. et al. Relative role of environmental and genetic factors in respiratory adaptation to high altitude. *Nature.* 1976; 216: 133-135.
31. Mirrakhimov M.M. Biological and physiological characteristics of the high-altitude natives of Tine-Shane and the Pamirs. *Biology of the high-altitude peoples.* New York: Cambridge Press, 1978. 329-348.
32. Миррахимов М.М., Калько Т.Ф. О роли гиперкапнического стимула в регуляции дыхания. *Физиол. журн. СССР.* 1976; 7: 1019-1023.
33. Cogo A., Legnani D., Allegra L. Respiratory function at different altitudes. *Respiration.* 1997; 64(6): 416-421.
34. Roh H., Lee D. Respiratory function of university students living at high altitude. *J Phys Ther Sci.* 2014; 26(9): 1489-92. doi: 10.1589/jpts.26.1489.
35. Hashimoto F., Mc Williams B., Qualls C. Pulmonary ventilatory function decreases in proportion to increasing altitude. *Wilderness Environ Med.* 1997; 8: 214-217.
36. Pollard A.J., Barry P. W., Mason N.P. et al. Hypoxia, hypoxemia and spirometry at altitude. *Clin. Sci.* 1997; 92: 593-598.
37. Compte Torrero L., Real Soriano R.M., Botella De Maqlia J. et al. Respiratory changes during ascension to 8.000 meters mountain. *Med. Clin (Barc).* 2002; 118(2): 47-52.
38. Fisher R., Lang S.M., Bergner A. et al. Monitoring of expiratory flow rates and lung volumes during a high altitude expedition. *Eur. J. Med. Res.* 2005; 10(11): 469-474.
39. Mason N.P., Barry P. W., Pollard A.J. et al. Serial changes in spirometry during an ascent to 5,300m in the Nepalese Himalayas. *High altitude Med. Biol.* 2000; 13: 185-195.
40. Deboeck G., Moraine J.J., Naeije R. Respiratory muscle strength may explain hypoxia - induced decrease in vital capacity. *Med. Sci. Sports. Exerc.* 2005; 37(5): 754-758.
41. Джайлобаев А.Д. Некоторые показатели функции внешнего дыхания, газообмена и гемодинамики у здоровых и больных (клапанными пороками сердца) жителей высокогорья Тянь-Шаня: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Фрунзе, 1967. 28.
42. Thomas P.S., Harding R.M., Milledge J.S. Peak flow at altitude. *Thorax.* 1990; 45: 620-622.
43. Hurtado A. Respiratory adaptation in the Indian natives of the Peruvian Andes at high altitude. *Am. J. Physiol. Anthropol.* 1932; 17: 137-323.
44. Monge C., Monge C. (1966). High altitude disease: mechanisms and management. Charles C Thomas, Springfield I.J.
45. Bangham C.R.M., Veale K.E.A. Ventilatory capacity in healthy Nepalese. *J. Physiol.* 1976; 265: 31-32.
46. Cotes J.E., Ward M.P. Ventilatory capacity in normal Shutanese. *L. Physiol.* 1966; 186: 88-89.
47. Malik S.L., Singh. Ventilatory capacity among highland Bods: A possible adaptive mechanism at high altitude. *Ann. Hum. Biol* 1979; 6: 471-476.
48. Fiori G., Facchini F., Ismagulov O. et al. Lung volume, chest size, and hematological variation in low-, medium-, and high altitude Central Asian populations. *Am. J. Phys. Anthropol.* 2000; 113(1): 47-59.
49. Wood S., Norboo T., Lilly M. et al. Cardiopulmonary function in high altitude residents of Ladakh. *High altitude Med. Biol.* 2003; 4(4): 445-452.
50. Quanjer P. H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardisation of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.* 1993; Suppl. 16: 5-40.
51. Apte C.V., Rao K.S. The maximum expiratory flow-volume loop in natives of Ladakh and acclimatized lowlanders. *High Alt Med. Biol.* 2005; 6(3): 209-214.
52. Brody J.S., Lahiri S., Simpsen V. et al. Lung elasticity and airway dynamics in Peruvian natives to high altitude. *J. Appl. Physiol.* 1977; 42: 245-251.
53. Weitz C.A., Garruto R.M., Chin C.T. et al. Lung function of Han Chinese born and raised near sea level and at high altitude in Western China. *Am. J. Hum. Biol.* 2002; 14(4): 494-510.
54. Mortola J.P. Rezzonico R., Fisher J.T. et al. Compliance of the respiratory system in infants born at high altitude. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1996; 142(1): 43-48.
55. Weitz C.A., Garruto R.M., Chin C.T. Larger FVC and FEV<sub>1</sub> among Tibetans compared to Han born and raised at high altitude. *Am J Phys Anthropol.* 2015. doi: 10.1002/ajpa.22873.
56. Mirrakhimov M.M., Winslow R.M. The cardiovascular system at high altitude. *Environmental physiology.* 1996; VII: 1241-1257.
57. Rao M., Li J., Qin J., Zhang J. Left ventricular function during acute high-altitude exposure in a large group of healthy young Chinese men. *PLoS One.* 2015; 10(1): e0116936. doi: 10.1371/journal.pone.0116936.
58. Balasubramanian V., Mathew O.P., Tiwari S.C. et al. Alteration in left ventricular function in normal man



- on exposure to high altitude (3658m). *Br. Heart J.* 1978; 40: 276-285.
59. Fowles R.F., Hultgren H.N. Left ventricular function at high altitude examined by systolic time intervals and M-mode echocardiography. *Am. J. Cardiol.* 1983; 52: 862-866.
60. Mingji C, Onakpoya IJ, Perera R et al. Relationship between altitude and the prevalence of hypertension in Tibet: a systematic review. *Heart.* 2015; 101(13): 1054-60. doi: 10.1136/heartjnl-2014-307158.
61. Данияров С.Б. Работа сердца в условиях высокогорья. Л.: Медицина, 1979. 152.
62. Ishikawa T.M., Yanagisawa S., Kimura K. et al. Positive chronotropic effects of endothelin a novel endothelium-derived vasoconstriction peptide. *Pflugers Arch.* 1988; 413: 108-110.
63. Margaria R., Cerretelli P. Physiological aspects life at extreme altitudes. In: *Biometeorol. Proc. Second Bioclimatol. Congr.*, Sept. 4-10, London, edited by S.W. Tromp. 1960. 3-25.
64. Biro G.P., Hatcher J.D., Jenings D.B. The role of the aortic body chemoreceptors in the cardiac and respiratory responses to acute hypoxia in the anesthetized dog. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1973; 151: 249-259.
65. Bogaard H.J., Hopkins S.R., Yamaya Y. et al. Role of the autonomic nervous system in the reduced maximal cardiac output at altitude. *J. Appl. Physiol* 2002; 93: 271-279.
66. Кудайбердиев З.М. Особенности перестройки сократительной функции миокарда в процессе адаптации к высокогорью Тянь-Шаня и Памира. В кн.: *Материалы IV конференции физиологов республики Средней Азии и Казахстана. Алма-Ата, 1969.* 181-184.
67. León-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT et al. Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. *High Alt Med Biol.* 2005; 6(2): 147-57. doi: 10.1089/ham.2005.6.147.
68. Villafuerte FC, Corante N. Chronic mountain sickness: clinical aspects, etiology, management, and treatment. *High Alt Med Biol.* 2016; 17(2): 61-69. doi: 10.1089/ham.2016.0031.
69. Penalzoa D., Sime F., Bachero N. et al. Pulmonary hypertension in healthy men born and living at high altitude. *Am. J. Cardiol.* 1963; 11: 150-57.
70. Grover R. F. Chronic hypoxic pulmonary hypertension. In: *The pulmonary circulation: normal and abnormal* / ed. by A.P. Fishman. Philadelphia: University of Pensilvania Press, 1990. 283-299.
71. Shirai M., Sada K., Ninomiya I. Effects of regional alveolar hypoxia and hypercapnia on small pulmonary vessels in cats. *J. Appl. Physiol.* 1986; 61: 440-448.
72. Миррахимов М.М., Руденко Р. И., Мураталиев Т.М. и др. Клинико-инструментальная характеристика легочной гипертензии. *Кардиология.* 1976; 10: 61-65.
73. Groves B., Reeves J., Sutton J. et al. Operation Everest II: Elevated high altitude pulmonary resistance unresponsive to oxygen. *J. Appl. Physiol.* 1987; 63: 521-530.
74. Stembridge M., Ainslie P.N., Hughes M.G. Ventricular structure, function, and mechanics at high altitude: chronic remodeling in Sherpa vs. short-term lowlander adaptation. *J Appl Physiol* 2014; 117(3): 334-43. doi: 10.1152/jappphysiol.00233.2014.
75. Anand I.S., Malhora R.M., Chandrashekhar Y. et al. Adult subacute mountain sickness- a syndrome of the congestive heart failure in man at very high altitude. *Lancet.* 1990; 8689: 561-565.
76. Миррахимов М.М., Мейманалиев Т.С. Высокогорная кардиология. Фрунзе: Кыргызстан, 1984.
77. Кыдыралиев Т.К. Функциональная морфология перестройки сосудов сопротивления и капилляров легких в процессе адаптации к условиям высокогорья. *Архив патологии.* 1990; 52(2): 36-40.
78. Groves V.M., Droma T., Sutton J. R. et al. Minimal hypoxic pulmonary Hypertension in normal Tibetans at 3,658m. *J. Appl. Physiol.* 1993; 74(1): 312-318.
79. Durmowicz A.J., Hofmeister S., Kadyraliev T.K. et al. Functional and structural adaptation of the Yak pulmonary circulation to residence at high altitude. *J. Appl. Physiol.* 1993; 74.
80. Раимжанов А.Р. Изменение некоторых гематологических показателей и эритропоэтической активности сыворотки под влиянием условий высокогорья и переливание эритропоэтически активной крови: автореф. дис. ... канд. мед. наук Фрунзе, 1970.
81. Юсупова Н.Я., Нарбеков О.Н., Раимжанов А.Р. / В кн: К конференции физиологов республик Средней Азии и Казахстана. Ашхабад, 1975.
82. Алмерекова А.А. Регенерация крови и эритропоэтическая активность сыворотки крови у животных при острой кровопотере в условиях высокогорья: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Фрунзе, 1965.
83. Ge R., Witkowski S., Zhang Y. et al. Determinants of erythropoietin release in response to short-term hypobaric hypoxia. *J. Appl. Physiol.* 2002; 92: 2361-2367.
84. Schmidt W., Spielvogel H., Eckhardt K.U. et al. Effects of chronic hypoxia and exercise on plasma erythropoietin in high altitude residents. *J. Appl. Physiol* 1993; 74: 1874-1878.
85. Jefferson J.A., Escudero E., Hurtado M.E. et al. Excessive erythrocytosis, chronic mountain sickness and serum cobalt levels. *Lancet* 2002; 359: 407-408.
86. Миррахимов М.М. Лечение внутренних болезней горным климатом. Л.: Медицина, 1977.
87. Ganz T. Molecular control of iron transport. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18(2): 394-400. doi: 10.1681/ASN.2006070802.
88. Haase, Volker H. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors. *Blood reviews.* 2013; 27(1): 41-53. doi: 10.1016/j.blre.2012.12.003.
89. Миррахимов М.М., Федосеев Г.Б., Успенская Е.А. Бронхиальная астма и ее лечение гипобарической гипоксией. Л., 1983.
90. Криворук В.Н. Изменения некоторых клинико-физиологических показателей у больных бронхиальной астмой в условиях высокогорного климата

Приэльбруссы (1875 м). В кн: Горы и здоровье. Киев: Наукова думка, 1974. 31-42.

91. Mirrakhimov M.M. Problems of high-altitude medicine. In: Progress in mountain medicine and high-altitude physiology / ed. by Hideki Ohno, Toshio Kobayashi, Shigery Masuyama, Michiro Nakashima. Kyoto, 1998. 170-175.

92. GOLD Executive Committee. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD. 2013.

93. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest*. 2008; 133(2): 343-349. doi: 10.1378/chest.07-1361.

94. Hellriegel K.O. Health problems at altitude. Paper presented at the WHO/PANO/IBP Meeting of investigators on population biology of altitude. Washington, 1976.

95. Vargas M.H., Sienna-Monge J.J., Diaz-Mejia G. et al. Asthma and geographical altitude: an inverse relationship in Mexico. *J. Asthma*. 1999; 6: 511-517.

96. Gourgoulianis K.L., Brelas N., Hatziparasides G. et al. The influence of altitude in bronchial Asthma. *Arch. Med. Res*. 2001; 32(5): 429-431.

97. Акималиев Д.А. Эффективность лечения больных бронхиальной астмой в условиях санатория «Голубой Иссык-Куль». *Советское здравоохранение Киргизии*. 1969; 6: 55-57.

98. Ильин А.А., Фуртикова А.Б., Узаков О.Ж. Дифференциальные методы высокогорной и горно-морской спелеотерапии различных климато-патогенетических вариантов бронхиальной астмы у детей. *Материалы Всесоюзного семинара «Высокогорная климатотерапия некоторых внутренних болезней»*. 1991. 37-39.

99. Van Velzen E., van den Bos J. W., Benckhuijsen J.A. et al. Effect of allergen avoidance at high altitude on direct and indirect bronchial hyperresponsiveness and markers of inflammation in children with allergic asthma. *Thorax*. 1996; 51: 582-584.

100. Guo Y, Xing Z, Shan G et al. 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. *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7: 581763. doi: 10.3389/fmed.2020.581763.

101. Xia JJ, Zou XX, Qiu Y et al. Investigation and analysis of risk factors and psychological status of chronic obstructive pulmonary disease in permanent residents aged 40 or older in Hongyuan county, Aba prefecture, Sichuan province. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023; 18: 827-835. doi: 10.2147/COPD.S399279.

102. Xiong H, Huang Q, He C, Shuai T et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease at high altitude: a systematic review and meta-analysis. *Peer J*. 2020; 8: e8586. doi: 10.7717/peerj.8586.

103. Grootendorst D.C., Dhahlen S. E., Van Den Bos J.W. et al. Benefits of high altitude allergen avoidance in atopic adolescents with moderate to severe asthma, over

and above treatment with high dose inhaled steroids. *Clin. Exper. Allergy*. 2001; 31: 400-408.

104. Schultze-Werninghaus G. Should asthma management include sojourns at high altitude? *Chem. Immunol. Allergy*. 2006; 91: 16-29.

105. Peroni D., Boner A., Vallone G. et al. Effective allergen avoidance at high altitude reduces allergen-induced bronchial hyperresponsiveness. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1994; 149: 1442-1446.

106. Valetta E.A., Comis A., Del Col G. et al. Peak expiratory flow variation and bronchial hyperresponsiveness in asthmatic children during periods of antigen avoidance and reexposure. *Allergy*. 1995; 50(4)6 366-369.

107. Сивков И.И., Миррахимов М.М., Алекса В.И. Бронхиальная обструкция – этиология, патогенез, клиника, лечение. Бишкек: Илим, 1993.

108. Domej W., Oettl K., Renner W. Oxidative stress and free radicals in COPD – implications and relevance for treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014; 9: 1207-1024. doi: 10.2147/COPD.S51226.

109. Brakema EA, Tabyshova A, Kasteleyn MJ et al. High COPD prevalence at high altitude: does household air pollution play a role? *Eur Respir J*. 2019; 53(2): 1801193. doi: 10.1183/13993003.01193-2018.

110. Guo Y, Xing Z, Shan G et al. 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. *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7: 581763. doi: 10.3389/fmed.2020.581763.

111. Бримкулов Н.Н. Количественная оценка тяжести состояния больных бронхиальной астмой. *Здравоохранение Киргизии*. 1986; 4: 47-51.

112. Allegra L., Cogo A., Legnani D. et al. High altitude exposure reduces bronchial responsiveness to hypotonic aerosol in lowland asthmatics. *Eur. Respir. J*. 1995; 8: 1842-1846.

113. Cogo A., Basnyat B., Legnani D. et al. Bronchial asthma and airway hyperresponsiveness at high altitude. *Respiration*. 1997; 64(6): 444-449.

114. Сооронбаев Т.М. Высокогорная климатотерапия как немедикаментозный метод коррекции бронхиальной гиперреактивности. В кн.: *Материалы Всесоюзного семинара «Высокогорная климатотерапия некоторых внутренних болезней»*. Бишкек, 1991. 67-69.

115. Миррахимов М.М., Бримкулов Н.Н., Лямцев В.Т. Изменения поверхностной активности бронхоальвеолярных смывов и их клеточного состава у больных бронхиальной астмой. *Тер. архив*. 1987; 3: 31-36.

116. Lin Zh. et al. Effects of ambient temperature on lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A time-series panel study. *Sci Total Envir*. 2018; 619-620: 360-365. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.11.035.

117. Сооронбаев Т.М. Показатели легочной вентиляции и реактивность бронхиального дерева у больных бронхиальной астмой в процессе высокогорной климатотерапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Бишкек, 1993.

118. Liang Y, Yangzom D, Tsokyi L et al. Clinical and radiological features of COPD patients living at  $\geq 3000$  m above sea level in the Tibet Plateau. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021; 16: 2445-2454. doi: 10.2147/COPD.S325097.
119. Huang Y, Xing Z, Janssens JP et al. Comparison of the lower limit of normal to the fixed ratio method for the diagnosis of airflow obstruction at high altitudes: a large cross-sectional survey of subjects living between 3000–4700 m above sea level. *Eur J Med Res.* 2023; 28(1): 189. doi: 10.1186/s40001-023-01151-1.
120. Juchet A., Guilhem M., Bremont F., et al. Climate therapy for children with respiratory allergy. *Rev. Mal. Respir.* 1999; 16(2): 235-240.
121. Саманчина Б.Т. Иммунологические сдвиги при горно-климатическом лечении больных бронхиальной астмой: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Алма-Ата, 1986.
122. Aguirre-Franco C, Torres-Duque CA, Salazar G et al. Prevalence of pulmonary hypertension in COPD patients living at high altitude. *Pulmonology.* 2022; S2531-0437(22)00004-6. doi: 10.1016/j.pulmoe.2021.12.006.
123. Wang L, Wang F, Tuo Y, Wan H, Luo F. Clinical characteristics and predictors of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease at different altitudes. *BMC Pulm Med.* 2023; 23(1): 127. doi: 10.1186/s12890-023-02405-8.
124. Liang Y, Yangzom D, Tsokyi L et al. Clinical and radiological features of COPD patients living at  $\geq 3000$  m above sea level in the Tibet Plateau. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021; 16: 2445-2454. doi: 10.2147/COPD.S325097.
125. Китаев М.И., Мирбакиева Д.М., Бримкулов Н.Н. Функциональная активность мононуклеарных фагоцитов и альвеолярных макрофагов у больных бронхиальной астмой: влияние высокогорной климатотерапии. *Пульмонология.* 1995; 4: 71-75.
126. Bartsch P. et al. Clinical practice: acute high-altitude illnesses. *N Engl J Med* 2013; 368: 2294-2302.
127. Mirrakhimov M.M., Brimkulov N.N., Cieslicki J. et al. Effect of acetazolamide on overnight oxygenation and acute mountain sickness in patients with asthma. *Eur. Respir J.* 1993; 6(4): 536-540.
128. Cogo A., Basnyat B., Legnani D. et al. Bronchial asthma and airway hyperresponsiveness at high altitude. *Respiration.* 1997; 64(6): 444-449.
129. Louie D., Pare P. D. Physiological changes at altitude in nonasthmatic and asthmatic subjects. *Can. Respir. J.* 2004; 11(3): 197-199.
130. Миррахимов М.М., Убайдуллаев А.М., Бримкулов Н.Н. Пульмонология в республиках Центральной Азии: состояние и будущие перспективы. *Центрально-Азиат. мед. журн.* 1997; 3(1): 79-85.
131. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации / под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2003. 11-12.
132. Murray C.J.L., Lopez A.D., eds. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1996.
133. Campuzano L., Garres G., Moldonado A. Motivos de consulta medica mas frecuentes. In: *Nutrition y Desarrollo en Andes Ecuatorianos*, ed. M. Vareo-Teran and J. Vareo-Teran. Ecuador: Artes Graficos, 1994. 336-338.
134. Norboo T., Saiyed H.N., Angchuk P. T. et al. Mini review of high altitude health problems in Ladakh. *Biomed Pharmacother.* 2004; 58(4): 220-225.
135. Кудайбердиев З.М. Клинико-функциональные особенности легочного сердца, развившегося в условиях высокогорья в результате хронического бронхита. *Тер. архив.* 1986. 56-59.
136. Джолдубаев Ы. Клинико-эпидемиологическая характеристика особенностей течения и исходов хронического бронхита в условиях высокогорья: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Фрунзе, 1991.
137. Sooronbaev T.M., Mirrakhimov E.M. Clinically functional peculiarities I course of chronic obstructive pulmonary disease in residents of the high altitude. 6 Annual congress Turkish Thoracic Society. Antalya. April 23–26. 2003. Abstract Book S.100 P. 389.
138. Миррахимов М.М., Бримкулов Н.Н., Мейманалиев Т.С. Принципы организации борьбы с бронхолегочными заболеваниями в Киргизской ССР. *Здравоохранение Киргизии.* 1985; 5: 3-6.
139. Кудайбердиев З.М. Легочная артериальная гипертензия и легочное сердце при хроническом бронхите в горных условиях: автореф. дис. ... докт. мед наук. Новосибирск, 1988.
140. Чучалин А.Г. Болезни легких у курящего человека. *Тер. архив.* 1998; 3: 5-12.
141. Джолдубаев Ы., Бауэр В.Р., Палванов К.О. Распространенность хронических неспецифических заболеваний легких среди населения низко- и высокогорья Киргизии. *Экологическая пульмонология.* Фрунзе, 1990. 15-18.
142. Rosati J.A., Yoneda K.Y., Yasmeeen S. et al. Respiratory health and indoor air pollution at high altitude. *Arch. Environ. Occup. Health.* 2005; 60(20): 96-105.
143. Миронова Г.Е., Васильев Е.П., Величковский Б.Т. Хронический обструктивный бронхит в условиях крайнего Севера. (Значение антиоксидантного статуса и антиоксидантной терапии). Красноярск: Сибирь, 2003.
144. Величковский Б.Т. Молекулярные механизмы нарушения газообменной функции легких на Крайнем Севере. *Пульмонология.* 2005; 4: 61-64.
145. Giesbrecht G.G. The respiratory system in a cold environment. *Aviat. Space Environ. Med.* 1995; 66(9): 890-902.
146. Arnup M.E., Mendella L.A., Anthonisen N.R. Effects of cold air hyperpnea in patients with chronic obstructive lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 128(2): 236-239.
147. Bedu M., Giraldo H., Janicot H. et al. Interaction between cold and hypoxia on pulmonary circulation in COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153 (4Pt 1): 1242-1247.

148. Schöne R.B. Lung disease at high altitude. In: Hypoxia into the next millennium. R.R.Roach, P.D. Wagner and P.H. Hackett, eds. Advances in experimental medicine and biology. V. 474, New York: Kluwer Academic. 47-56.
149. Luo Y., Zou Y., Gao Y. Gene polymorphisms and high-altitude pulmonary edema susceptibility: a 2011 update. *Respiration*. 2012; 84(2): 155-62. doi: 10.1159/000336625.
150. Wu A.L., Xiong Y.S., Li Z.Q. Correlation between single nucleotide polymorphisms in hypoxia-related genes and susceptibility to acute high-altitude pulmonary edema. *Genet Mol Res*. 2015; 14(3): 11562-72. doi: 10.4238/2015.September.28.8.
151. Pasha Q, Rain M, Tasnim S et al. The telomere-telomerase system is detrimental to health at high-altitude. *Int J Environ Res Public Health*. 2023; 20(3): 1935. doi: 10.3390/ijerph20031935.
152. Кудайбердиев З.М. Клинико-функциональные особенности хронического бронхита в условиях высокогорья. В кн.: Специальная и клиническая физиология гипоксических состояний. Ч. I. Тезисы докладов. Киев: Наукова думка, 1979. 263-267.
153. Cubides DDA, Muñoz AN, Herrera ALA et al. High altitude pulmonary edema at 2640 m altitude associated with an acute Rhinovirus infection. First case in the literature. *Respir Med Case Rep*. 2022; 41: 101791. doi: 10.1016/j.rmcr.2022.101791.
154. Choudhary R, Kumari S, Ali M et al. Respiratory tract infection: an unfamiliar risk factor in high-altitude pulmonary edema. *Brief Funct Genomics*. 2022; elac048. doi: 10.1093/bfgp/elac048.
155. Cubides DDA, Muñoz AN, Herrera ALA et al. High altitude pulmonary edema at 2640 m altitude associated with an acute Rhinovirus infection. First case in the literature. *Respir Med Case Rep*. 2022; 41: 101791. doi: 10.1016/j.rmcr.2022.101791.
156. Jerome EH, Severinghaus JW. High-altitude pulmonary edema. *N Engl J Med*. 1996; 334(10): 662-663. doi: 10.1056/NEJM199603073341013.
157. Bärtsch P. High altitude pulmonary edema. *Respiration*. 1997; 64(6): 435-43. doi: 10.1159/000196720.
158. Durmowicz AG, Noordeweir E, Nicholas R, Reeves JT. Inflammatory processes may predispose children to high-altitude pulmonary edema. *J Pediatr*. 1997; 130(5): 838-840. doi: 10.1016/s0022-3476(97)80033-9.
159. Сарыбаев А.Ш. Клинико-функциональная характеристика и принципы лечения высокогорной легочной гипертензии: автореф. дис. ... докт. мед наук. Бишкек, 2002.
160. Сооронбаев Т.М., Алтымышева А.Т., Шабыкеева С.Б. и др. Эффекты теофиллина на функцию дыхания у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Вестник Ассоциации пульмонологов Центральной Азии*. 2006; 9 (1-4): 38-42.
161. Hultgren H.N., Grover R.F., Hartley L.H. Abnormal circulatory responses to high altitude in subjects with a previous history to high altitude pulmonary edema. *Circulation*. 1971; 44: 759-770.
162. Swenson E.R., Maggiorini M., Mongovin S. et al. Pathogenesis of high-altitude pulmonary edema: Inflammation is not an etiologic factor. *JAMA*. 2002; 287: 2228-2235.

#### Информация об авторах

**Миррахимов Мирсаид Мирхамидович** — д. м. н., профессор, академик Национальной академии наук Кыргызской Республики и Академии медицинских наук СССР

**Сооронбаев Талантбек Маратбекович** — д. м. н., профессор, директор Национального центра кардиологии и терапии им. академика М. М. Миррахимова (г. Бишкек, Кыргызская Республика); тел.: +9 (96) 312-662-318; e-mail: sooronbaev@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6511-5963>)

**Алдашев Алмаз Абдулхаевич** — д. б. н., профессор; академик, член президиума Национальной академии наук Кыргызской Республики