



Сарыбаев А.Ш., Сыдыков А.С., Сартмырзаева М.А., Марипов А.М., Мамажакыпов А.Т.,
Акунов А.Ч.

ВЫСОКОГОРНАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ («БОЛЕЗНЬ МИРРАХИМОВА»)

*Национальный центр кардиологии и терапии имени М. Миррахимова,
г. Бишкек, Кыргызская Республика*

Sarybaev A.Sh., Sydykov A.S., Sartmyrzaeva M.A., Maripov A.M., Mamazhakypov A.T., Akunov A.Ch.

HIGH ALTITUDE PULMONARY HYPERTENSION («MIRRAKHIMOV'S DISEASE»)

*National Center of Cardiology and Internal Medicine named after M. Mirрахимov,
Bishkek, Kyrgyz Republic*

АННОТАЦИЯ

Согласно последним оценкам более 140 миллиона человек постоянно проживают на высотах, превышающих 2500 м над уровнем моря, в 35 странах мира. Для жителей высокогорья характерно умеренное увеличение количества эритроцитов и мягкое или умеренное повышение легочного артериального давления. Однако в отдельных случаях может развиваться выраженная легочная гипертензия, которая в последующем приводит к гипертрофии правого желудочка сердца и развитию правосторонней сердечной недостаточности, представляя серьезную проблему для здравоохранения во многих горных регионах мира. В данном обзоре рассмотрены история открытия, патогенез, основные клинические проявления, диагностика, лечение и профилактика данного заболевания.

Ключевые слова: гипоксия, высокогорье, легочное артериальное давление, легочная гипертензия, гипертрофия правого желудочка сердца.

SUMMARY

It is estimated, that more than 140 million people reside at altitudes above 2500 m in 35 countries worldwide. High altitude residents display moderate erythrocytosis and mild-to-moderate elevation in pulmonary artery pressure. However, in some individuals, severe pulmonary hypertension develop with ensuing right ventricular hypertrophy and failure and thus representing a major public health problem in mountainous regions around the world. In this review, we discuss the history of discovery, clinical findings, diagnostic, treatment and prevention of the disease.

Key words: hypoxia, high altitude, pulmonary artery pressure, pulmonary hypertension, right ventricular hypertrophy.

Сведения об авторах:

Сыдыков Акылбек Сагынбаевич	К.м.н., научный сотрудник отделения горной медицины, легочных гипертензий и медицины сна, Национальный центр кардиологии и терапии имени М. Миррахимова, 720040, Бишкек, Кыргызская Республика, улица Т. Молдо, 3, тел. +996 312 664303, akyl_sydykov@mail.ru; PhD, researcher of the Pulmonary Hypertension, Mountain and Sleep Medicine Department, National Center of Cardiology and Internal Medicine of the Kyrgyz Republic named after M.Mirрахimov, 720040, Bishkek, Kyrgyz Republic, T. Moldo Street, 3
Сартмырзаева Мээрим Абжалбековна	Младший научный сотрудник, отделение горной медицины, легочных гипертензий и медицины сна, Национальный центр кардиологии и терапии имени М.Миррахимова, 720040, Бишкек, Кыргызская Республика, улица Т. Молдо, 3, тел. +996 312 664303, meerim_abzhalbekova@mail.ru; Junior Researcher of the Pulmonary Hypertension, Mountain and Sleep Medicine Department, National Center of Cardiology and Internal Medicine of the Kyrgyz Republic named after M.Mirрахimov, 720040, Bishkek, Kyrgyz Republic, T. Moldo Street, 3
Марипов Абдирашит Маматисакович	К.м.н., ведущий научный сотрудник, отделение горной медицины, легочных гипертензий и медицины сна, Национальный центр кардиологии и терапии, 720040, Бишкек, Кыргызская Республика, улица Т. Молдо, 3, тел. +996 312 664303, ra.maripov@mail.ru; PhD, Leading Researcher of the Pulmonary Hypertension, Mountain and Sleep Medicine Department, National Center of Cardiology and Internal Medicine of the Kyrgyz Republic named after M.Mirрахimov, 720040, Bishkek, Kyrgyz Republic, T. Moldo Street, 3
Мамажакыпов Арген Толонбердиевич	младший научный сотрудник, отделение горной медицины, легочных гипертензий и медицины сна, Национальный центр кардиологии и терапии, 720040, Бишкек, Кыргызская Республика, улица Т. Молдо, 3,тел. +996 312 664303, argen.mamazhakypov@gmail.com; Junior Researcher of the Pulmonary Hypertension, Mountain and Sleep Medicine Department, National Center of Cardiology and Internal Medicine of the Kyrgyz Republic named after M.Mirрахimov, 720040, Bishkek, Kyrgyz Republic, T. Moldo Street, 3
Акунов Алмаз Чоробаевич	Старший научный сотрудник отделения горной медицины, легочных гипертензий и медицины сна, Национальный центр кардиологии и терапии, 720040, Бишкек, Кыргызская Республика, улица Т. Молдо, 3, тел. +996 312 664303, akunov_almaz@mail.ru; Senior Researcher of the Pulmonary Hypertension, Mountain and Sleep Medicine Department, National Center of Cardiology and Internal Medicine of the Kyrgyz Republic named after M.Mirрахimov, 720040, Bishkek, Kyrgyz Republic, T. Moldo Street, 3
Автор, ответственный за связь с редакцией: Сарыбаев Акпай Шогаибович	Профессор, д.м.н., заведующий отделением, отделение горной медицины, легочных гипертензий и медицины сна, Национальный центр кардиологии и терапии имени М.Миррахимова, 720040, Бишкек, Кыргызская Республика, улица Т. Молдо, 3, тел. +996 555782237, Fax: +996 312 660387, ak_sar777@mail.ru; Professor, MD, Head of the Pulmonary Hypertension, Mountain and Sleep Medicine Department, National Center of Cardiology and Internal Medicine of the Kyrgyz Republic named after M.Mirрахimov, 720040, Bishkek, Kyrgyz Republic, T. Moldo Street, 3

ВВЕДЕНИЕ

Перемещение бычков на высокогорные пастбища в американском штате Колорадо в начале 20-го века сопровождалось высокой смертностью среди них. При внимательном осмотре погибших животных фермеры часто обнаруживали наличие отеков в области грудины. Предпринятые исследования выявили, что отеки обусловлены накоплением жидкости в области грудины вследствие застойной сердечной недостаточности [1, 2]. Причина сердечной недостаточности была неясна. Лишь в начале 50-х годов прошлого века было показано, что это заболевание представляло собой правожелудочковую сердечную недостаточность [3]. Обнаружение гипертрофии правого желудочка [4] и легочной гипертензии (ЛГ) [5, 6] подтвердило предположение, что атмосферная гипоксия приводила к повышению сопротивления в малом круге кровообращения и увеличению нагрузки на правый желудочек [7]. В последующих экспериментальных исследованиях была показана важная роль хронической гипоксии в развитии ЛГ у бычков на высокогорье, а также то, что увеличение легочного сосудистого сопротивления было обусловлено уменьшением поперечного сечения сосудистого русла легких [8]. Вслед за этими открытиями последовали другие, благодаря которым стало ясно, что в основе хронической гипоксической ЛГ лежат стойкая констрикция легочных сосудов [9], а также структурные изменения легочных сосудов [10-12].

Возможность развития ЛГ у жителей высокогорья первым предположил перуанский профессор Альберто Хуртадо еще в 1932 году, когда он на аутопсии обнаружил расширенную легочную артерию и утолщение стенок мелких легочных артерий и артериол у жителя высокогорного поселка Морокоча в Перу [13]. В последующие годы наличие у горцев ЛГ было подтверждено с помощью гемодинамических измерений [14].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ

Согласно недавно принятому международному консенсусу высокогорная легочная гипертензия (ВЛГ) – это синдром, поражающий детей и взрослых, длительно проживающих на высотах свыше 2500 м, и характеризующийся уровнем среднего давления в легочной артерии 30 мм рт. ст. и выше или систолического легочного артериального давления (ЛАД) 50 мм рт. ст. и выше, измеренной на высокогорье, гипертрофией правого желудочка, сердечной недостаточностью, умеренной гипоксемией, отсутствием чрезмерного эритроцитоза (концентрация гемоглобина < 19 г/дл у женщин и < 21 г/дл у мужчин) [15] и при исключении наличия персистирующей ЛГ новорожденных и вторичной ЛГ на фоне хронических заболеваний органов дыхания или сердечно-сосудистых заболеваний. По течению выделяют острую и хроническую формы, а также ВЛГ у детей. У детей до 6 месяцев среднее и систолическое ЛАД не должны превышать 50 мм рт. ст. и 65 мм рт. ст., соответственно. ВЛГ наряду с вторичными формами ЛГ на почве хронических заболеваний и пороков развития органов дыхания и нарушений дыхания во время сна относится к третьей группе ЛГ [16, 17].

ВЛГ известна в литературе под разными названиями «высокогорная болезнь сердца», «хроническая горная болезнь сосудистого типа», «подострая горная болезнь взрослых», «подострая горная болезнь у детей», «первично-высотная

легочная артериальная гипертензия» или «болезнь Миррахимова» [15, 18].

Южноамериканские ученые полагают, что ВЛГ и хроническая горная болезнь являются проявлениями одной болезни и предлагают объединить их в рамках одной нозологии [19]. В противоположность им, мы считаем, что оба заболевания представляют собой самостоятельные нозологические единицы, так как ЛГ обнаруживается лишь у части больных с хронической горной болезнью, и тяжелая ЛГ часто наблюдается у горцев с нормальными значениями гемоглобина крови. Впервые в русскоязычной литературе это заболевание (ВЛГ) было описано М. Миррахимовым [20, 21], и в последующем было обосновано выделение его как самостоятельной нозологической формы. В дальнейшем, учитывая вклад академика М. Миррахимова в изучение этой болезни, в Кыргызстане стали называть высокогорную легочную гипертензию «болезнью Миррахимова» [18].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Точных данных о распространенности ВЛГ не имеется, так как в ранних исследованиях инвазивное измерение ЛАД проводилось у небольшого количества людей, в то время как в более крупных исследованиях для оценки наличия ЛГ использовались косвенные критерии. Более того, дополнительные трудности в оценке распространенности ВЛГ обусловлены отсутствием в прошлом единой терминологии и классификации высокогорных заболеваний [19]. Кроме того, остается неизвестной распространенность в высокогорных регионах и удельная значимость других форм ЛГ, обусловленных легочными и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Согласно ранним данным патологоанатомического исследования сердец 49 горцев, погибших в результате несчастных случаев, на высотах 3750-5000 м гипертрофия правого желудочка обнаруживается в 31,4% случаев [22]. Обширные электрокардиографические исследования, проведенные М.М. Миррахимовым и сотрудниками, показали, что примерно у 5% коренных жителей гор Тянь-Шаня и Памиро-Алая, постоянно проживающих на высотах 2000-2500 м, обнаруживаются признаки преобладания (гипертрофии) правого желудочка сердца [20]. Популяционные исследования, включавшие 727 мужчин, постоянных жителей высокогорья Тянь-Шаня и Памира (2800-4200 м), в возрасте 30-59 лет, выявили наличие электрокардиографических признаков гипертрофии правого желудочка (ГПЖ) сердца у 52,2% горцев [23]. При этом было обнаружено резкое увеличение частоты выявления признаков гипертрофии правого желудочка с увеличением высоты местности проживания: на высотах до 3000 м электрокардиографические признаки гипертрофии правого желудочка обнаруживались у 35% горцев, на высоте 3200 м – у 49% и на высотах 3600-4200 м – у 63% обследованных [23]. Важно отметить, что к признакам ГПЖ сердца авторы отнесли и ЭКГ-признаки отклонения электрической оси сердца вправо (коды 2-3 и 9-4-2 по Миннесоту) без наличия прямых признаков ГПЖ (кодов 3-2, 9-4-2). Если же принимать во внимание наличие всех этих трех кодов (2-3, 3-2, 9-4-2 – прямые признаки ГПЖ сердца по Миннесотскому коду), то таковые зарегистрированы примерно у 10% обследованных горцев и преимущественно у жителей высот, превышающих 3600 м над уровнем моря.

В настоящее время эхокардиография признается одним из наиболее точных неинвазивных методов измерения уровня легочного артериального давления (ЛАД). Недавно проведенные нами сплошные скрининговые ЭХОКГ-измерения систолического ЛАД у постоянных жителей высоты 3100 м над уровнем моря – этнических кыргызов – показали, что систолическое ЛАД выше 50 мм рт. ст. встречается приблизительно у 7% населения, причем в половине случаев (3,4%) – это высокогорная легочная гипертензия (нет сопутствующих заболеваний легких и сердца, могущих быть причиной повышения ЛАД).

ПАТОГЕНЕЗ

Острая альвеолярная гипоксия способствует развитию ЛГ за счет легочной вазоконстрикции. Тем не менее, если альвеолярная гипоксия сохраняется достаточно длительное время, то она вызывает стойкое повышение давления в легочной артерии за счет структурных изменений в легочных сосудах [24]. В основе структурных изменений в стенке легочных сосудов лежат увеличение пролиферации и ингибирование апоптоза гладкомышечных клеток легочных артерий, что приводит к утолщению средней оболочки артерии, а также появлению новой мышечной оболочки в легочных артериолах. Сокращению и пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки способствует нарушение гомеостаза ионов кальция, повышенное образование сосудосуживающих и митогенных факторов, а также уменьшение синтеза сосудорасширяющих и антимитогенных факторов [25, 26]. Помимо констрикции и ремоделирования легочных сосудов в повышении легочного сосудистого сопротивления, особенно при наличии чрезмерного эритроцитоза, дополнительную роль может играть также увеличение вязкости и объема циркулирующей крови [27, 28]. Развитие ЛГ может модулироваться различными дополнительными факторами, включающими индивидуальные особенности организма (выраженность гипоксической легочной вазоконстрикции), этническую принадлежность, географическое положение и ландшафт местности, частоту сезонных миграций на еще большую высоту, наличие сопутствующих заболеваний и другие. Выраженное увеличение ЛАД вызывает повышенную нагрузку на правый желудочек сердца, ведущую к развитию его гипертрофии и дисфункции. Примерно у 10% уроженцев низкогогорья с хронической ВЛГ и у 6,8% коренных горцев развивается застойная правожелудочковая недостаточность [29].

ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Ранние патологоанатомические исследования легких индейцев Квечуа обнаружили структурные изменения в легочных сосудах в виде утолщения стенок легочного ствола и главных ветвей легочной артерии, а также появления мышечной оболочки с циркулярно-ориентированными гладкомышечными клетками в дистальных отделах легочного сосудистого русла, а именно в легочных артериолах размером 20–70 мкм, стенка которых в норме состоит только из одной эластической мембраны [30]. Этот процесс также называется неомускуляризацией легочных артериол. Реже встречается гипертрофия средней оболочки мелких легочных артерий [31], а также наличие продольно ориентированных гладко-

мышечных клеток, расположенных во внутренней оболочке медиальной внутренней эластической мембраны [32]. Аналогичные структурные изменения обнаруживаются также и в венозном русле легких [33, 34].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Раньше ВЛГ относили к хронической горной болезни. Помимо этого выделяли также особые формы горной болезни: подострую горную болезнь младенцев и подострую горную болезнь взрослых. В настоящее время все эти формы относятся к ВЛГ.

Подострая горная болезнь младенцев

Заболевание развивается преимущественно у младенцев ханьского происхождения, родившихся на низкогогорье, при их длительном пребывании (2–3 месяца) на высокогорье [35]. В основе заболевания лежит тяжелая гипоксическая ЛГ с правожелудочковой недостаточностью.

Общие симптомы включают одышку, кашель, раздражительность, цианоз, отеки лица и олигурию [36, 37]. При обследовании выявляются тахипноэ, тахикардия, увеличение печени, хрипы в легких и увеличение сердца. В большинстве случаев заболевание носит фатальный характер. При патологоанатомическом исследовании выявляется значительное увеличение толщины средней оболочки мелких легочных артерий и выраженная гипертрофия правого желудочка сердца [38].

Подострая горная болезнь взрослых

Заболевание развивается у 10–20% акклиматизированных уроженцев низкогогорья при длительном пребывании (более 3 месяцев) на высотах 5800–6700 м в сочетании с интенсивной физической активностью [35]. Частота развития заболевания зависит от высоты местности и продолжительности пребывания на экстремальной высоте [39]. В основе заболевания лежит тяжелая гипоксическая ЛГ с правожелудочковой недостаточностью. Общие симптомы включают одышку, кашель, раздражительность, цианоз, застойные отеки и олигурию [40]. Во время обследования обнаруживаются отеки ног, расширение шейных вен, увеличение печени, асцит, увеличение размеров правой половины сердца, усиление второго тона на легочной артерии [41]. Катетеризация легочной артерии, выполненная на второй день после возвращения в низкогогорье выявляет наличие мягкой ЛГ [41]. Отсутствие эффекта от вдыхания кислорода подтверждает наличие ремоделирования мелких легочных артерий и артериол. Из лабораторных показателей часто отмечаются полицитемия и повышение гематокрита. При рентгенографии органов грудной клетки и эхокардиографии обнаруживаются увеличение сердца за счет правых отделов и признаки ЛГ, а также наличие перикардального выпота [41]. ЛГ и все признаки легочного сердца исчезают в течение нескольких недель пребывания на низкогогорье [40].

Хроническая ВЛГ и легочное сердце

У подавляющего большинства аборигенов высокогорья ЛГ протекает субклинически [23]. У уроженцев низкогогорья проявления ВЛГ могут впервые проявиться через 5–42 месяца пребывания на высоте свыше 3500 м [29]. У коренных жителей высокогорья заболевание может многие годы протекать бессимптомно и впервые проявиться при совершении восхождения на высоту более 300 м выше уровня проживания или после выполнения интенсивной физической нагрузки [42]. Наиболее частыми жалобами являются одышка при

физической нагрузке и за грудиной боли [29]. Могут также отмечаться мышечная слабость, снижение аппетита, кашель и кровохарканье [29]. Довольно частой жалобой являются обмороки и потеря сознания при выполнении тяжелой физической нагрузки вследствие снижения притока крови к левому желудочку сердца и снижения кровоснабжения мозга [23]. У части больных к концу дня появляются небольшие отеки на ногах, иногда они носят более или менее стойкий характер [23]. У многих больных явные признаки болезни обнаруживаются лишь при развитии правожелудочковой недостаточности, характеризующейся одышкой при незначительной физической нагрузке и в покое, сердцебиением и перебоями в работе сердца, тяжестью в правом подреберье [42].

При обследовании обнаруживаются диффузный цианоз вследствие артериальной гипоксемии и формирования артерио-венозных шунтов, умеренно выраженная пульсация по левому краю грудины в III-IV межреберье, сердечный толчок, усиление и расщепление второго тона на легочной артерии, систолический шум на легочной артерии [23, 29]. При развитии правожелудочковой недостаточности появляются набухание шейных вен, периферические отеки, эпигастральная правожелудочковая пульсация, заметное расширение границы сердца вправо, увеличение печени и ее болезненность, отеки, асцит, тахикардия, разнообразные формы аритмий сердца, систолический и диастолический шумы на легочной артерии [23, 29].

ЛАД и легочное сосудистое сопротивление у больных с ВЛГ выше, чем у здоровых горцев, при этом давление заклинивания легочной артерии не изменяется. При развитии выраженной правожелудочковой сердечной недостаточности может наблюдаться даже снижение ЛАД. При небольшой физической нагрузке происходит чрезмерное увеличение ЛАД, указывающее на то, что даже незначительная физическая активность, связанная с повседневной деятельностью, может увеличивать гемодинамическую нагрузку на правый желудочек [43]. В ответ на вдыхание кислорода ЛАД снижается незначительно [44].

Из лабораторных показателей у некоторых больных могут наблюдаться избыточная полицитемия и повышение гематокрита при наличии сопутствующей хронической горной болезни [14].

Электрокардиография позволяет у ряда больных выявить признаки перегрузки и гипертрофии правых отделов сердца: преобладание зубца R в правых прекардиальных отведениях и в отведении aVR, глубокий зубец S в отведениях V₅-V₆, инверсию зубца T, депрессию сегмента ST, высокий остроконечный зубец P в отведениях II, III, aVF, V₁, отклонение электрической оси сердца вправо, ротацию сердца по часовой стрелке [23, 29]. Часто обнаруживается блокада правой ножки пучка Гиса [23, 29]. Кроме того, ранее было показано, что нарушения ритма и проводимости сердца у коренных жителей высокогорья встречаются значительно чаще, чем у жителей низкогогорья [23]. При этом обнаружена высокая корреляция между нарушениями ритма и проводимости сердца и наличием гипертрофии правого желудочка сердца.

С помощью эхокардиографии выявляются наличие и степень выраженности гипертрофии правого желудочка, оцениваются давление в легочной артерии и функциональное состояние правого желудочка [45]. При высоком ЛАД наблюдается уменьшение времени ускорения легочного потока,

возрастание времени выброса из правого желудочка в легочную артерию, а также изменение формы потока в выносящем тракте правого желудочка. При этом происходит смещение пика скорости потока в первую половину систолы и появление выемки на склоне замедления легочного потока. При высоком ЛАД часто развивается расширение легочной артерии и недостаточность клапанов легочной артерии.

При развитии правожелудочковой сердечной недостаточности выявляются гипертрофия и дилатация правых отделов сердца, а также нарушение систолической и диастолической функции правого желудочка [45]. Левый желудочек может иногда сдавливаться дилатированным правым желудочком и приобретать форму полумесяца, при этом также происходит уплощение и парадоксальное движение межжелудочковой перегородки. При значительном расширении правого желудочка сердца с растяжением фиброзного кольца трикуспидального клапана развивается выраженная трикуспидальная регургитация.

При рентгенографии органов грудной клетки обнаруживают увеличение сердца в размерах за счет правых отделов, выбухание ствола легочной артерии, расширение корней за счет крупных ветвей легочных артерий и усиление легочного рисунка [29].

ЛЕЧЕНИЕ

В ранних исследованиях было показано, что при мягкой и умеренной ВЛГ смена места жительства с переселением в равнинные местности приводит к постепенному снижению ЛАД в течение нескольких месяцев [46, 47]. Однако влияние спуска на низкоегорье на течение тяжелой ВЛГ и хронического высокогорного легочного сердца изучено недостаточно. Тем не менее, учитывая важную роль гипоксии в патогенезе заболевания, следует ожидать положительный эффект от смены места жительства с переселением в равнинные местности. Действительно, одномесечное пребывание на низкоегорье горцев с декомпенсированным хроническим высокогорным легочным сердцем способствует нормализации работы правого желудочка сердца и исчезновению признаков его перегрузки по данным электрокардиографии [23]. В другом наблюдении 102 больных с ВЛГ сообщалось об исчезновении симптомов заболевания у 99 из них через 1-21 месяц после эвакуации в равнинную местность [29]. Из 12 больных с декомпенсированным хроническим высокогорным легочным сердцем эвакуация привела к клиническому улучшению у 10, в то время как у двух больных заболевание продолжало прогрессировать [29]. Следует также отметить, что большинство больных в силу различных обстоятельств не могут, либо не желают менять место жительства, что вызывает необходимость применения фармакологических средств при лечении этого заболевания. Однако лечение ВЛГ и хронического легочного сердца фармакологическими препаратами в настоящее время не разработано.

В раннем неконтролируемом исследовании было показано снижение систолического ЛАД более чем на 20% после приема нифидипина у двух третей горцев с мягким и умеренным повышением ЛАД [48]. Тем не менее, для достижения значимого эффекта необходим прием больших доз препарата, что может увеличивать частоту и выраженность системных побочных эффектов [49].

В недавнем исследовании изучалась безопасность и эффективность длительного приема ацетазоламида в дозе 250 мг/день у 55 больных с хронической горной болезнью [27]. В качестве вторичных конечных точек оценивались эхокардиографические показатели. Согласно результатам исследования, длительный прием ацетазоламида приводил к увеличению сердечного выброса и снижению легочного сосудистого сопротивления, что, по мнению авторов исследования, было обусловлено уменьшением вязкости крови, а не прямым эффектом препарата на тонус легочных сосудов.

В недавних неконтролируемых исследованиях было показано достоверное снижение систолического ЛАД у горцев с мягким и умеренным повышением легочного давления после однократного приема антагониста эндотелиновых рецепторов бозентана [50] и ингибитора Rho-киназы фасудила [51]. Оба препарата переносились хорошо и не вызывали выраженных побочных эффектов. Учитывая эффективность однократного приема препаратов, необходимо проведение контролируемых клинических испытаний для оценки их эффективности при длительном применении.

В недавнем предварительном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании оценивалась эффективность двух доз силденафила (75 мг/день и 300 мг/день) в сравнении с плацебо в снижении ЛАД у 22 коренных жителей Тянь-Шаня [52]. Первичной конечной точкой было снижение среднего ЛАД через 12 недель после лечения. Лечение силденафилом приводило к достоверному снижению ЛАД, увеличению пройденной за 6 минут дистанции и повышению сердечного выброса.

ПРОФИЛАКТИКА

В ранних и недавних исследованиях было показано, что у больных с хронической горной болезнью и умеренно повышенным ЛАД в ответ на небольшую физическую нагрузку, происходит чрезмерное повышение ЛАД [14, 43, 53, 54], указывающее на то, что даже незначительная физическая активность, связанная с повседневной деятельностью, может увеличивать гемодинамическую нагрузку на правый желудочек и приводить в последующем к его декомпенсации. Поэтому для предотвращения развития и прогрессирования хронического легочного сердца важное значение имеет режим труда [23].

Наличие синдрома ожирения с гиповентиляцией в условиях высокогорья может усиливать повышение ЛАД, а также способствовать его прогрессированию [55, 56]. Поэтому в условиях высокогорья важное значение в профилактике хронической ВЛГ и хронического легочного сердца приобретает борьба с ожирением путем адекватного повышения физической активности и рационального питания [23]. Применение специальных дыхательных упражнений, таких как медленное, глубокое дыхание, и дыхательная гимнастика, направленная на улучшение подвижности диафрагмы, могут приводить к уменьшению выраженности альвеолярной гипоксии и за счет этого способствовать меньшему нарастанию ЛАД [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При длительном проживании в условиях высокогорья у определенной части людей могут развиваться болезни, обусловленные воздействием горного климата, основным воздействующим фактором которого является гипоксия. Выраженная ЛГ в последующем приводит к гипертрофии правого желудочка сердца и развитию правосторонней сердечной недостаточности. Хотя смена места жительства с переселением в равнинные местности приводит к постепенному снижению ЛАД, большинство больных в силу различных обстоятельств не могут, либо не желают менять место жительства. В недавних контролируемых исследованиях было показано, что фармакологические препараты, модулирующие гипоксическую легочную вазоконстрикцию, способны эффективно снижать ЛАД при кратковременном применении у горцев. Необходимы дальнейшие контролируемые исследования для оценки эффективности длительного применения этих препаратов для лечения хронической ВЛГ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Glover GH, Newsom IE. Brisket disease (dropsy of high altitudes). *Colorado Agricultural Experiment Station*; 1915.
2. Glover G, Newsom I. Further studies on brisket disease. *J Agric Res*. 1918;15:409-419.
3. Jensen R. Right heart failure. *Calif Vet*. 1952;5:18-19.
4. Alexander A, Jensen R. Gross cardiac changes in cattle with high mountain (brisket) disease and in experimental cattle maintained at high altitudes. *Am. J. Vet. Res*. 1959;20:680-689.
5. Hecht H, Lange R, Carnes WH, et al. Brisket disease. I. General aspects of pulmonary hypertensive heart disease in cattle. *Trans Assoc Am Physicians*. 1959;72:157-172.
6. Alexander AF, Will DH, Grover RF, Reeves JT. Pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy in cattle at high altitude. *Am J Vet Res*. 1960;21:199-204.
7. Peirson R, Jensen R. Brisket disease. In: Fincher M, Gibbons W, Mayer K, Park S, eds. *Diseases of Cattle*. Evanston, IL: American Veterinary Publications; 1956:717-723.
8. Will DH, Alexander AF, Reeves JT, Grover RF. High altitude-induced pulmonary hypertension in normal cattle. *Circ Res*. 1962;10:172-177.
9. Grover RF, Reeves JT, Will DH, Blount SG. Pulmonary vasoconstriction in steers at high altitude. *Journal of Applied Physiology*. 1963;18:567-574.
10. Alexander AF, Jensen R. Pulmonary vascular pathology of bovine high mountain disease. *Am J Vet Res*. 1963;24:1098-1111.
11. Alexander AF, Jensen R. Pulmonary vascular pathology of high altitude-induced pulmonary hypertension in cattle. *Am J Vet Res*. 1963;24:1112-1122.
12. Alexander AF, Jensen R. Pulmonary arteriographic studies of bovine high mountain disease. *Am J Vet Res*. 1963;24:1094-1097.

13. Hultgren HN, Grover RF. Circulatory adaptation to high altitude. *Annu Rev Med.* 1968;19:119-152.
14. Penalzoa D, Sime F. Chronic cor pulmonale due to loss of altitude acclimatization (chronic mountain sickness). *Am J Med.* 1971;50:728-743.
15. Leon-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT, et al. Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. *High Alt Med Biol.* 2005;6:147-157.
16. Poor HD, Girgis R, Studer SM. World Health Organization Group III pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis.* 2012;55:119-127.
17. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2009;30:2493-2537.
18. Сарыбаев А.Ш., Джумагулова А.С. Вклад академика М.Миррахимова в горную медицину и проблемы высокогорной медицины в Кыргызской Республике на современном этапе (посвящается памяти и 85-летию со дня рождения академика М.М.Миррахимова). *Центрально-Азиатский Медицинский Журнал.* 2012; 18: 5-9. / Sarybaev A.Sh., Dzhumagulova A.S. Vklad akademika M.Mirrahimova v gornuju medicinu i problemy vysokogornoj mediciny v Kyrgyzskoj Respublike na sovremennom jetape (posvjashhaetsja pamjati i 85-letiju so dnja rozhdenija akademika M.M.Mirrahimova). *Central'no-Aziatskij Medicinskij Zhurna.* 2012; 18: 5-9.
19. Penalzoa D, Arias-Stella J. The heart and pulmonary circulation at high altitudes: healthy highlanders and chronic mountain sickness. *Circulation.* 2007;115:1132-1146.
20. Миррахимов М.М. Болезни сердца и горы. Фрунзе: Кыргызстан; 1971. / Mirrahimov M.M. Bolezni serdca i gory. Frunze: Kyrgyzstan; 1971.
21. Миррахимов М.М. Хроническое высокогорное легочное сердце. *Тер. архив.* 1982; 11: 91-96. / Mirrahimov M.M. Hronicheskoe vysokogornoe legochnoe serdce. *Ter. arhiv.* 1982; 11: 91-96.
22. Campos Rey De Castro J, Iglesias B. [Anatomical & pathological data on 49 normal persons native to & residents of high altitudes (3,700-5,000 meters) who died accidentally]. *Rev Latinoam Anat Patol.* 1957;1:109-130.
23. Миррахимов ММ, Мейманалиев ТС. Высокогорная кардиология: Очерки. Фрунзе: Кыргызстан; 1984. / Mirrahimov MM, Mejmanaliev TS. Vysokogornaja kardiologija: Ocherki. Frunze: Kyrgyzstan; 1984.
24. Cahill E, Rowan SC, Sands M, et al. The pathophysiological basis of chronic hypoxic pulmonary hypertension in the mouse: vasoconstrictor and structural mechanisms contribute equally. *Exp Physiol.* 2012;97:796-806.
25. Shimoda LA, Sham JS, Shimoda TH, Sylvester JT. L-type Ca(2+) channels, resting [Ca(2+)](i), and ET-1-induced responses in chronically hypoxic pulmonary myocytes. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2000;279:L884-894.
26. Stenmark KR, Fagan KA, Frid MG. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: cellular and molecular mechanisms. *Circ Res.* 2006;99:675-691.
27. Richalet JP, Rivera-Ch M, Maignan M, et al. Acetazolamide for Monge's disease: efficiency and tolerance of 6-month treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:1370-1376.
28. Ou LC, Sardella GL, Hill NS, Thron CD. Possible role of pulmonary blood volume in chronic hypoxic pulmonary hypertension. *J Appl Physiol.* 1993;74:3020-3026.
29. Singh I, Khanna PK, Lal M, et al. High-altitude pulmonary hypertension. *Lancet.* 1965;1:146-150.
30. Arias-Stella J, Saldana M. The muscular pulmonary arteries in people native to high altitude. *Med Thorac.* 1962;19:484-493.
31. Arias-Stella J, Saldana M. The terminal portion of the pulmonary arterial tree in people native to high altitudes. *Circulation.* 1963;28:915-925.
32. Heath D, Williams D. Pulmonary vascular remodelling in a high-altitude Aymara Indian. *Int J Biometeorol.* 1991;35:203-207.
33. Wagenvoort CA, Wagenvoort N. Pulmonary venous changes in chronic hypoxia. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol.* 1976;372:51-56.
34. Wagenvoort CA, Wagenvoort N. Pulmonary veins in high-altitude residents: a morphometric study. *Thorax.* 1982;37:931-935.
35. Anand IS, Wu T. Syndromes of subacute mountain sickness. *High Alt Med Biol.* 2004;5:156-170.
36. Khoury GH, Hawes CR. Primary pulmonary hypertension in children living at high altitude. *J Pediatr.* 1963;62:177-185.
37. Sui GJ, Liu YH, Cheng XS, et al. Subacute infantile mountain sickness. *J Pathol.* 1988;155:161-170.
38. Heath D, Harris P, Sui GJ, et al. Pulmonary blood vessels and endocrine cells in subacute infantile mountain sickness. *Respir Med.* 1989;83:77-81.
39. Anand IS. Hypoxia and the pulmonary circulation. *Thorax.* 1994;49 Suppl:S19-24.
40. Poduval RG. Adult subacute mountain sickness - a syndrome at extremes of high altitude. *J Assoc Physicians India.* 2000;48:511-513.
41. Anand IS, Malhotra RM, Chandrashekhar Y, et al. Adult subacute mountain sickness - a syndrome of congestive heart failure in man at very high altitude. *Lancet.* 1990;335:561-565.
42. Singh I. High-altitude pulmonary hypertension. *American Heart Journal.* 1966;71:841-843.
43. Stuber T, Sartori C, Schwab M, et al. Exaggerated pulmonary hypertension during mild exercise in chronic mountain sickness. *Chest.* 2010;137:388-392.
44. Canepa A, Chavez R, Hurtado A, et al. Pulmonary circulation at sea level and at high altitudes. *J Appl Physiol.* 1956;9:328-336.
45. Maripov A, Mamazhakypov A, Karagulova G, et al. High altitude pulmonary hypertension with severe right ventricular dysfunction. *Int J Cardiol.* 2013
46. Sime F, Penalzoa D, Ruiz L. Bradycardia, increased

- cardiac output, and reversal of pulmonary hypertension in altitude natives living at sea level. *Br Heart J*. 1971;33:647-657.
47. Grover RF, Vogel JH, Voigt GC, Blount SG, Jr. Reversal of high altitude pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 1966;18:928-932.
 48. Antezana AM, Antezana G, Aparicio O, et al. Pulmonary hypertension in high-altitude chronic hypoxia: response to nifedipine. *Eur Respir J*. 1998;12:1181-1185.
 49. Rivera-Ch M, Leon-Velarde F, Huicho L. Treatment of chronic mountain sickness: critical reappraisal of an old problem. *Respir Physiol Neurobiol*. 2007;158:251-265.
 50. Kojonazarov B, Isakova J, Imanov B, et al. Bosentan reduces pulmonary artery pressure in high altitude residents. *High Alt Med Biol*. 2012;13:217-223.
 51. Kojonazarov B, Myrzaakhmatova A, Sooronbaev T, et al. Effects of fasudil in patients with high-altitude pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2012;39:496-498.
 52. Aldashev AA, Kojonazarov BK, Amatov TA, et al. Phosphodiesterase type 5 and high altitude pulmonary hypertension. *Thorax*. 2005;60:683-687.
 53. Groepenhoff H, Overbeek MJ, Mule M, et al. Exercise pathophysiology in patients with chronic mountain sickness exercise in chronic mountain sickness. *Chest*. 2012;142:877-884.
 54. Pratali L, Rimoldi SF, Rexhaj E, et al. Exercise induces rapid interstitial lung water accumulation in patients with chronic mountain sickness. *Chest*. 2012;141:953-958.
 55. Lupi-Herrera E, Seoane M, Sandoval J, et al. Behavior of the pulmonary circulation in the grossly obese patient. Pathogenesis of pulmonary arterial hypertension at an altitude of 2,240 meters. *Chest*. 1980;78:553-558.
 56. Valencia-Flores M, Rebollar V, Santiago V, et al. Prevalence of pulmonary hypertension and its association with respiratory disturbances in obese patients living at moderately high altitude. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28:1174-1180.