

Акунов А. Ч., Сарыбаев А. Ш.

ОСТРАЯ ГОРНАЯ БОЛЕЗНЬ И НОВОЕ В ЕЕ ПАТОФИЗИОЛОГИИ

A.Ch. Akunov, A.Sh. Sarybaev

ACUTE MOUNTAIN SICKNESS AND NOVELTIES IN ITS PATHOPHYSIOLOGY

УДК: 616-001.8; 616-001.12

Изучение высокогорных заболеваний приобретает все большую актуальность в связи постепенно увеличивающимся числом людей, поднимающихся на высокогорье. Наиболее часто из них встречается острая горная болезнь. Понимание патогенеза данного расстройства поможет улучшить его профилактику и лечение. В данной статье описываются исследования по изучению механизмов острой горной болезни, проведенные преимущественно за последнее десятилетие.

Ключевые слова: высокогорье, острая горная болезнь, патофизиология.

Research on high altitude disorders is becoming topical in connection with increasing number of people who travel to high altitude. The most common disorder is an acute mountain sickness. A better understanding of this disorder will improve its prevention and management. This article describes studies of the mechanisms of the acute mountain sickness, mainly during the last decade.

Key words: high altitude, acute mountain sickness, pathophysiology

Все больше и больше людей поднимаются на высокогорье на работу или с целью отдыха. Например, сотрудники высокогорных обсерваторий на высотах выше 5000 м нум [1] или рудников на высоте 4500 м нум [2].

Наиболее распространенной из высокогорных заболеваний является острая горная болезнь (ОГБ). Частота ОГБ повышается по мере увеличения высоты, однако, имеют значение, также, скорость подъема, высота, на которой ночует человек, предшествующая адаптация и индивидуальная восприимчивость. По данным Hackett и Rennie [3] частота ОГБ у туристов в Непале составляет 31-43% на высоте 4343 м нум. У Maggiolini и др [4] распространенность ОГБ в Альпах составила 9% на высоте 2850 м нум, 13% - на высоте 3050 м нум, и 34% на высоте 3650 м нум. Nonigman и др [5] сообщил о частоте ОГБ на высотах от 2500 до 2900 м нум равной приблизительно 22%.

Патофизиология

Отек и сосудистая реактивность. Для того, чтобы понять механизм церебрального отека, ведущему к ОГБ, применялись разнообразные методы исследования. Симптомы частично обусловлены повышением внутричерепного давления [6], однако полученных данных пока недостаточно, чтобы объяснить все симптомы ОГБ лишь повышенным внутричерепным давлением.

Наиболее убедительные доказательства за церебральный отек во время ОГБ получены в

исследовании, проведенном Hackett и др. [6], где, на МРТ отмечались интенсивные T2 сигналы в белом веществе мозга, особенно в мозолистом теле. Эти данные подтверждают вазогенную природу отека с повышением проницаемости эндотелия. Причиной “протечки” может быть повышение внутричерепного давления или прямой эффект гипоксемии. Другой, альтернативной, гипотезой – цитотоксический отек – является снижение активности энергозависимых насосов в клеточной мембране, что вызывает вход жидкости внутрь клетки. Однако, эта теория малоубедительна, так как необходима очень выраженная гипоксемия (уровень PO₂ от 12 до 19 мм рт.ст.), чтобы произошла остановка насосов.

Как уже указывалось выше, симптомы ОГБ согласуются с повышением внутричерепного давления из-за увеличения экстравазальной жидкости [6], но они не согласуются с существенным повышением тканевого объема. Согласно одной из гипотез, у индивидуумов, восприимчивых к ОГБ, имеется относительная альвеолярная гиповентиляция и более высокие уровни PCO₂, что ведет к повышенному церебральному кровотоку (ЦКТ), с развитием, затем, вазогенного церебрального отека.

Результаты исследований, проведенных для проверки данной гипотезы, были противоречивы. Jensen и др [7] не выявил никакой разницы в ЦКТ у пациентов с ОГБ и здоровыми людьми. Измерив кровотоки средней мозговой артерии путем использования интракраниального Доплер УЗИ, Baumgarten и др [8] и Jansen и др [9] обнаружили большую гиперактивную хемочувствительность к гипоксии и гиперкапнии, и таким образом, более выраженную, вазодилатацию у субъектов с ОГБ.

Также были проведены исследования по изменению церебральной оксигенации для выявления индивидуальных различий и, таким образом, потенциальной восприимчивости к ОГБ. Интересное исследование провели Imray и др [10], в котором, на высоте 5260 м нум, наблюдались оптимальные ЦКТ и церебральная оксигенация при уровне 30% от максимального потребления кислорода во время нагрузки. Однако, затем, эти показатели снижались, по мере увеличения нагрузки. Subudhi и др [11] изучали церебральную оксигенацию при нормоксической и гипоксической нагрузке и обнаружили, что церебральная оксигенация

падает по мере увеличения нагрузки, однако не смогли связать полученные результаты с образованием отека мозга. Все эти результаты указывают на то, что вазореактивность ЦКТ играет роль в восприимчивости или развитии ОГБ, однако каким образом – остается неясным.

Помимо этого, существует огромный интерес к роли оксидативного стресса и сосудистой проницаемости в развитии ОГБ. Bailey и Davis [12] обратили внимание на повышение сосудистой проницаемости, вызванной свободными радикалами, в мышечных тканях мужчин-добровольцев, поднятых на высокогорье. Это дало повод авторам предположить, что церебральный отек при ОГБ имеет подобный же механизм. У субъектов, при быстром подъеме на 4559 м нум, отмечались повышение уровня цитокинов, маркеров мышечного повреждения, активных форм кислорода (АФК), однако эти показатели не коррелировали с симптомами и тяжестью ОГБ [13]. В двух исследованиях, Magalhaes и др [14, 15] сначала измеряли реакцию АФК, а затем блокировали ее у мышей на высоте 7000 м нум. На такой экстремальной высоте повышался уровень АФК, а блокада снижала уровень АФК. Bailey и др [16] давали исследуемым гипоксическую смесь (содержание O₂ – 12%) в течение 18 часов, затем определяли уровень АФК, проводили МРТ головного мозга, люмбарную пункцию и оценивали симптомы ОГБ. У половины исследуемых была ОГБ, однако корреляция между выраженностью ОГБ и любым из этих показателей отсутствовала.

Другой гипоксия-индуцируемый медиатор сосудистой пролиферации и проницаемости, сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР), повысился при подъеме на 4559 м нум, однако, опять, отсутствовало различие между субъектами с и без ОГБ [17]. Schoch и др [18], выявили у мышей в условиях гипоксии повышение СЭФР и признаки церебрального отека, которые отсутствовали у других мышей, с введенными нейтрализующими антителами к СЭФР. Tissot van Patot и др [19] обнаружили более высокие уровни СЭФР у исследуемых на высоте 4559 м нум, которые были коррелировали с симптомами ОГБ. Таким образом, роль оксидативного стресса и СЭФР в сосудистой проницаемости и симптоматике ОГБ требует уточнения.

Сниженная альвеолярная вентиляция. Одной из первых и наиболее важных физиологических реакций на гипоксию является компенсаторное увеличение вентиляции - гипоксический вентиляторный ответ (ГВО). Гипервентиляция усиливает альвеолярную вентиляцию и защищает организм от выраженной гипоксемии [20]. Предположение о том, что сниженный ГВО может быть одной из причин возникновения ОГБ очень распространено, хотя,

большинство исследований [21-23], измерявших ГВО у субъектов, поднимавшихся на высокогорье, не выявило устойчивой связи между низким ГВО и последующим развитием ОГБ. Однако, Burtcher и др [24] применили пойкилокапнический ГВО тест. Восприимчивость к ОГБ была правильно предсказана у 86% индивидуумов, отобранных путем кратковременной гипоксии. Из-за гетерогенности ГВО между индивидуумами, диапазон PaO₂, при котором происходит стимуляция вентиляции, достаточно большой (от 40 до 70 мм рт.ст.), что делает точное “предсказание” болезни затруднительным. Более достоверна связь между низкой артериальной сатурацией кислородом (SaO₂) на высокогорье и развитием ОГБ в последующем [24], которая, частично зависит от альвеолярной вентиляции, так же как от нарушенного газообмена [25]. Присутствует ли при этом субклинический, интерстициальный отек легких или нет – неясно.

Баланс жидкости. Если тканевой отек является важным компонентом высокогорных заболеваний, тогда избыточная задержка жидкости у людей может способствовать развитию высокогорных болезней [26]. Хотя небольшой диурез - нормальная реакция на подъем на высокогорье, исследования на субъектах с ОГБ показали задержку жидкости с повышением уровня альдостерона [26] и активности ренин-ангиотензина [27]. Подтверждена связь между диурезом и вентиляторным ответом на гипоксию, это позволяет предположить, что более притупленный ГВО и большая гипоксемия при подъеме приводит к меньшему диурезу и задержке жидкости. Не все исследования подтверждают гормональный механизм задержки жидкости, однако, у людей с ОГБ клинически отмечается прибавка веса и снижение диуреза.

Заключение

За последнее десятилетие были проведены десятки исследований, посвященных изучению патогенеза острой горной болезни. Однако, несмотря на заметные успехи в понимании патофизиологии заболевания, остаются вопросы в механизме ОГБ, которые требуют дальнейшего изучения.

Литература:

1. West JB, Readhead A. Working at high altitude: medical problems, misconceptions, and solutions. *Observatory*. 2004;124:1-14.
2. Richalet JP, Donoso MV, Jime'nez D, Antezana AM, Hudson C, Corte's G, et al. Chilean miners commuting from sea level to 4500 m: a prospective study. *High Alt Med Biol*. 2002;3:159-66. [PMID: 12162860]
3. Hackett PH, Rennie D. The incidence, importance, and prophylaxis of acute mountain sickness. *Lancet* 1976; 7996: 1149-1155

4. Maggiorini M, Bühlner B, Walter M, et al. Prevalence of acute mountain sickness in the Swiss Alps. *BMJ* 1990; 301:853–855
5. Honigman B, Theis MK, Koziol-McLain J, et al. Acute mountain sickness in a tourist population at moderate altitudes. *Ann Intern Med* 1993; 118:587–592
6. Hackett PH, Yarnell PR, Hill R, et al. High-altitude cerebral edema evaluated with magnetic resonance imaging: clinical correlation and pathophysiology. *JAMA* 1998; 280:1920–1925
7. Jensen JB, Wright AD, Lassen NA, et al. Cerebral blood flow in acute mountain sickness. *J Appl Physiol* 1990; 69:430–433
8. Baumgartner RW, Bartsch P, Maggiorini M et al. Enhanced cerebral blood flow in acute mountain sickness. *Aviat Space Environ Med* 1994; 65:726–729
9. Jansen GFA, Krins A, Basnyat B. Cerebral vasomotor reactivity at high altitude in humans. *J Appl Physiol* 1999; 86:681–686
10. Imray CHE, Myers SD, Pattinson KTS, et al, for the Birmingham Medical Research Expeditionary Society. Effect of exercise on cerebral perfusion in humans at high altitude. *J Appl Physiol* 2005; 99:699–706
11. Subudhi AW, Dimmen AC, Roach RC. Effects of acute hypoxia on cerebral and muscle oxygenation during incremental exercise. *Appl Physiol* 2007; 103:177–183
12. Bailey DM, Davies B. Acute mountain sickness; prophylactic benefits of antioxidant vitamin supplementation at high altitude. *High Alt Med Biol* 2001; 2:21–29
13. Bailey DM, Davies B, Castell LM, et al. Symptoms of infection and acute mountain sickness: associated metabolic sequelae and problems in differential diagnosis. *High Alt Med Biol* 2003; 4:319–331
14. Magalhães J, Ascensão A, Soares JMC, et al. Acute and severe hypobaric hypoxia-induced muscle oxidative stress in mice: the role of glutathione against oxidative damage. *Eur J Appl Physiol* 2004; 91:185–191
15. Magalhães J, Ascensão A, Soares MC, et al. Acute and chronic exposition of mice to severe hypoxia: the role of acclimatization against skeletal muscle oxidative stress. *Int J Sports Med* 2005; 26:102–109
16. Bailey DM, Roukens R, Knauth M, et al. Free radical-mediated damage to barrier function is not associated with altered brain morphology in high-altitude headache. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006; 26:99–111
17. Walter R, Maggiorini M, Scherrer U. Effects of high-altitude exposure on vascular endothelial growth factor levels in man. *Eur J Appl Physiol* 2001; 85:113–117
18. Schoch HJ, Fischer S, Marti HH. Hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression causes vascular leakage in the brain. *Brain* 2002; 125:2549–2557
19. Tissot van Patot MC, Leadbetter G, Keyes LE, et al. Greater free plasma VEGF and lower soluble VEGF receptor-1 in acute mountain sickness. *J Appl Physiol* 2005; 98:1626–1629
20. Bisgard GE, Forster HV. Ventilatory responses to acute and chronic hypoxia. In: Fregly MJ, Blatteis CM, eds. *Handbook of physiology, environmental physiology*. New York, NY: Oxford University Press, 1996; 1207–1239
21. Milledge JS, Beeley JM, Broome J, et al. Acute mountain sickness susceptibility, fitness and hypoxic ventilatory response. *Eur Respir J* 1991; 8:1000–1003
22. Hohenhaus E, Paul A, McCullough RE, et al. Ventilatory and pulmonary vascular response to hypoxia and susceptibility to high altitude pulmonary oedema. *Eur Respir J* 1995; 8:1825–1833
23. Bartsch P, Swenson ER, Paul A, et al. Hypoxic ventilatory response, ventilation, gas exchange, and fluid balance in acute mountain sickness. *High Alt Med Biol* 2002; 3:361–376
24. Burtscher M, Flatz M, Faulhaber M. Prediction of susceptibility to acute mountain sickness by Sao₂ values during short-term exposure to hypoxia. *High Alt Med Biol* 2004; 5:335–340
25. Roach RC, Greene ER, Schoene RB, et al. Arterial oxygen saturation for prediction of acute mountain sickness. *Aviat Space Environ Med* 1998; 69:1182–1185
26. Loeppky JA, Icenogle MV, Maes D, et al. Early fluid retention and severe acute mountain sickness. *J Appl Physiol* 2005; 98:591–597
27. Milledge JS, Beeley JM, McArthur S, et al. Atrial natriuretic peptide, altitude and acute mountain sickness. *Clin Sci (Lond)* 1989; 77:509–514

Рецензент: д.мед.н., профессор Сабиров И.С.