

УДК 612.275.1(575.2)(04)

**РАЗЛИЧНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ОКСИДА АЗОТА В ВЫДЫХАЕМОМ ВОЗДУХЕ  
КАК ПОКАЗАТЕЛЯ АДАПТАЦИИ К ВЫСОКОГОРЬЮ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН,  
ПОДВЕРЖЕННЫХ ВОЗДЕЙСТВИЮ ХРОНИЧЕСКОЙ  
ИНТЕРМИТТИРУЮЩЕЙ ГИПОКСИИ**

*Д.В. Винников, Н.Н. Бримкулов*

Представлен материал о различном уровне выдыхаемого оксида азота у здоровых мужчин и женщин в процессе адаптации к высокогорью (4000 м над ур. м.) при воздействии хронической гипоксии.

*Ключевые слова:* оксид азота; высокогорье; хроническая гипоксия.

**Введение.** Оксид азота (NO) – важнейшая эндогенная молекула, обладающая сильным регулирующим воздействием на ткани-мишени. NO широко распространен в организме и участвует в регулировании периферического кровотока, функционировании тромбоцитов, иммунных реакциях и передаче нервного импульса [1]. В тканях сама молекула крайне реактогенна, поэтому прямое определение NO в тканях почти невозможно. Однако в газовой фазе это вещество относительно химически стабильно и поддается количественному определению в очень низких концентрациях. Благодаря диффузии NO из образующих его клеток в газовую фазу, представляется возможным его определение в газах, образующихся в некоторых органах.

К настоящему моменту накоплено много сведений о клиническом применении метода измерения NO в выдыхаемом воздухе. В первую очередь было обнаружено повышение содержания NO у больных бронхиальной астмой [2]. Уровень NO повышается только во время бронхоспазма, обусловленного эозинофильным (аллергическим) воспалением. Широко применяется метод измерения NO для контроля астмы и определения степени гиперреактивности, а также для оценки лечения противовоспалительными препаратами [3]. Измерение NO используется для постановки диагноза астмы, предсказания ответа на лечение стероидами, а в последнее время – и для дифференциальной диагностики ринитов [4].

Благодаря своим вазодилатирующим свойствам, NO может принимать участие в регулирова-

нии легочного кровотока [5]. Изменение уровня NO может иметь значение при остром ответе на гипоксию, а измерение его уровня в выдыхаемом воздухе – как показатель острой фазы акклиматизации к гипоксии, в частности на высокогорье. Острая гипоксия приводит к подавлению образования NO, что ведет к усилению гипоксического стресса в результате снижения легочного кровотока. Показано, что острая гипоксия на высокогорье ведет к постепенному снижению уровня выдыхаемого NO, вероятно, за счет нехватки субстрата для его синтеза – кислорода [6]. Однако степень снижения сильно варьирует в разных исследованиях. Также есть предположение, что мужчины и женщины могут по-разному реагировать на гипоксию выработкой NO.

*Целью исследования* было выявление половых различий в уровне выдыхаемого оксида азота у хорошо адаптированных, практически здоровых лиц, подверженных воздействию хронической интермиттирующей гипоксии.

**Материалы и методы.** Исследование выполнено на работниках высокогорного рудника, расположенного на высоте 3800–4500 м над ур. м. в Западном Тянь-Шане. Согласно действующему законодательству, все работники компании проходят ежегодное освидетельствование на предмет годности к работе в высокогорье. Такое обследование включает общий анализ крови, анализ мочи, биохимический анализ крови (глюкоза, холестерин, триглицериды, “печеночные” ферменты, мочевины, креатинин и мочевая кислота), электрокардиограмму, обзорную

рентгенограмму органов грудной клетки, спирометрию, аудиометрию и эхокардиографию по показаниям. Далее восемь специалистов осматривают пациентов и выдают заключение о годности к работе вместе с рекомендациями. Из обследованных в 2009 г. приблизительно 3000 пациентов было отобрано 126 человек без признаков болезней и с нормальными показателями в анализах.

*Измерение уровня выдыхаемого оксида азота (NO).* Для измерения уровня выдыхаемого NO использовали портативный прибор NIOX MINO (Aerocrine AB, Швеция). Согласно инструкции, для проведения правильного измерения пациенту необходимо было сделать максимально глубокий вдох из прибора через мундштук и бактериальный фильтр, а затем медленный выдох в прибор с постоянной скоростью, контролируемой световыми и звуковыми сигналами. Для правильной работы сенсора требуется выдох с постоянной скоростью  $50 \pm 5$  мл/с, как того требуют рекомендации Американского торакального общества и Европейского респираторного общества [7]. Диапазон измерений прибора составляет от 5 до 300 ppb (частей на миллиард). У каждого участника исследования получено четыре измерения NO: первое – в состоянии покоя при ежегодном медосмотре в Бишкеке на высоте 780 м над ур. м.; второе – в первые сутки пребывания на высоте 3800 м в базовом лагере; третье – на третьи сутки пребывания на высоте 3800 м и четвертое – по окончании двух- или трехнедельного пребывания на вахте. Все измерения проводились при комнатной температуре (18–24° С).

Результаты опыта Hemmingsson et al. показали, что прибор NIOX MINO пригоден только для работы на уровне моря или близком к нему, внутренний контроллер этого прибора не может обеспечить постоянную скорость выдоха в 50 мл/с на высоте [8]. Поэтому авторы предлагают использовать в качестве единицы измерения не ppb, а парциальное давление газа. Авторы утверждают, что на показание NO, полученное с помощью прибора NIOX MINO в высокогорье, оказывают влияние четыре фактора. Первый – уменьшение скорости потока воздуха, проходящего через контроллер, по мере увеличения высоты. Второй – увеличение выдыхаемой концентрации NO при уменьшении скорости потока воздуха. Третий – снижение барометрического давления приводит к снижению  $P_{NO}$ . Четвертый – с увеличением высоты возрастает чувствительность электрохимического сенсора.

В нашем исследовании мы сравнивали не концентрацию NO в ppb, а парциальное давление NO в мм рт. ст. на двух разных высотах. Барометрическое давление в Бишкеке при исходном исследовании было 700 мм рт. ст. (933 hPa). На руднике, где проводились второе, третье и четвертое исследования, давление составляло 495 мм рт. ст. (660 hPa). Согласно данным полученным Hemmingsson с соавт., на высоте 3800 м парциальное давление NO необходимо скорректировать с учетом полученной для данной высоты повышенной чувствительности сенсора ( $f = 1,245$ ) и меньшей скорости потока ( $f = 1,250$ ). Поэтому полученную на высоте 3800 м величину парциального давления газа ( $PE_{NO}$ ) необходимо скорректировать с помощью коэффициента 1,56. Все приведенные в тексте значения парциального давления NO являются скорректированными величинами.

*Статистическая обработка.* Данные настоящего исследования проанализированы нами непараметрическими методами и представлены в тексте и таблицах в виде средних величин  $\pm$  стандартное отклонение. Различия внутри групп выявляли с помощью теста Вилкоксона, а статистическую значимость различий между группами – с помощью теста Манна–Уитни. Значение  $p < 0,05$  считали значимым. Для определения влияния исходных показателей на конечное значение NO использовали линейную регрессионную модель.

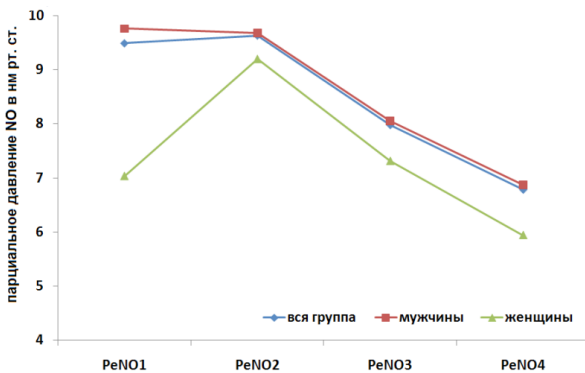
**Результаты и обсуждение.** Исходная группа включала 126 практически здоровых пациентов. Часть этих пациентов, признанная здоровыми по результатам ежегодного осмотра, при исходном измерении NO в Бишкеке показала содержание NO в выдыхаемом воздухе 25 ppb и выше, поэтому эти обследуемые были в дальнейшем исключены из исследования. В итоге была сформирована группа из 81 здорового добровольца в возрасте  $31,8 \pm 6,7$  лет с различным стажем работы в высокогорье. Общая характеристика группы приведена ниже в таблице.

При первоначальном обследовании среднее  $PE_{NO}$  в группе было равно  $9,49 \pm 3,66$  мм рт. ст. (на уровне 780 м). У мужчин этот показатель был значительно большим по сравнению с женщинами ( $9,76 \pm 3,58$  против  $7,03 \pm 3,71$  мм рт. ст.). Однако женщины отличались от мужчин и по возрасту – средний их возраст составил  $39,0 \pm 4,3$  против  $31,0 \pm 6,4$  лет, по среднему содержанию гемоглобина в крови ( $145,9 \pm 9,1$  против  $175,6 \pm 10,8$  г/л), а также имели меньший рост и вес.

Общая характеристика обследованной группы лиц

Показатель	Величина
Возраст, лет	31,8±6,7
Мужчины, N (%)	73 (90,1)
Рост, см	172,4±6,3
Вес, кг	70,9±9,4
Систолическое АД, мм рт.ст.	117,0±12,3
Диастолическое АД, мм рт.ст.	75,0±7,6
Частота сердечных сокращений в минуту	71,0±7,6

Особый интерес представляет исследование влияния курения на уровень  $PE_{NO}$ : у курящих он не отличался от такового у некурящих (8,83±3,62 против 9,94±3,65 мм рт. ст.). Парциальное давление NO при сравнении этих двух групп не различалось в первый день подъема и на третий день, однако при последнем измерении в конце вахты у курящих оно было меньше в сравнении с некурящими (5,89±2,45 против 7,40±2,76 мм рт. ст.).



Изменение парциального давления NO в процессе пребывания в высокогорье у мужчин и женщин

Анализ динамики  $PE_{NO}$  в течение всего периода пребывания на вахте показал его постепенное уменьшение к концу вахты в целом по всей группе и у отдельных категорий работников. На первый день подъема  $PE_{NO}$  практически не изменилось. Общее снижение  $PE_{NO}$  к третьему дню вахты составило 17,2% ( $p < 0,001$ ) и 29,6% – к последнему дню вахты ( $p < 0,001$ ). Профиль снижения  $PE_{NO}$  у мужчин и женщин кардинально различался. Если у мужчин сразу после подъема  $PE_{NO}$  остался на

прежнем уровне, постепенно снижаясь в дальнейшем, то у женщин отмечено первоначальное повышение  $PE_{NO}$ , отражая тем самым как бы “всплеск” NO с последующим снижением к первоначальному уровню. Но у них  $PE_{NO}$  по окончании вахты не снижался ниже первичного обследования на уровне Бишкека (см. график). Такие данные наводят на мысль о лучшем резерве синтеза NO в условиях гипоксии у женщин, т.е. меньшей предрасположенности к повышению давления в легочной артерии и дальнейшему развитию острых горных дезадаптаций.

Мы провели регрессионный анализ возможного воздействия возраста на уровни NO в начале, в середине и конце вахты и не обнаружили никакой закономерности. При разделении пациентов на две группы работников, а – преимущественно умственного и б – физического труда – также не обнаружено влияния характера труда на показатели NO.

Исследование было проведено на практически здоровых людях, специально отобранных по данным ежегодных медосмотров. Таким образом, мы исключили влияние дополнительных факторов здоровья на уровень выдыхаемого NO. С целью получения наиболее достоверных данных в группу были включены люди различных профессий и разным уровнем физической активности на рабочем месте. Такое проспективное исследование динамики парциального давления NO в выдыхаемом воздухе среди жителей Кыргызстана для изучения степени адаптированности к высокогорью было проведено впервые. В целом, имеющихся по этому вопросу исследований недостаточно. Ранее уже было показано, что острая гипоксия приводит к уменьшению продукции NO, вероятно, из-за недостатка субстрата для его синтеза – кислорода [9]. Однако это и другие исследования в основном сводились к оценке уровня NO в очень короткий промежуток времени (в течение нескольких часов воздействия). Неясным остается вопрос уровня NO в дыхательных путях при воздействии хронической интермиттирующей гипоксии, когда пациенты подвержены ее воздействию ежемесячно в течение двух–трех недель.

Именно эта задача была поставлена в данном исследовании и было установлено, что в условиях гипобарической гипоксии происходит постепенное снижение уровня выдыхаемого NO. Теоретически это может провоцировать развитие горных дезадаптаций, так как именно

NO является агентом, приводящим к снижению давления в легочной артерии. Однако механизм регулирования давления в легочной артерии намного сложнее. В частности, для развития гипоксической легочной гипертензии важно не только снижение уровня NO [10], но и повышение уровня эндотелина. В данном исследовании уровень эндотелина не измерялся.

Важным результатом исследования было то, что, несмотря на хорошую адаптацию к высокогорью (отсутствие хронических заболеваний по данным ежегодного медосмотра, отсутствие эпизодов острой горной болезни), уровень NO постепенно снижался, что может свидетельствовать об отсутствии “окончательной”, “бесповоротной” или “завершенной” адаптации у лиц, подверженных воздействию интермиттирующей гипоксии.

Использованный нами прибор NIOX MINO является портативным прибором, предназначенным в основном для оценки контроля астмы. Авторы [8] показали очевидную неточность работы показаний прибора по мере увеличения высоты. Однако предложенный ими алгоритм корректировки показаний был нами применен к конкретным условиям города Бишкек и высоты 3800–4000 метров на руднике.

Выводы:

Несмотря на отсутствие симптомов горной болезни, у хорошо адаптированных к интермиттирующей гипоксии лиц отмечается постепенное снижение уровня выдыхаемого оксида азота за период пребывания на высокогорье.

У женщин выявлен отличный от мужчин профиль изменения уровня оксида азота. В отличие от мужчин, в первый день у них отмечается повышение его уровня с дальнейшим возвратом к уровню низкогорья. У мужчин же отмечалось постепенное снижение уровня оксида азота.

### Литература

1. *Bhagat K., Vallance P.* Nitric oxide 9 years on // *J. R. Soc. Med.* 1996. № 89. P. 667–673.
2. *Taylor D.R.* Nitric oxide as a clinical guide for asthma management // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. № 117. P. 259–262.
3. *Taylor D.R., Pijnenburg M.W., Smith A.D. et al.* Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation // *Thorax.* 2006. № 61. P. 817–827.
4. *Cardinale F., de Benedictis F.M., Muggeo V. et al.* Exhaled nitric oxide, total serum IgE and allergic sensitization and childhood asthma and allergic rhinitis // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2005. № 16. P. 236–242.
5. *Machado R.F., Londhe Nekrar M.V., Dweik R.A. et al.* Nitric oxide and pulmonary arterial pressures in pulmonary hypertension // *Free Radic. Biol. Med.* 2004. № 37. P. 1010–1017.
6. *Brown D.E., Beall C.M., Strohl K.P. et al.* Exhaled nitric oxide decreases upon acute exposure to high-altitude hypoxia // *Am. J. Human Biology.* 2006. № 18. P. 196–202.
7. *ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide* // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005. № 171. P. 912–930.
8. *Hemmingsson T., Horn A., Linnarsson D.* Measuring exhaled nitric oxide at high altitude // *Respir. Physiol. Neurobiology.* 2009. № 167. P. 292–298.
9. *Busch T., Bartsch P., Pappert D. et al.* Hypoxia decreases exhaled nitric oxide in mountaineers susceptible to high-altitude pulmonary edema // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. № 163. P. 368–373.
10. *Cremona G., Higenbottam T., Borland C. et al.* Mixed expired nitric oxide in primary pulmonary hypertension in relation to lung diffusion capacity // *Q. J. M.* 1994. № 87. P. 547–551.