

## СВЯЗЬ КУРЕНИЯ И РАБОТЫ В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГОРЬЯ С РАЗВИТИЕМ ОБСТРУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ВЕНТИЛЯЦИИ

Винников Д.В., Бримкулов Н.Н.

Медицинская служба Кумтор Оперейтинг Компани, Общественное объединение «Легочное здоровье», Бишкек, Кыргызстан

**Резюме.** Целью исследования было определение связи курения и работы на высокогорье с возникновением обструктивного нарушения вентиляции (ОНВ). Проведена оценка функции легких у 1484 работников, в том числе 1292 мужчин и 192 женщин, в возрасте 18-61 года (в среднем  $38,0 \pm 9,3$  лет), высокогорного горнодобывающего предприятия Кыргызстана. Показатели функции легких сравнивали у людей с различным стажем курения, работающих вахтовым методом на высоте 4000 метров над уровнем моря ( $N=1140$ ), с работниками среднегорья ( $N=64$ ), а также с работниками, никогда не работавшими на высокогорье ( $N=280$ ). Хотя распространенность ОНВ ( $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$ ) не различалась среди работников высоко- и среднегорья и в среднем составила 8,4%, скоростные показатели вентиляции, за исключением максимальной скорости выдоха (МСВ), работников высокогорья были меньше, а работа на высокогорье была достоверно связана с ОНВ –  $ОШ = 1,53$ . В то же время курение имело с ОНВ более выраженную связь и, в целом, удваивало вероятность развития ОНВ. Таким образом, хотя функция легких работников высокогорья была сравнимой с таковой у лиц, не работающих в горах, на развитие обструктивного нарушения вентиляции у работников высокогорья существенное влияние оказывает фактор курения, тогда как воздействие самого высокогорья было менее выраженным.

**Ключевые слова:** спирометрия, высокогорье, курение.

**Summary.** The aim of this study was to detect if smoking and work at high altitude was associated with obstructive ventilation defect (OVD). 1484 workers (1292 males, 192 females), aged 18-61 years (mean age  $38.0 \pm 9.3$ ), working at high altitude mining company in Kyrgyzstan, were screened for lung function. Spirometry was performed to compare people with different smoking duration and working shift-rotations at altitude 4,000 m ( $N=1140$ ) with those working full-day at middle-altitude ( $N=64$ ) and never working at high altitude ( $N=280$ ). Though bronchial obstruction was similarly prevalent in patients working at high and low altitude and 8.4% was the mean prevalence of ( $FEV_1/FVC < 70\%$ ), flows of high altitude workers except for peak expiratory flow (PEF) was less, and work at high altitude was associated with OVD –  $OR 1.53$ . Smoking had a greater association with OVD, and it doubled the OVD probability. To conclude, though lung function of people working shift rotations at high altitude was similar to people not exposed to it, smoking was the most meaning factor to cause bronchial obstruction, whereas high altitude emerged to be less harmful.

**Keywords:** spirometry, high altitude, smoking

**Введение.** Кыргызстан – страна, около 90% территории которой занято горами, а определенная часть населения проживает на высотах более 2500 метров над уровнем моря. В стране отмечается очень высокая распространенность болезней органов дыхания, включая хронические болезни (ХБОД); и было показано, что помимо других причин, проживание на высокогорье может быть причиной высокой респираторной заболеваемости и смертности [1]. Проживание на высокогорье может приводить к большей смертности от хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [2], особенно если учесть выраженную распространенность курения среди мужчин в стране [3]. Так, среди мужчин в возрасте 18-65 лет распространенность курения достигает 64%. Хотя связь курения с развитием ХОБЛ общепризнанна, удельный вес данного фактора в горных условиях не изучался.

Высокогорный аспект имеет большую социальную значимость, так как большое количество населения работает в горнодобывающей отрасли на высокогорье. Высокогорье включает совокупность таких факторов,

как гипоксия, низкое барометрическое давление, низкая температура и низкая влажность воздуха, оказывающих влияние на здоровье человека, находящегося в горах [4,5]. Работники высокогорных предприятий вынуждены подвергаться воздействию интермиттирующей гипоксии, влияние которой лучше изучено среди альпинистов [6]. При изучении влияния искусственной гипоксии на вентиляторный ответ и насыщение крови кислородом [7,8] обнаружено, что показатели вентиляции в покое увеличивались в первый день и продолжали расти с увеличением высоты.

С другой стороны, широко изучалось воздействие гипоксии на пациентов с ХБОД и ХОБЛ [9]. Установлено, что бронхиальная обструкция приводит к гипоксемии различной степени выраженности [10], однако вопрос обратной ассоциации не изучался. Пребывание и работа на высокогорье в условиях интермиттирующей гипоксии ведет к активации различных механизмов адаптации, и возможно, в результате длительной работы в таких условиях у пациентов развивается бронхиальная обструкция. Требуется изучения также степень вклада



## СВЯЗЬ КУРЕНИЯ И РАБОТЫ В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГОРЬЯ С РАЗВИТИЕМ ОБСТРУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ВЕНТИЛЯЦИИ

каждого указанного фактора (курения и работы в горах) в развитие ОНВ, что может иметь большое значение для разработки профилактических программ. Целью данной работы было выявление возможной связи развития обструктивного нарушения вентиляции (ОНВ) с курением и работой на высокогорье.

**Материал и методы.** *Обследованные лица.* В исследование было включено 1484 работника высокогорного предприятия Кыргызстана, включая 1292 мужчин и 192 женщины, проживающих в условиях средне- (Иссык-Кульская область, 1600 метров) или низкогогорья (г. Бишкек, 780 метров). После обследования пациенты были разделены на 3 группы: группа 1 – жители низкогогорья, работающие вахтовым методом на высокогорье (N=1140); группа 2 – работники, постоянно работающие в условиях среднегорья (N=64); и группа 3 (контрольная) – работники, постоянно работающие в условиях низкогогорья и никогда не поднимавшиеся на высокогорье (N=280).

*Методы.* В процессе ежегодного медицинского осмотра в условиях низкогогорья в г. Бишкек (780 м) участники проходили общеклиническое обследование, включающее осмотр узких специалистов, лабораторные исследования (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи), а также электрокардиографию, эхокардиографию (по показаниям) и рентгенографию органов грудной клетки. Также анализировали анамнез курильщика согласно рекомендациям ВОЗ [11].

*Спирометрия.* Спирометрию проводили с использованием аппарата MicroMedical 3300 (Великобритания) утром натощак так, чтобы после последней выкуренной сигареты прошло не менее 3 часов. При проведении исследования были соблюдены рекомендации ETS/ATS [12]. В исследуемой группе не было лиц, принимавших бронхорасширяющие препараты или бронхоконстрикторы. Спирометрия не проводилась при наличии симптомов ОРВИ, а также в течение 3 недель после перенесенной респираторной инфекции. Каждый участник исследования должен был выполнить, по меньшей мере, один маневр дыхательного объема, затем два маневра жизненной емкости легких (ЖЕЛ) с различием при повторных измерениях менее 4% и затем три маневра форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) с таким же минимальным различием. Анализировали ЖЕЛ, ФЖЕЛ, объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>), отношение ОФВ<sub>1</sub> к ФЖЕЛ, максимальную скорость выдоха (МСВ) и мгновенную объемную скорость при остающихся 50% ФЖЕЛ (МОС<sub>50</sub>). Для всех пациентов использовали набор должных величин ECSC II и подсчитывали отношение фактического

значения к должному. В последующем все маневры, не удовлетворяющие требованиям качества выполнения, были исключены.

Согласно рекомендациям, наличие ОНВ определяли при наличии снижения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ до 70% и менее. С целью исключения случаев обратимой обструкции всем пациентам с ОНВ проводили бронходилатационный тест с сальбутамолом.

17 пациентам из 1484 спирометрия была противопоказана из-за ОРВИ. Также при анализе качества маневров были исключены 73 пациента: у 31 была только одна кривая маневра ФЖЕЛ с показателем воспроизводимости менее 4%; у 2 пациентов было только две такие кривые; 37 пациентов не смогли при выдохе достичь МСВ, поэтому кривые их маневров ФЖЕЛ не имели типичной остроконечной формы в начале выдоха; и у 3 пациентов отмечалась неправильная координация выдоха.

*Статистическая обработка.* Не все массивы полученных данных имели нормальное распределение, поэтому мы использовали непараметрические тесты: тест 2X2 – для определения статистической значимости между категориальными данными с определением  $\chi^2$  и p, в противном случае – тест Манна-Уитни. В тексте и таблицах данные представлены в виде средних величин  $\pm$  стандартное отклонение, либо в виде процентного отношения к числу наблюдений в группе. Для оценки степени взаимосвязи работы на высокогорье, стажа работы, пола, курения и возраста с ОНВ мы использовали логистический регрессионный анализ с подсчетом отношения шансов (ОШ) и 95%-го доверительного интервала этого показателя. Величины ОШ возникновения ОНВ скорректированы с учетом возраста пациентов. Для оценки влияния отдельных независимых переменных на показатели функции легких применяли множественный линейный регрессионный анализ. Все расчеты произведены в программах NCSS 2001 (PASS 2002) и Statistica 6.0.

**Результаты.** Было получено 1398 спирометрических заключения пациентов в возрасте 18-61 (средний возраст 38,0 $\pm$ 9,3) лет. Большую часть группы составили мужчины – 1217 человека (87,1%). В группе 1 после исключения некачественных кривых было 1086 пациентов, в группе 2 – 56 и в группе 3 – 256.

Группы работающих на высокогорье и среднегорье были сравнимы по возрасту (39,5 и 41,9 лет), но лица третьей группы были значительно моложе (30,6 лет). Они также меньше курили, а степень их зависимости, судя по количеству сигарет в сутки и стажу курения, была меньше (табл. 1).

Таблица 1

Статус курения пациентов групп

	Группа 1	Группа 2	Группа 3
N	1086	56	256
Никогда не курившие, N (%)	284 (26,2)	11 (19,6)	94 (36,7)* <sup>@</sup>
Бывшие курильщики, N (%)	212 (19,5)	14 (25,0)	53 (20,7)
Ежедневно курящие, N (%)	590 (54,3)	31 (55,4)	109 (42,6)*
Число сигарет с сутки	10,6 $\pm$ 5,1	9,4 $\pm$ 5,2	7,2 $\pm$ 3,8* <sup>@</sup>
Стаж курения, годы	15,3 $\pm$ 8,3	15,6 $\pm$ 8,5	8,8 $\pm$ 5,9* <sup>@</sup>

Примечание: \* - различия статистически значимы в сравнении с группой 1; <sup>@</sup> - различия статистически значимы в сравнении с группой 2.



## Спирометрические показатели работников высокогорья

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3
ЖЕЛ, % от должной	103,4±13,2	103,2±14,8	102,2±13,1
ФЖЕЛ, % от должной	108,8±12,6	108,2±13,8	108,6±11,9
ОФВ <sub>1</sub> , % от должной	103,3±13,4	103,3±14,0	105,9±11,7*
МСВ, % от должной	108,1±17,3	108,4±17,3	103,7±18,0*
МОС <sub>50</sub> , % от должной	86,6±26,4	91,2±29,2	93,1±23,2*

Примечание: \* - различия статистически значимы в сравнении с группой 1.

Средние значения показателей функции легких (за исключением МОС<sub>50</sub>) у обследованных всех групп были выше 100% (табл. 2). У работников высокогорья по сравнению с никогда не работавшими в горах показатели ОФВ<sub>1</sub>, МОС<sub>50</sub> и отношения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ были достоверно меньше (рис. 1). Для оценки влияния пола, возраста и стажа работы на параметры функции легких (в

% от должной величины) в группе работников высокогорья мы использовали множественный регрессионный анализ и обнаружили, что, в отличие от пола и возраста, стаж работы не влиял ни на один из показателей вентиляции, и в целом, коэффициент их детерминации был низким – 0,05 (табл. 3).

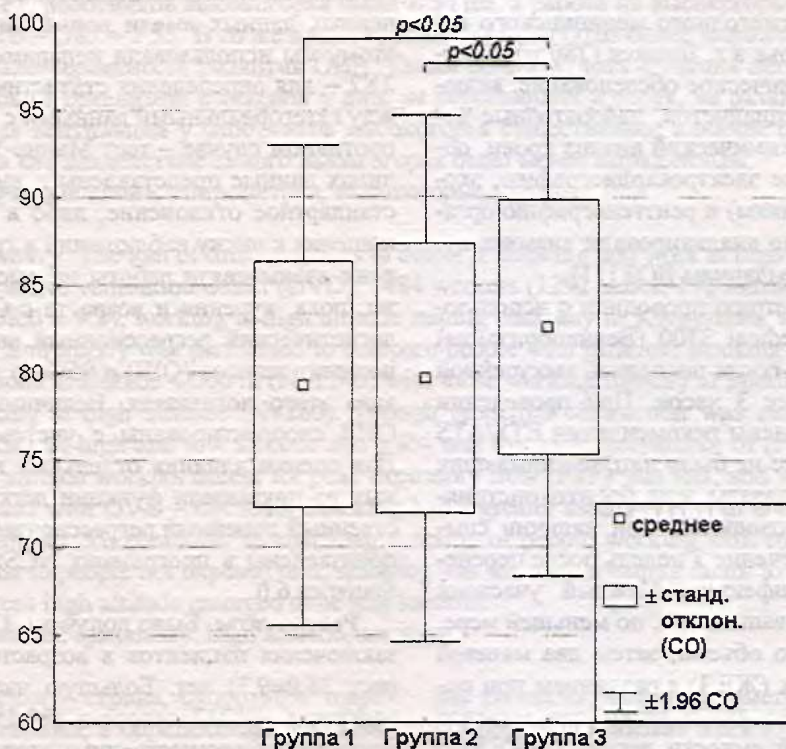


Рис. 1. Отличия ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ у пациентов групп

Таблица 3

Регрессионный анализ показателей функции легких (зависимые переменные) у 1086 работников высокогорья

Независимые переменные	ЖЕЛ, % долж. (R <sup>2</sup> = 0,05)	ФЖЕЛ, % долж. (R <sup>2</sup> = 0,01)	ОФВ <sub>1</sub> , % долж. (R <sup>2</sup> = 0,000)	МСВ, % долж. (R <sup>2</sup> = 0,005)	Тиффно, % долж. (R <sup>2</sup> = 0,11)	МОС <sub>50</sub> , % долж. (R <sup>2</sup> = 0,03)
Пол, В (р)	-8,9 (0,000)	-4,4 (0,000)	-1,1 (0,43)	2,5 (0,15)	-0,67 (0,31)	5,2 (0,05)
Возраст, В (р)	0,14 (0,007)	0,08 (0,1)	-0,07 (0,18)	0,003 (0,96)	-0,26 (0,000)	-0,45 (0,000)
Стаж работы, В (р)	-0,07 (0,38)	-0,08 (0,32)	-0,13 (0,18)	0,1 (0,42)	-0,03 (0,56)	-0,19 (0,3)

Примечание: В-коэффициент регрессии бета



Помимо меньших значений  $ОФВ_1$ ,  $МОС_{50}$  и  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ , нами обнаружена тенденция к большей распространенности ОНВ у работников высокогорья. Распространенность ОНВ в группах составила 9,0%, 7,1% и 5,9% соответственно (в среднем 8,4%), и хотя она была сравнимой между группами, работа на высокогорье все же была статистически значимо ассоциирована с возникновением ОНВ ( $ОШ$  1,53; 0,98-1,79, при сравнении работников высокогорья с никогда не работавшими в горах). Ни у одного пациента с ОНВ при бронходилатационной пробе не было прироста  $ОФВ_1$  более 15% и 200 мл, что свидетельствовало о необратимой обструкции.

Однако бывшее или настоящее курение имело еще большую связь с возникновением ОНВ –  $ОШ$  его составило 1,97 (1,56-2,15).

В группе работников высокогорья ( $N=1086$ ) ОНВ по отношению  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  было ассоциировано с полом –  $ОШ$  1,54 (0,79-3,53) и курением в прошлом или настоящем – 1,73 (1,17-3,65), поэтому курение и мужской пол были факторами, значимо влияющими на возникновение ОНВ. Несмотря на естественное снижение  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  с возрастом, средний показатель индекса Тиффно не достиг порогового значения в 70% даже у лиц в возрасте 60 лет. Комбинация мужского пола и курения в прошлом или настоящем усиливала вероятность ОНВ –  $ОШ$  ОНВ было равно 2,20 (0,93-5,21), поэтому у курящих мужчин курение удваивало вероятность возникновения ОНВ на высокогорье.

Подвергнув данные только курящих работников регрессионному анализу, мы обнаружили, что именно стаж курения, а не число выкуриваемых сигарет был фактором, влияющим на показатели функции легких. Так, у этих работников стаж курения имел статистически значимую отрицательную ассоциацию со всеми измеренными спирометрическими показателями, за исключением ЖЕЛ, а наибольшим коэффициент детерминации (0,05) был у  $ОФВ_1$  и  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ .

**Обсуждение.** Целью данного исследования было определение вероятной связи возникновения бронхиальной обструкции с курением, а также длительной работой на высокогорье вахтовым методом на высоте 4000 метров над уровнем моря. Для выявления ОНВ мы использовали спирометрические данные, полученные в ходе ежегодного медосмотра. У работников высокогорья курение было одним из самых распространенных факторов ухудшения здоровья. На момент осмотра 55% работников курили ежедневно, и этот показатель был больше распространенности курения среди мужского населения в Кыргызстане в целом [3]. Достоверно известно, что курение является причиной многих болезней, включая респираторные, и в данном исследовании мы обнаружили, что именно курение в большей степени влияло на возникновение ОНВ, нежели само высокогорье. Поэтому есть острая необходимость усиления мероприятий по снижению распространенности курения, что в целом могло бы свести к минимуму вероятное отрицательное воздействие высокогорья на дыхательную систему человека.

Мы обнаружили, что, несмотря на близкие показатели распространенности ОНВ у лиц трех групп, работа на высокогорье все же была ассоциирована с ОНВ. У

изученных групп распространенность ОНВ не отличалась от таковой в популяции обследованных лиц в других исследованиях [13]. При оценке распространенности бронхиальной обструкции посредством спирометрии, а не жалоб пациентов, было установлено, что снижение  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  до 70% и менее отмечалось у 9,2% обследованных (для сравнения – основываясь на жалобах – 4,9%) [14]. У наших работников ОНВ имело примерно такую же распространенность. При обследовании лиц в возрасте старше 39 лет в Польше на предмет ОНВ его распространенность была значительно большей – 24,3% [14]. В этом исследовании 11027 пациентов только умеренное ОНВ было отмечено у 9,6% пациентов, и в целом, ОНВ было значительно более распространенным явлением, чем считалось ранее.

В предшествующих работах другие авторы указывали, что вне зависимости от насыщения артериальной крови кислородом, высота может быть фактором, усиливающим бронхиальную обструкцию. В условиях воздействия гипоксии у больных ХОБЛ обнаружены снижение ЖЕЛ и увеличение  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  [15]. Работа на высокогорье отличается не только подверженностью гипоксии, но и воздействием других факторов окружающей среды. Так, под влиянием изолированного воздействия низкой температуры воздуха у пациентов с ХОБЛ выявлено снижение  $ОФВ_1$  [16]. В нашем исследовании мы в свою очередь пытались определить, может ли комбинированное воздействие факторов высокогорья приводить к бронхиальной обструкции. Мы обнаружили, что у пациентов, работающих на высоте 4000 метров, отмечается определенная связь высокогорья с ОНВ. Такая находка диктует необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении, а результаты могут повлечь создание или пересмотр основных подходов к трудовой политике в отношении работников высокогорья.

В данном исследовании мы также обнаружили, что в сравнении с никогда не работавшими в таких условиях, у работников высокогорья зарегистрирован больший показатель МСВ. В ранних исследованиях воздействия гипоксии при увеличении высоты авторы [17,18] отмечали снижение как скоростных, так и объемных показателей, однако в более поздних исследованиях показано, что акклиматизация и адаптация могут приводить к значительному увеличению МСВ и других скоростных показателей. В другом исследовании объемы легких жителей Тибета были больше [19] и, вероятно, это есть компенсаторный механизм усиления диффузионной способности легких и поддержания адекватного насыщения крови кислородом в условиях высокогорья. У наших работников отмечено увеличение МСВ, что подтверждает гипотезу развития устойчивой адаптации даже при работе двухнедельными вахтами на высоте в течение нескольких лет. Учитывая, что повышение МСВ в других исследованиях было устойчивым и не коррелировало с высотой [20], этот вопрос требует также дальнейшего изучения на больших высотах у людей, приезжающих на высокогорье и на больший срок.

#### Выводы

Скоростные показатели функции легких ( $ОФВ_1$ ,  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  и  $МОС_{50}$ ), за исключением МСВ, работников высокогорья вахтовым методом были ниже, чем у



людей, работающих на высокогорье, хотя распространенность обструктивного нарушения вентиляции была сравнимой.

По данным регрессионного анализа у работников высокогорья курение имело связь с возникновением обструктивного нарушения вентиляции, и всесторонние меры снижения распространенности курения могли бы нивелировать негативное воздействие высокогорья на здоровье человека.

Обнаружена также определенная связь работы на высокогорье с возникновением обструктивного нарушения вентиляции, однако она была менее выраженной, по сравнению с курением.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Bousquet J., Dahl R., Khaltaev N. Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases. *Eur Respir J* 2007; 29: 233–239.
2. Cote T. R., Stroup D. F., Dwyer D. M. и др. Chronic obstructive pulmonary disease mortality. A role for altitude. *Chest* 1993; 103: 1194–1197.
3. National Tobacco Information Online System (NATIONS). <http://data.euro.who.int/tobacco/?TabID=2404>.
4. Hultgren H. High Altitude Medicine. Stanford, USA: Hultgren Publications; 1997.
5. Luks A. M., Swenson E. R. Travel to high altitude with pre-existing lung disease. *Eur Resp J* 2007; 29: 770–792.
6. Powel F. L., Garcia N. Physiological effects of intermittent hypoxia. *High Alt Med Biol* 2000; 1:125-136.
7. Katayama K., Sato Y., Ishida K. и др. The effects of intermittent exposure to hypoxia during endurance exercise training on the ventilatory responses to hypoxia and hypercapnia in humans. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1998; 78:189-194.
8. Nanduri R., Prabhakar Kline D. Ventilatory changes during intermittent hypoxia: importance of pattern and duration. *High Alt Med Biol* 2002; 3:195-204.

9. Cogo A., Fischer R., Schoene R. Respiratory diseases and high altitude. *High Alt Med Biol* 2004; 5:435–444.

10. Rodriguez-Rousin R., MacNee W. Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. В кн.: Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Brussels: ERS Journals Ltd; 2006.

11. World Health Organization. Guidelines for controlling and monitoring the tobacco epidemic. Geneva: WHO; 1998,

12. American Thoracic Society, Standardization of Spirometry, 1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107–1136.

13. Halbert R. J., Natoli J. L., Gano A. и др. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28: 523–532.

14. Zielinski J., Bednarek M. Early detection of COPD in a high-risk population using spirometric screening. *Chest* 2001; 119: 731–736.

15. Finkelstein S., Tomashefski J. F., Shillito F. H. Pulmonary mechanics at altitude in normal and obstructive lung disease patients. *Aerosp Med* 1965; 36: 880–884.

16. Koskela H. O., Koskela A. K., Tukiaineu H. O. Bronchoconstriction due to cold weather in COPD. The roles of direct airway effects and cutaneous reflex mechanisms. *Chest* 1996; 110: 632–636.

17. Rahn H., Hammond D. Vital capacity at reduced barometric pressure. *J Appl Physiol* 1951; 4: 715–724.

18. Tenney S. M., Rahn H., Stound R. C. и др. Adaptation to high altitude. Changing in lung volumes during the first seven days at Mt Evansm Colorado. *J Appl Physiol* 1953; 5: 607–613.

19. Droma T., McCullough R., McCullough RE., и др. Increased vital and total lung capacities in Tibetan compared to Han residents in Lhasa (3,658 m). *Am J Phys Anthropol* 1991; 86: 341–351.

20. Cogo A., Legnani D., Allegra L. Respiratory function at different altitudes. *Respiration* 1997; 64: 416–421.