

*Кожоназаров Б.К.*

## ВЫСОТНАЯ ЛЕГОЧНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

*В.К. Kozhonazarov*

### HIGH ALTITUDE PULMONARY HYPERTENSION

УДК: 616.12-008.331.1;575.191;616.1

Высотная легочная артериальная гипертония (ВЛАГ) является реальной проблемой здравоохранения высокогорных регионов мира. Системные и легочные артерии имеют различную структуру, отражая различную функцию этих циркуляторных систем в организме. Легочное кровообращение в отличие от системного, имеет уникальную особенность отвечать вазоконстрикцией в ответ на снижение кислорода в окружающей среде и альвеолах [1].

Коренные горцы проживают в условиях гипобарической гипоксии с низким парциальным давлением кислорода в окружающей среде. Вследствие чего, у них может развиваться альвеолярная гипоксия, гипоксемия, ВЛАГ и полицитемия. В настоящее время известно, что предрасположенность к развитию ВЛАГ существенно различается среди индивидуумов. Показано, что часть горцев подвержена развитию ВЛАГ, тогда как у другой части ВЛАГ не развивается. Под адаптацией к высокогорью подразумевается изменения в транспортной системе кислорода. Роль легочной гипертонии в этом процессе точно не установлена. Некоторые исследователи полагают, что ВЛАГ является маркером хронической гипоксии, но ее роль в адаптации к высокогорью не совсем доказана и некоторые теории пока не находят явного подтверждения. ВЛАГ является осложнением в процессе адаптации к условиям высокогорья. Легкая или средняя степень легочной гипертонии обычно сочетается с нормальной жизнью в высокогорье. Тяжелая степень ВЛАГ рассматривается как высокогорное заболевание с нарушением качества жизни и риском развития внезапной смерти.

Впервые у жителей высокогорья возможность развития легочной гипертонии предположил А. Hurtado в 1932 году, когда он обнаружил на аутопсии расширенную легочную артерию и утолщение стенок артериол у жителя Морокоча (4540 м) в Перу [2]. Реальные исследования по изучению эффектов высокогорья на кардио-респираторную систему начались чуть более 50 лет назад. Rotta и соавт., в

1956 году впервые описали, что у мужчин и женщин, проживающих в условиях высокогорья, имеется легочная гипертония и гипертрофия правого желудочка сердца [3]. Чуть позже рядом ученых проведены исследования, подтверждающие данное наблюдение, у жителей перуанских Анд [4, 5], Колорадо [6] и у временных жителей Гималаев [7]. Hurtado в 1960 году описал, что критической высотой для развития легочной гипертонии и ГПЖ у людей, является 3000 м над уровнем моря [8]. Хотя по нашим собственным наблюдениям ВЛАГ и ГПЖ сердца может развиваться на высотах от 2500 - 2800 м над уровнем моря [9]. Существуют значительные географические различия в уровне ЛАД, даже у горцев, проживающих на одинаковых высотах. Так, например, у жителей Ла-Ороя, Перу (3700 м.) среднее ЛАД было значительно выше, чем у коренных жителей Тибета (3600 м.), у которых наблюдаются самые низкие значения ЛАД, идентичные значениям ЛАДср жителей равнины [10]. В то же время у ханьцев (китайцев мигрировавших на Тибет) ЛАДср намного выше, чем у коренных жителей Тибета. Также было показано, что частота встречаемости ВЛАГ намного меньше у Тибетцев, чем у коренных жителей Анд, что указывает на разнородность данных популяций [11] и возможно лучшую адаптированность Тибетцев [12]. Это подтверждает то, что имеются некоторые генетические предпосылки к гиперчувствительности к высотной гипоксии, которые говорят о том, что Тибетцы лучше адаптировались к высокогорью, чем коренные жители Анд. Некоторые ученые утверждают, что Тибетцы живут в высокогорье в течение многих поколений и гораздо дольше, чем коренные жители Анд и таким образом имели больше времени для адаптации. Однако анализ гаплотипов Y хромосомы показали, что тибетцы, мигрировали на Тибет из бассейна реки Хуанхэ всего лишь 6000 лет назад [13], что на несколько тысяч лет позже, чем популяция индейцев Анд [14]. Как было сказано выше частота встречаемости ВЛАГ у Тибетцев гораздо ниже, чем у Ханьцев

[15], что может отражаться в генетическом преимуществе Тибетцев, которые имеют более низкий гематокрит [16, 17] и тонкую гладкомышечную оболочку легочных сосудов [18], что приводит к минимизации легочного давления при высотной гипоксии. Показано, что этот признак наследуется как простой доминантный тип наследования.

Чем же объясняют исследователи различия в уровнях ЛАДср у горцев, проживающих на сходных высотах, но в различных географических регионах земного шара? Как было сказано выше, причина таких расхождений может быть связана с естественной акклиматизацией. Позже было показано, что у тибетцев продукция NO в легких в 2 раза выше, чем у низкогорцев [19], и это объясняет то, что они, проживая на экстремальных высотах, в то же время имеют низкие значения ЛАДср [10]. При изучении аутопсийного материала было показано, что у мужчин-тибетцев, проживавших на высоте 3600м над уровнем моря (Ладах) отсутствует явное легочное сосудистое ремоделирование, которое является следствием легочной гипертонии, и обнаружена тонкая гладкая мускулатура в мелких легочных артериях [18]. Схожие результаты были обнаружены у животных обитающих на больших высотах, например у яков [20] и других особей, что наводит на мысль о генетическом приспособлении к высокогорью.

Кроме того, важным фактором предрасположенности к развитию ВЛАГ является наследственная гиперреактивность сосудистого ложа легких к гипоксии, которая наследуется по рецессивному признаку [21]. Впервые описали гипоксическую вазоконстрикцию Motley et al., [22] в 1947 году у 5 практически здоровых субъектов, согласившихся на катетеризацию правых отделов сердца. При вдыхании гипоксической газовой смеси с 10% содержанием кислорода ЛАДср увеличилось у них с 13 до 23 мм рт ст. Позже было описано, как у одного коренного жителя высоты 3750 м экзогенная гипоксия вызвала снижение сатурации артериальной крови (SaO<sub>2</sub>) до 59% и повышение ЛАДср с 22 до 62 мм рт ст [23]. Детальные исследования, проведенные нами, позволили разделить горцев на 3 группы – нормореакторы, гиперреакторы и собственно больные ВЛАГ [24-26]. У нормореакторов реакция сосудистого русла в ответ на гипоксию была незначительной. в то время как у гиперреакторов ЛАДср повышалось в 2 и более раза от исходного. Таким образом, помимо гипо-

ксической легочной вазоконстрикции важную, если не решающую роль в повышении легочного сосудистого сопротивления играют анатомические изменения, к которым относится утолщение мышечной медиальной оболочки по отношению к просвету легочных артерий и артериол [27]. У индивидуумов, обитающих на высокогорье, стенка легочного ствола и главных ветвей легочной артерии утолщена, а увеличение толщины мышечной медиальной оболочки отражает наличие хронической легочной гипертонии [28, 29].

Как было сказано выше, легочные гипертензии ассоциируются со структурными изменениями легочного сосудистого русла, которые увеличивают степень легочного артериального давления и легочного сосудистого сопротивления [30, 31]. Вдобавок, изменения, которые присутствуют в стенке легочных сосудов, приводят к эндотелиальной дисфункции и увеличению циркулирующего эндотелина, увеличению соотношения тромбоксана и простаглицлина [32], дисфункции тромбоцитов и увеличению уровня серотонина [33], а также снижению высвобождения NO и эндотелий-зависимой вазодилатации [34]. Вышеперечисленные вазоактивные медиаторы эндотелин-1, ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), ангиотензин II, серотонин, окись азота (NO), брадикинин, простогландины (PGI<sub>2</sub>), предсердный натрийуретический пептид (ANP) и другие могут быть вовлечены и в патогенез ВЛАГ. Практическую важность представляет изучение механизмов, лежащих в основе гипоксической легочной вазоконстрикции, ремоделирования сосудов легких и развития гипертрофии правых отделов сердца. Считается, что при эндотелиальной дисфункции, которая присутствует при легочных артериальных гипертензиях гипоксического генеза, может нарушаться соотношения данных вазоактивных медиаторов.

Таким образом, вазоактивные медиаторы играют важную роль в генезе легочных артериальных гипертензий и исследования в данном направлении интенсивно ведутся. Однако до настоящего времени роль данных вазоактивных медиаторов в генезе ВЛАГ достаточно не изучена.

#### Литература:

1. von Euler US, Liljestrand G. Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. Acta Physiol Scand 1946; 12: 301–320.

2. Hurtado A. Respiratory adaptations in the Indian natives of the Peruvian Andes. *Am J Phys Anthropol.* 1932; V.17: 137 - 165.
3. Rotta A., Canepa A., Hurtado A. Pulmonary circulation at sea level and at high altitude // *J. Appl. Physiol.* – 1956. – V. 9. – p. 328 - 36.
4. Penalzoza D, Arias-Stella J, Sime F et al. The heart and pulmonary circulation in children at high altitudes: physiology, anatomical and clinical observations. *Pediatrics* 1964; 34: 368-382
5. Sime F., Banchemo N., Penalzoza D. et al. Pulmonary hypertension in children born and living at high altitudes. *Am J Cardiol.* 1963; 11: 143-149.
6. Vogel J.H., Weaver W.F., Rose R.L. et al Pulmonary hypertension on exertion in normal man living at 10,150 feet (Leadville, Colorado). *Med. Thorac.* 1962; 19: 461-77.
7. Singh I., Khanna P.K., Lal M., et al. High-altitude pulmonary hypertension. *Lancet.* 1965; 1(7404):146-150.
8. Hurtado A. Some clinical aspects of life at high altitudes. *Ann Intern Med.* 1960 Aug;53:247-58
9. Aldashev A.A., Sarybaev A.Sh., Sydykov A.S. et al., Characterization of High-Altitude Pulmonary Hypertension in the Kyrgyz: Association with Angiotensin-Converting Enzyme Genotype. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; Vol 166: 1396-1402.
10. Groves B.M., Droma T., Sutton J.R. et al. Minimal hypoxic pulmonary hypertension in normal Tibetans at 3,658 m. *J Appl Phys.* 1993; 74 (1): 312 - 318.
11. Moore L.G. Human genetic adaptation to high altitude. *High Alt Med Biol.* 2001; 2: 257–279.
12. Su B., Xiao C., Deka R. et al. Y chromosome haplotypes reveal prehistorical migrations to the Himalayas. *Hum Genetics.* 2000; 107(6): 582–590.
13. Beall C.M. Tibetan and Andean patterns of adaptation to high-altitude hypoxia. *Hum Biol.* 2000; 72 (1): 201–228.
14. Rupert J.L., Koehle M.S. Evidence for genetic basis for altitude-related illness. *High Alt med Biol.* 2006; 7(2):150-167.
15. Ge R.-L., and Helun H. Current concept of chronic mountain sickness: pulmonary hypertension-related high-altitude heart disease. *Wilderness Environ Med.* 2001; 12: 190–194.
16. Garruto R.M., Chin C.T., Weitz C.A. et al. Hematological differences during growth among Tibetans and Han Chinese born and raised at high altitude in Qinghai, China. *Am J Phys Anthropol.* 2003; 122: 171–183.
17. Wu T., Wang X., Wei C. et al. Hemoglobin levels in Qinghai–Tibet: different effects of gender for Tibetans vs. Han. *J Appl Physiol* 2005; 98(2): 5898–604.
18. Gupta M.L., Rao K.S., Anand I.S. et al. Lack of smooth muscle in the small pulmonary arteries of the native Ladakhi. Is the Himalayan highlander adapted? *Am Rev Respir Dis.* 1992; 145: 1201 - 1204.
19. Beall C.M., Laskowski D., Strohl K.P. et al. Pulmonary nitric oxide in mountain dwellers. *Nature.* 2001; V414: 411 - 412.
20. Durmowicz A.G., Hofmeister S., Kadyraliev T.K., Aldashev A.A., Stenmark K.R. Functional and structural adaptation of the yak pulmonary circulation to residence at high altitude. *J Applied Physiol.* 1993; 74: 2276 - 2285.
21. Will D.H., Hicks J.L., Card C.S. Inherited susceptibility of cattle to high altitude pulmonary hypertension. *J Appl Physiol.* 1975; 38: 491 - 494.
22. Motley H.L., Cournand A., Werko L., et al. Influence of short periods of induced acute anoxia upon pulmonary artery pressure in man. *Am J Physiol.* 1947; 150: 315 – 320.
23. Lockhart A., Zelter M., Mensch – Dechene J., et al. Pressure flow volume relationships pulmonary circulation of normal highlanders. *J Appl Physiol.* 1976; 41: 449 – 456.
24. Aldashev A.A., Moldotashev I.K., Titov V.O., et al. Increased platelet Ca<sup>2+</sup> channel activity in highlanders with hyperreactivity of pulmonary vessels. *Int J Sports Med.* 1992; 13: 81 – 82.
25. Mirrakhimov M., Winslow R. The cardiovascular system at high altitude // *Environmental physiology / Edited by M. Fregley, C. Blatteal.* – Oxford University Press, New – York, Oxford, 1996. – p. 1241 – 1258.
26. Aldashev A.A. High altitude pulmonary hypertension and signal transduction in the cardiovascular system. *Recept. Signal Transduct. Res.* – 2000. – V. 20. – 4. – p. 255 – 278.
27. Arias-Stella J., Saldana M. The terminal portion of the pulmonary arterial tree in people native to high altitude. *Circulation.* 1963; 28: 915 - 925.
28. Saldana M., Arias-Stella J. Studies on the structure of the pulmonary trunk II: the evolution of the elastic configuration of the pulmonary trunk in people native to high altitudes. *Circulation.* 1963; 27: 1094 - 1100.
29. Saldana M., Arias-Stella J. Studies on the structure of the pulmonary trunk III: The thickness of the media of the pulmonary trunk and ascending aorta in high altitude native. *Circulation.* 1963; 27: 1101.
30. Hall IP, Cole AT. Altitude induced illness. *BMJ.* 1992; 304(6842):1633-4
31. Heath D., Helmholtz H.F. Jr., Burchell H.B. et al. Graded pulmonary vascular changes and hemodynamic findings in cases of atrial and ventricular septal defect and patent ductus arteriosus. *Circulation.* 1958; 18(6):1155-1166.
32. Christman B.W., McPherson C.D., Newman J.H. et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1992; 327(2):70-75
33. Hervé P., Launay J.M., Scrobohaci M.L. et al. Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. *Am J Med.* 1995; 99(3): 249-254.
34. Celermajer DS, Sorensen K, Ryalls M, et al. Impaired endothelial function occurs in the systemic arteries of children with homozygous homocystinuria but not in their heterozygous parents. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 22: 854–858.