



© Н.Н. Бримкулов, Д.В. Винников, 2011

УДК 616.233-002-036:612.275.1

ТРЕНДЫ ВЕНТИЛЯЦИОННЫХ СДВИГОВ ПРИ ХОБЛ В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГОРЬЯ

НУРЛАН НУРГАЗИЕВИЧ БРИМКУЛОВ, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии Кыргызской государственной медицинской академии, Бишкек, Кыргызская Республика, e-mail: brimkulov@jet.kg
ДЕНИС ВЛАДИМИРОВИЧ ВИННИКОВ, канд. мед. наук, доктор Кумтор Оперейтинг Компани, Бишкек, Кыргызская Республика, e-mail: denisvinnikov@mail.ru

Реферат. Целью данного исследования было определение характера возрастного снижения показателей функции легких у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), подверженных воздействию хронической интермиттирующей гипоксии. В проспективное четырехлетнее наблюдение было включено 58 пациентов с ХОБЛ в возрасте (46,3±5,8) года и такое же количество здоровых лиц, работающих на высотах 3 800—4 500 метров. В основной группе произошло снижение всех показателей, в том числе объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) — с 88,2 до 81,8% от должной величины (81 мл в год), а в группе здоровых — 58 мл в год ($p < 0,001$). Чем больше было исходное значение, тем на большую величину уменьшился ОФВ₁ за период наблюдения ($r = 0,37$; $p < 0,01$). Таким образом, больным ХОБЛ, пребывающим или работающим в условиях высокогорья, следует рекомендовать более агрессивную профилактическую и лечебную тактику, а также ограничение времени работы в таких условиях, так как критическое снижение может наступить за более короткий срок, чем у практически здоровых лиц.

Ключевые слова: ХОБЛ, спирометрия, интермиттирующая гипоксия.

VENTILATION TRENDS IN COPD PATIENTS AT HIGH ALTITUDE

N.N. BRIMKOULOV, D.V. VINNIKOV

Abstract. The aim of this study was to verify age-related lung function decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), exposed to chronic intermittent hypoxia. 58 subjects aged (46,3±5,8) years along with the same number of healthy adults working at altitude 3 800—4 500 meters were included in this prospective 4-year observation. COPD group patients revealed reduction of all indices, including forced expiratory volume within the first second (FEV₁) from 88,2 to 81,8% predicted (81 ml a year), while in healthy group — only 58 ml a year ($p < 0,001$). The greater was the baseline reading, the bigger was FEV₁ reduction during observation ($r = 0,37$; $p < 0,01$). Thus, COPD patients living of working at high altitude should be recommended more aggressive preventative and treatment management, since critical lung function indices reduction may occur faster than in healthy subjects.

Key words: COPD, spirometry, intermittent hypoxia.

Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется прогрессирующей необратимой или частично обратимой обструкцией дыхательных путей вследствие хронического обструктивного бронхита и/или эмфиземы. ХОБЛ развивается от воздействия внешних (курение, дым) и внутренних факторов (дефицит альфа₁-антитрипсина) и является одной из важнейших проблем современной медицины в связи с большой распространенностью, частым и длительным снижением трудоспособности и существенным влиянием на смертность [6, 8].

Проживание или работа на высокогорье может способствовать большей распространенности ХОБЛ, например, среди населения кыргызского Тянь-Шаня в два раза большую [1, 2, 4]. Однако аналогичные данные получены и в других странах [10]. Низкая температура воздуха и большая продолжительность холодного периода года имеет самостоятельное значение в более частой встречаемости ХОБЛ в высокогорье. Острая и хроническая подверженность низкой температуре воздуха может провоцировать бронхоконстрикцию, гиперкринию, снижение активности мукоцилиарного клиренса и нарушение газообменной функции легких,

что приводит к более тяжелому течению ХОБЛ [3]. Низкая влажность воздуха влечет увеличение потери жидкости с поверхности дыхательных путей с последующим возрастанием вязкости секрета и сниженной активностью мерцательного эпителия [13]. Гипоксия является самостоятельным фактором, сильно отягачивающим течение ХОБЛ [9]. Влияние этих факторов необходимо учитывать при организации пульмонологической помощи жителям высокогорья [5].

Течение ХОБЛ в условиях высокогорья имеет свои клинические особенности — слабовыраженный кашлевой синдром, относительная скудность мокроты с более выраженной одышкой и цианозом [1, 2]. Некоторые авторы указывают на преобладающую тенденцию к снижению бронхиальной проходимости на уровне бронхов мелкого калибра у горцев с ХОБЛ [1]. Однако клинический интерес представляет формирование ХОБЛ на более ранних стадиях болезни, когда еще нет заметных признаков гипертензии и легочного сердца. Прогностическое значение при ХОБЛ имеет объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), а именно его процентное отношение — к должной величине [12]. Величина ежегодного возрастного снижения ОФВ₁

представляется важным показателем прогрессирования ХОБЛ. У взрослых здоровых лиц также отмечается естественное возрастное снижение показателей функции легких, однако при ХОБЛ его скорость больше [14]. Исследователями в горных условиях получены различные показатели ежегодного снижения показателей функции легких, и в настоящее время нет четкого понятия относительно скорости прогрессирования ХОБЛ в зависимости от высоты проживания или работы. Отдельный интерес представляет особый контингент лиц — люди, подверженные не просто хронической, а хронической интермиттирующей гипоксии, когда гипоксическое воздействие происходит периодически.

Целью данного исследования было определение скорости возрастного снижения показателей функции легких у больных ХОБЛ, подверженных воздействию хронической интермиттирующей гипоксии в сравнении со здоровыми лицами в таких же условиях.

Материал и методы. Дизайн исследования. Исследование представляет собой проспективное четырехлетнее наблюдение за функцией легких у работников высокогорной золотодобывающей компании, основное производство которой находится на высоте 3 800—4 500 метров над уровнем моря в Ысыкульской области Кыргызской Республики. Все местные сотрудники компании работают на руднике вахтовым методом. При этом после отработки двух- или трехнедельных вахт на руднике работники компании отдыхают дома — в Ысыкульской области (в среднем на высоте 1600 метров) или в Бишкеке (780 метров). Все работники компании проходят ежегодный медицинский осмотр в г. Бишкеке. Помимо врачебного осмотра, такой медицинский осмотр включает в себя обязательные лабораторные, а также инструментальные исследования (электрокардиографию, эхокардиографию по показаниям, обзорную рентгенограмму органов грудной клетки в прямой проекции и спирометрию).

В данном исследовании мы приводим данные проспективного наблюдения за функцией легких работников за четырехлетний период с августа 2005 по август 2009 г. Поэтому на каждого включенного в исследование работника имеется четыре спирограммы. За указанный период было проведено 7 320 исследований. Из числа 2 500 работников компании было отобрано 58 пациентов с установленным диагнозом ХОБЛ, согласно GOLD [9]. Так, критериями включения в группу больных ХОБЛ были: наличие соответствующей клинической картины ХОБЛ, наличие установленного диагноза ХОБЛ, снижение индекса Тиффно ниже 70% и возраст более 40 лет на момент включения в исследование. Группу контроля составили 58 практически здоровых работников с нормальными лабораторными показателями и нормальной функцией легких.

Спирометрия. Спирометрию (исследование функции внешнего дыхания) выполняли на портативном аппарате MicroMedical MicroLab (United Kingdom) утром натощак. Пациент находился в положении стоя, и по возможности были соблюдены требования к проведению спирометрии, изложенные в «Руководстве по спирометрии» [7].

Согласно ему, необходимо было получить один маневр дыхательного объема, два маневра жизненной емкости легких (ЖЕЛ) с показателем воспроизводимости менее 4% и три маневра форсированной ЖЕЛ (ФЖЕЛ) с аналогичными показателями воспроизводимости. Измеряли ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, индекс Тиффно

(отношение ОФВ₁ к ЖЕЛ или ФЖЕЛ), максимальную скорость выдоха (МСВ) и максимальную объемную скорость при остающихся 50% ФЖЕЛ (МОС₅₀). Подсчитывали процент от должной величины. Для исключения случаев обратимой обструкции всем пациентам с ОФВ₁/ФЖЕЛ менее 70% проводили бронходилатационный тест с 200 мкг сальбутамола через спейсер. Пациенты с приростом ОФВ₁ 15% и более были исключены из исследования как пациенты, имеющие астму. Оценка качества маневров выполнялась сразу при проведении теста — необходимо было достичь видимого максимального мышечного усилия, адекватную форму кривой «поток-объем», а также наибольшую возможную величину МСВ. В качестве наилучшей кривой были отобраны кривые с максимальной суммой показателей ОФВ₁+ФЖЕЛ.

Методы статистической обработки. Из общего числа пациентов с 7 320 спирометрическими заключениями были отобраны только те, у которых имелось четыре ежегодных исследования. Не все анализируемые переменные имели нормальное распределение, поэтому для сравнения групп мы использовали непараметрические методы: тест 2X2 для выявления статистической значимости между категориальными величинами, при этом подсчитывали χ^2 и p , в противном случае — тест Манна—Уитни. Если не указано иначе, данные приведены в виде средних величин \pm стандартное отклонение или в процентном отношении ко всей группе. Обработку проводили с помощью пакетов программ NCSS 2001 (PASS 2002) и Statistica (StatSoft).

Результаты и их обсуждение. Из числа первично обследованных пациентов критериям включения отвечали 58 пациентов с ХОБЛ в возрасте (46,3 \pm 5,8) года. Также было отобрано 58 практически здоровых пациентов. Эти группы отличались друг от друга по ряду параметров (табл. 1). Лишь малая часть больных ХОБЛ получала базовое лечение холиноблокаторами (менее 5%). Всем пациентам диагноз был поставлен еще до первого обследования, включенного в исследование.

Таблица 1

Характеристика включенных в исследование пациентов

Показатель	Больные ХОБЛ	Здоровые
Кол-во, N	58	58
Кол-во мужчин (%)	58 (100)	53 (91,4)
Рост, см	172,6 \pm 5,8	173,3 \pm 7,0
Вес, кг	80,2 \pm 11,7	72,6 \pm 10,0*
Индекс массы тела, кг/м ³	26,3 \pm 5,0	24,1 \pm 2,5*
Возраст, лет	46,3 \pm 5,8	30,3 \pm 7,0*
Уровень гемоглобина, г/л	179,8 \pm 18,4	175,3 \pm 14,8
Число лейкоцитов, $\times 10^9$	3,3 \pm 0,5	3,6 \pm 0,6
СОЭ, мм/ч	4,6 \pm 1,3	4,4 \pm 1,0
ОФВ ₁ , % от должного	88,2 \pm 13,4	105,3 \pm 12,1*

Примечание: * статистически значимая разница в сравнении с больными.

В течение четырех лет наблюдения менялась распространенность курения в обеих группах. Изначально в группе больных ХОБЛ было на треть больше курящих, эта тенденция сохранилась к концу исследования. Курение является главным установленным этиологическим фактором ХОБЛ, и это наглядно видно на исследованной группе лиц — среди больных ХОБЛ курило почти 80%, а стаж курения был значительным (табл. 2).

Таблица 2

Показатели статуса курения в обеих группах

Показатель	Больные ХОБЛ	Здоровые
Кол-во, N	58	58
Ежедневно курящие, N (%)	46 (79,3)	34 (58,6)*
Бывшие курильщики, N (%)	9 (15,5)	8 (13,8)
Никогда не курившие, N (%)	3 (5,2)	16 (27,6)*
Число сигарет в сут	10,3 ± 4,7	8,5 ± 1,6
Стаж курения, лет	17,9 ± 8,7	8,3 ± 6,2*

Примечание: * статистически значимая разница в сравнении с больными.

Согласно критериям GOLD, включенная в данное исследование группа больных ХОБЛ имела в среднем первую стадию ХОБЛ по показателю процента от должной величины $ОФВ_1$ (табл. 3). Всего лишь за четыре года наблюдения этот показатель снизился до 81,8%. При этом следует учитывать, что показатель рассчитывается с учетом возраста и уже принимает во внимание нормальное ежегодное снижение функции легких с возрастом. В группе здоровых лиц за четыре года снижение аналогичного показателя составило со 105,3% до 101,8%.

За четыре года наблюдения функция легких в обеих группах изменилась. ЖЕЛ в основной группе снизилась с $(4,63 \pm 0,76)$ до $(4,45 \pm 0,73)$ л, т.е. на 44,9 мл в год [в группе здоровых — с $(5,04 \pm 0,80)$ до $(5,04 \pm 0,76)$ л, т.е. не изменилась]; ФЖЕЛ уменьшилась с $(4,71 \pm 0,70)$ до $(4,46 \pm 0,77)$ л, или на 63,0 мл в год [в группе здоровых — с $(5,21 \pm 0,86)$ до $(5,15 \pm 0,81)$ л, т.е. на 14,8 мл в год]. Наиболее показательным в процессе наблюдения было снижение $ОФВ_1$. У больных ХОБЛ оно было почти в два раза большим по сравнению со здоровыми: снижение составило 324 мл, или 81 мл в год [в группе здоровых — 234 мл, или 58 мл в год ($p < 0,001$)]. Снижения МСВ в обеих группах не произошло (3 л/мин и менее в год), что говорит о правильном выполнении маневров и приложении максимальной мышечной силы в процессе форсированных выдохов.

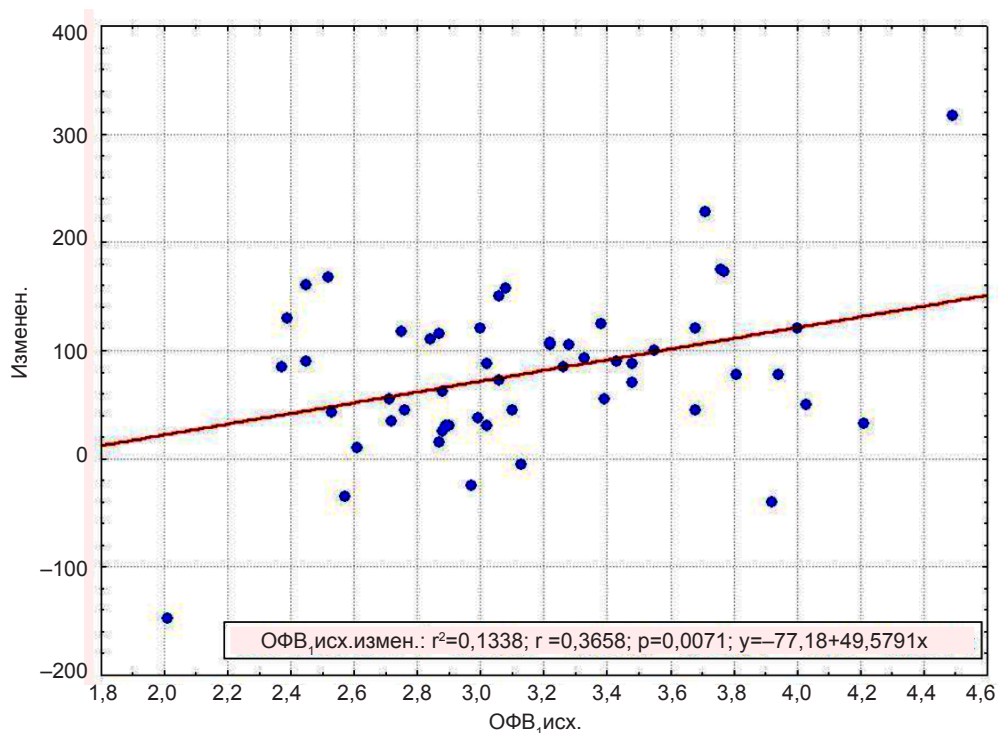
В регрессионной модели мы проанализировали, какие исходные показатели могли иметь ассоциацию с изменением (снижением в год) $ОФВ_1$ (Δ) в группе больных ХОБЛ. Оказалось, что рост, вес, возраст, стаж работы и показатели крови не имели такой взаимосвязи, а исходное значение $ОФВ_1$ было связано с $\Delta ОФВ_1$ — чем больше было исходное значение, тем на большую величину уменьшился $ОФВ_1$ ($r = 0,37$; $p < 0,01$) за период наблюдения (рисунок).

Таблица 3

Показатели функции легких в группах в начале наблюдения

Показатель	Больные ХОБЛ		Здоровые	
	Среднее ± SD	Среднее ± SD	Среднее ± SD	Среднее ± SD
ЖЕЛ, л	4,6 ± 0,8	101,0 ± 15,9	5,0 ± 0,8	102,8 ± 12,9
ФЖЕЛ, л	4,7 ± 0,7	107,2 ± 14,3	5,2 ± 0,9	110,2 ± 12,4
$ОФВ_1$, л	3,2 ± 0,6	88,2 ± 13,4	4,2 ± 0,7	105,3 ± 12,1*
МСВ, л/мин	481,5 ± 105,9	91,4 ± 18,3	581,9 ± 97,0	105,3 ± 14,5*
Индекс Тиффно, %	67,3 ± 6,1	88,2 ± 13,4	81,3 ± 7,1	99,2 ± 8,4*
$МОС_{50}$, л	2,4 ± 0,7	51,1 ± 14,7	4,8 ± 1,4	92,1 ± 24,1*

Примечание: * статистически значимая разница в сравнении с больными.

Влияние исходного показателя $ОФВ_1$ на $\Delta ОФВ_1$ в группе больных ХОБЛ

ХОБЛ — прогрессирующее заболевание, которое по определению характеризуется неполностью обратимой обструкцией воздухоносных путей. Данное исследование имело целью определение скорости снижения основных показателей функции легких у больных ХОБЛ, которые подвержены воздействию интермиттирующей гипоксии. Ускоренное ежегодное снижение показателей спирометрии у больных ХОБЛ довольно хорошо изучено ранее, особенно выраженное у злостных курильщиков. Однако лица, живущие и работающие в условиях гипобарической гипоксии, — особая группа лиц. Показано отрицательное влияние гор на заболеваемость и течение хронических болезней органов дыхания. Но лица, подверженные интермиттирующей гипоксии в условиях гор Кыргызстана, изучены впервые.

Основной показатель, определяющий прогноз при ХОБЛ — $ОФВ_1$. В данном исследовании мы показали, что его снижение у больных ХОБЛ происходит почти в 2 раза быстрее в сравнении со здоровыми. Это имеет исключительное практическое значение. Во-первых, необходимо учесть, что изначально этот показатель у больных уже снижен, а во-вторых, его ускоренная редукция может привести к тому, что критическое возрастное снижение наступит значительно раньше. Вопрос возможного механизма такого негативного воздействия интермиттирующей гипоксии должен быть предметом дальнейшего изучения. Показано, что гипоксия провоцирует целый комплекс реакций воспалительного ответа [11], и такое воспаление в дыхательных путях может быть объяснено ускоренного снижения показателей функции внешнего дыхания.

Ускоренное развитие бронхиальной обструкции сильно ограничивает время возможного пребывания таких лиц в условиях гипобарической гипоксии и остро ставит вопрос о допуске лиц с ХОБЛ к работе в условиях интермиттирующей гипоксии. Полученные нами данные требуют и более агрессивной профилактической и терапевтической стратегии у анализируемой группы больных. Известно, что курение значительно ускоряет у больных ХОБЛ прогрессирование заболевания, поэтому обязательное прекращение курения такой категорией больных имеет первостепенное значение для максимально долгого сохранения функции легких. С другой стороны, при производственной необходимости пребывания таких пациентов в горах особенно важны интенсивные терапевтические интервенции, включающие применение как базисных бронхолитических препаратов, так и средств муколитического и антиоксидантного действия. Представляется важным и актуальным исследование в будущем эффективности указанных подходов.

Уникальность данного исследования заключается в том, что наблюдение за группой велось в течение четырех лет, и исследование такой длительности в Кыргызстане проведено впервые. В то же время следует отметить и слабые методологические стороны: относительно небольшое количество пациентов и включение в исследование больных в основном только с первой стадией болезни, когда показатель $ОФВ_1$ превышает 80% от должной величины.

Выводы:

1. В условиях интермиттирующей высокогорной гипоксии у больных ХОБЛ течение болезни имеет более неблагоприятное течение: скорость снижения $ОФВ_1$ почти в 2 раза превышает таковую у здоровых лиц и составляет 81 мл в год.

2. Среди больных ХОБЛ отмечается более «тяжелый» статус курения, и прекращение курения для таких больных имеет важнейшее значение.

3. Больным ХОБЛ, пребывающим или работающим в условиях высокогорья, следует рекомендовать ограничение времени работы в таких условиях, так как критическое снижение может наступить за более короткий срок, чем у практически здоровых лиц.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Джолдубаев, Ы.* Клинико-эпидемиологическая характеристика особенностей течения и исходов хронического бронхита в условиях высокогорья: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Ы. Джолдубаев. — Фрунзе, 1991. — 30 с.
2. *Кудайбердиев, З.М.* Клинико-функциональные особенности легочного сердца, развившегося в условиях высокогорья в результате хронического бронхита / З.М. Кудайбердиев // Терапевт. архив. — 1986. — № 13. — С.56—59.
3. *Миронова, Г.Е.* Хронический обструктивный бронхит в условиях Крайнего Севера / Г.Е. Миронова, Е.П. Васильев, Б.Т. Величковский. — Красноярск: Сибирь, 2003. — 78 с.
4. *Миррахимов, М.М.* К эпидемиологии хронического бронхита в Киргизской ССР. Особенности распространенности НЗЛ и борьбы с ними в различных зонах СССР / М.М. Миррахимов, Н.Н. Бримкулов, З.М. Кудайбердиев. — Л.: ВНИИП, 1984. — С.103—108.
5. *Миррахимов, М.М.* Принципы организации борьбы с бронхолегочными заболеваниями в Киргизской ССР / М.М. Миррахимов, Н.Н. Бримкулов, Т.С. Мейманалиев // Здравоохранение Киргизии. — 1985. — № 5. — С.3—6.
6. *Миррахимов, М.М.* Пульмонология в республиках Центральной Азии: состояние и будущие перспективы / М.М. Миррахимов, А.М. Убайдуллаев, Н.Н. Бримкулов // Центрально-Азиатский медицинский журнал. — 1997. — № 1. — С.79—85.
7. Руководство по спирометрии для медработников Кыргызстана / Н.Н. Бримкулов, Д.В. Винников, Н.Э. Давлеталиева [и др.]. — Бишкек, 2005. — 28 с.
8. *Чучалин, А.Г.* Клинические рекомендации по хронической обструктивной болезни легких / А.Г. Чучалин. — М., 2001. — 78 с.
9. *Cogo, A.* Respiratory diseases and high altitude / A. Cogo, R. Fisher, R.B. Shoene // High Altitude Medicine and Biology. — 2004. — № 5. — P.435—444.
10. Domestic pollution and respiratory illness in a Himalayan village / T. Narboo, M. Yahua, N.G. Bruce [et al.] // International Journal of Epidemiology. — 1991. — № 3. — P.749—757.
11. *Eltzschig, H.* Hypoxia and inflammation / H. Eltzschig, P. Carmeliet // N. Engl. J. Med. — 2011. — № 364. — P.656—665.
12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease // US Dept of Health and Human Services. — 2006. — 88 p.
13. *Schoene, R.B.* Lung disease at high altitude / R.B. Schoene // Adv. Exp. Med. Biol. — 1999. — № 474. — P.47—56.
14. *Tashkin, D.P.* The UCLA population studies of chronic obstructive respiratory disease. VIII. Effects of smoking cessation on lung function: a prospective study of a free-living population / D.P. Tashkin, V.A. Clark, A.H. Coulson // Am. Rev. Respir. Dis. — 1984. — № 130. — P.707—715.