

Распространенность респираторных симптомов и их ассоциации с уровнем котинина в сыворотке крови как маркера табакокурения у лиц 25—45 лет — жителей Новосибирска

Н.А. КОВАЛЬКОВА, Д.В. ДЕНИСОВА, Я.В. ПОЛОНСКАЯ, Е.В. КАШТАНОВА

ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАМН, Новосибирск, Россия

The incidence of respiratory symptoms and their associations with serum cotinine levels as a marker of tobacco smoking in 25-45-year-old Novosibirsk dwellers

N.A. KOVALKOVA, D.V. DENISOVA, Ya.V. POLONSKAYA, E.V. KASHTANOVA

Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk, Russia

Резюме

Цель исследования. Изучить распространенность респираторных симптомов и выявить их ассоциации с уровнем котинина в сыворотке крови (УКСК) у жителей Новосибирска 25—45 лет.

Материалы и методы. Для обнаружения респираторных симптомов в ходе популяционного обследования населения Новосибирска использованы опросник ВОЗ для выявления болезней органов дыхания и опросник ECRHS, на вопросы которых ответили 545 человек. Исследование УКСК проведено методом иммуноферментного анализа на случайной подвыборке из 182 обследованных.

Результаты. Определена распространенность респираторных симптомов среди жителей Новосибирска 25—45 лет: кашель — 27,7%, кашель более 3 мес ежегодно — 22%, отделение мокроты — 25%, затрудненное/свистящее дыхание в течение последнего года — 22,6%, приступы удушья в течение последнего года — 5,3%, приступы кашля/затрудненного дыхания/хрипов при вдыхании холодного воздуха — 14,9%, при контакте с животными, растениями, химическими веществами — 16,5%. Выявлена достоверная положительная корреляция между УКСК и наличием кашля, кашля более 3 мес ежегодно, отделением мокроты, наличием затрудненного/свистящего дыхания. Медиана УКСК оказалась достоверно выше у лиц с жалобами на кашель, кашель более 3 мес ежегодно, отделение мокроты, затрудненное/свистящее дыхание в течение последнего года (по сравнению с обследованными, не отметившими данных симптомов). У лиц с УКСК более 3 нг/мл определялась большая вероятность кашля, кашля более 3 мес ежегодно, отделения мокроты, затрудненного/свистящего дыхания по сравнению с таковыми у лиц, имевшими УКСК менее 3 нг/мл.

Заключение. Определена распространенность респираторных симптомов среди жителей Новосибирска 25—45 лет; выявлены ассоциации УКСК с симптомами, характерными для бронхообструктивных заболеваний; подтверждена целесообразность использования порогового УКСК 3 нг/мл в качестве маркера табакокурения.

Ключевые слова: респираторные симптомы, котинин, маркер табакокурения.

Aim. To study the incidence of respiratory symptoms and to reveal their associations with serum cotinine levels (SCL) in 25—45-year-old Novosibirsk dwellers.

Subjects and methods. The WHO respiratory symptom questionnaire and the ECRHS screening questionnaire were used for a population-based survey conducted in Novosibirsk to identify respiratory symptoms; 545 people replied to the questions available in the questionnaires. SCL was determined by enzyme immunoassay on a random subsample of 182 examinees.

Results. The incidence of respiratory symptoms was determined among the 25—45-year-old Novosibirsk dwellers: cough (27.7%), more than 3-month cough per year (22%), sputum discharge (25%), forced respiration/wheezing in the past year (22.6%), suffocation fits in the past year (5.3%), and cough/forced respiration/stertor bouts by breathing cold air (14.9%) or contacting animals, plants, or chemical agents (16.5%). There was a significant positive correlation between SCL and the presence of cough, more than 3-month cough per year, sputum discharge, forced respiration/wheezing in the past year (compared to the examinees who did not report these symptoms). The median SCL proved to be significantly higher in the people who complained of cough, more than 3-month cough per year, sputum discharge, and forced respiration/wheezing in the past year (compared to the examinees who did not report these symptoms). The people who had a SCL of more than 3 ng/ml were ascertained to be at higher risk of cough, more than 3-month cough per year, sputum discharge, and forced respiration/wheezing in the past year than those who had a SCL of less than 3 ng/ml.

Conclusion. The incidence of respiratory symptoms was determined among the 25-45-year-old Novosibirsk dwellers; SCL was found to be associated with the symptoms characteristic of bronchial obstructive diseases; the expediency of using the SCL threshold of 3 ng/ml as a marker of tobacco smoking was confirmed.

Keywords: respiratory symptoms, cotinine, tobacco smoking marker.

ОШ — отношение шансов
ДИ — доверительный интервал

УКСК — уровень котинина в сыворотке крови

Болезни органов дыхания занимают одно из лидирующих мест в мире и России по уровню распространенности, заболеваемости, инвалидизации и смертности [1].

Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) указывают на то, что для оценки бремени респираторных заболеваний необходимо проведение эпидемиологических исследований, включающих спирографию и оценку распространенности респираторных симптомов и выполняемых по стандартным международным анкетам [2].

Табакокурение в настоящее время является самым распространенным и важным фактором риска развития заболеваний органов дыхания [3] ввиду известного повреждающего действия на дыхательные пути и паренхиму легких.

Чтобы отличить курильщиков от некурящих лиц, в эпидемиологических исследованиях используют в качестве маркера табакокурения уровень в сыворотке крови котинина — метаболита никотина. С этой целью с 80-х годов XX века наиболее часто применяли пороговый уровень котинина в сыворотке крови (УКСК) 14 нг/мл [4, 5]. Однако после анализа данных 3078 курильщиков и 13 078 некурящих лиц в ходе исследования National Health and Nutrition Examination Survey в 1999—2004 гг. американскими учеными определена оптимальная концентрация котинина в сыворотке, позволяющая отличить курильщиков от некурящих лиц. Она составила 3,08 нг/мл (чувствительность 96,3%, специфичность 97,4%) и 2,99 нг/мл (чувствительность 86,5%, специфичность 93,1%) у взрослых и подростков соответственно [5].

Ранее не проводилось исследования ассоциаций респираторных симптомов с УКСК как маркера табакокурения.

Цель исследования: изучить распространенность респираторных симптомов и выявить их ассоциации с УКСК как маркером табакокурения у жителей Новосибирска 25—45 лет.

Материалы и методы

В течение 2013—2014 гг. проведено популяционное обследование населения одного из типичных районов Новосибирска. Для построения выборки использована база обязательного медицинского страхования Новосибирска, откуда с помощью генератора случайных чисел отобраны 2 тыс. мужчин и женщин в возрасте 25—45 лет. От всех лиц получено информированное согласие на обследование и обработку персональных данных. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ НИИТПМ СО РАМН.

Для обнаружения респираторных симптомов использовали опросник ВОЗ для выявления болезней органов дыхания и опросник ECRHS (European Community Respiratory Health Survey), на вопросы которых ответили 545 человек (40,2% мужчин и 59,8% женщин). Средний возраст обследованных составил $35,6 \pm 5,8$ года.

Сведения об авторах:

Денисова Диана Вахтанговна — д.м.н., в.н.с. лаб. профилактической медицины

Полонская Яна Владимировна — к.б.н., с.н.с. лаб. клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний

Каштанова Елена Владимировна — к.б.н., с.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний

Исследование УКСК проведено на случайной подвыборке, состоящей из 182 обследованных. УКСК определяли методом иммуноферментного анализа на анализаторе Multiscan EX (Финляндия) с использованием наборов Cotinine ELISA («Calbiotech», США).

Для оценки УКСК использовали дефиниции, предложенные N. Benowitz и соавт. [5], основанные на данных национального популяционного исследования ассоциаций курения и котинина у некурящих (США). В качестве порогового использован УКСК 3 нг/мл.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с помощью пакета SPSS (V.17.0); создана база данных, проведен статистический анализ, который включал дескриптивную статистику, проверку характера распределения показателей. Статистическую значимость различий оценивали по тесту Манна—Уитни (непараметрический метод) для двух независимых выборок. Полученные данные в таблицах и тексте представлены как абсолютные и относительные (в %) величины, а также как медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль). Ассоциации признаков оценивали с помощью корреляционного анализа (коэффициент корреляции Спирмена r). Отношение шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ) рассчитывали по таблице сопряженности. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

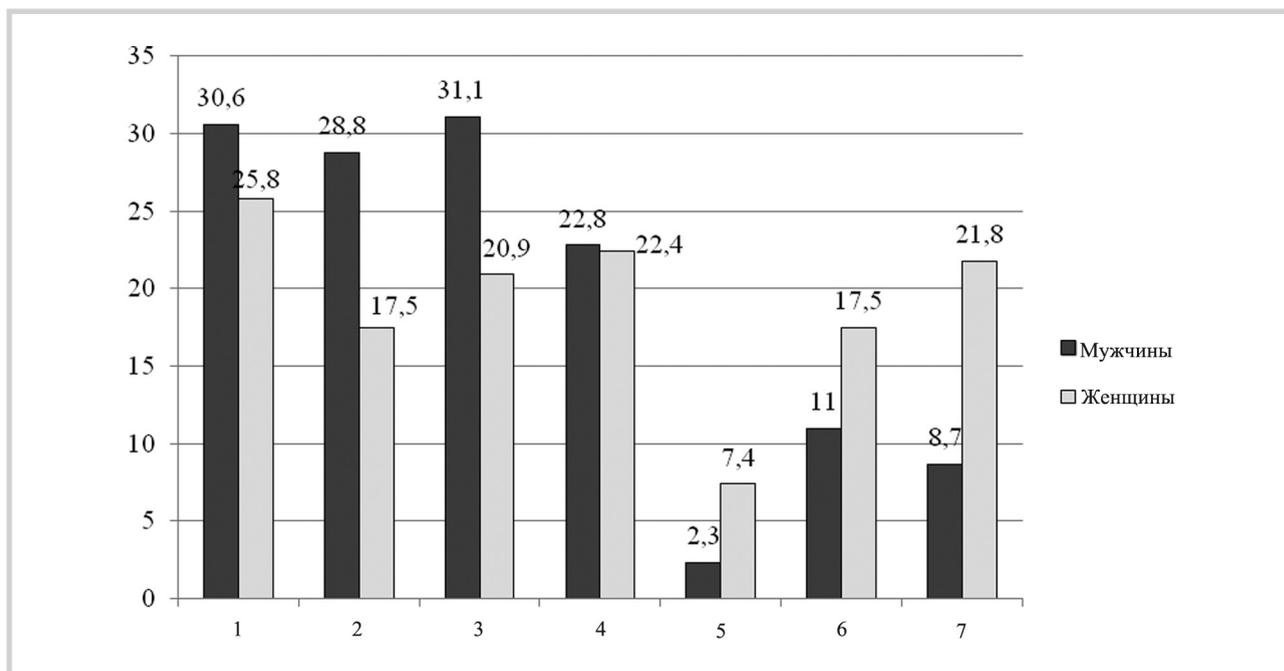
Изучена распространенность респираторных симптомов среди жителей Новосибирска 25—45 лет (см. рисунок). На вопрос: «есть ли у Вас жалобы на кашель?», дали утвердительный ответ 27,7% респондентов (среди мужчин 30,6%, среди женщин 25,8%; $p=0,218$). На наличие кашля в течение 3 мес и более ежегодно указали 22% опрошенных (мужчин 28,8%, женщин 17,5%; $p=0,002$). Жалобы на отделение мокроты регистрировались у 25% респондентов (мужчин 31,1%, женщин 20,9%; $p=0,010$). Затрудненное/свистящее дыхание в течение последних 12 мес испытывали 22,6% респондентов (мужчин 22,8%, женщин 22,4%; $p=0,905$), при этом наличие приступов удушья в течение последних 12 мес отметили всего 5,3% респондентов (мужчин 2,3%, женщин 7,4%; $p=0,01$). На наличие приступов кашля/затрудненного дыхания/хрипов при вдыхании холодного воздуха указали 14,9% опрошенных (мужчин 11%, женщин 17,5%; $p=0,036$), а при контакте с животными, растениями, химическими веществами (другими триггерами) — 16,5% (мужчин 8,7%, женщин 21,8%; $p=0,0001$).

Сочетание таких симптомов, как кашель более 3 мес ежегодно, отделение мокроты и наличие затрудненного/свистящего дыхания в течение последнего года как наиболее специфичных для обструкции бронхов [6], выявлено у 9,2% респондентов.

Большая распространенность кашля, отделения мокроты у мужчин объясняется традиционно более высокой распространенностью табакокурения [7] среди них и как следствие высокой распространенностью хронических заболеваний дыхательных путей, в том числе хронической обструктивной болезни легких [8].

Контактная информация:

Ковалькова Наталья Алексеевна — м.н.с. лаб. клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний; 630089 Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1, Российская Федерация; тел.: +7(383)373-0989; e-mail: terap2000@yandex.ru



Распространенность респираторных симптомов у жителей Новосибирска 25—45 лет.

1 — кашель, 2 — кашель более 3 мес ежегодно, 3 — отделение мокроты, 4 — затрудненное/свистящее дыхание на протяжении последнего года, 5 — приступы удушья, 6 — кашель/затрудненное дыхание/хрипы при вдыхании холодного воздуха, 7 — кашель/затрудненное дыхание/хрипы при контакте с животными, растениями, химическими веществами.

Среди женщин больше распространены симптомы, указывающие на гиперреактивность дыхательных путей (наличие приступов кашля/затрудненного дыхания/хрипов при контакте с холодным воздухом и/или другими триггерами) — ведущий механизм бронхиальной астмы, а также приступы удушья. Этот факт хорошо коррелирует с данными о большей распространенности бронхиальной астмы во взрослой популяции среди женщин [9].

Сопоставимые с нашими получены данные о распространенности респираторных симптомов в ходе исследования по протоколу проекта GARD (Global alliance against chronic respiratory diseases) в России среди взрослого населения города Кузбасского района (г. Междуреченск). Кашель регистрировался у 27,3% респондентов, приступы свистящего дыхания/хрипов в груди — у 22,3%, отделение мокроты — у 24,6% [10].

Близкие к нашим данным также получены Л.Н. Мужиной и соавт. [11] в 2004—2005 гг. при скрининговом обследовании взрослого населения Новосибирска. Жалобы на затрудненное/свистящее дыхание на протяжении последнего года регистрировались у 18,8% респондентов, тогда как наличие приступов удушья — лишь у 4,2%. Данный симптом имел большую вариабельность в мире — от 1,7% в Китае до 27,3% в Австралии [12].

Из литературы известно, что использование биохимических маркеров табакокурения в эпидемиологических исследованиях обладает большей точностью, чем самооценка статуса курения, поскольку выявляет ложноотрицательные ответы [5, 13]. Вследствие этого в качестве маркера табакокурения использован УКСК, который определен у 182 лиц (из них 39% мужчин и 61% женщин) из 545 респондентов, ответивших на вопросы анкеты.

Выявлена достоверная положительная корреляция между УКСК и наличием кашля ($r=0,216$; $p<0,01$), кашля более 3 мес ежегодно ($r=0,246$; $p<0,01$), отделением мокроты ($r=0,219$; $p<0,01$), наличием затрудненного/свистящего дыхания ($r=0,235$; $p<0,01$). Не выявлено достоверной корреляционной связи между УКСК и наличием приступов удушья ($r=0,382$; $p>0,05$), кашля/затрудненного дыхания/хрипов при контакте с холодным воздухом ($r=0,384$; $p>0,05$) и другими триггерами ($r=0,262$; $p>0,05$).

Изучены ассоциации средних УКСК с наличием респираторных симптомов. Ввиду распределения УКСК отличного от нормального при его изучении использованы непараметрические методы статистического анализа: медиана, 1-й и 3-й квартили; тест Манна—Уитни для двух независимых выборок.

Согласно полученным данным (табл. 1), медиана УКСК оказалась достоверно выше при наличии жалоб на кашель (47,16 нг/мл против 2,4 нг/мл; $p=0,004$), кашель более 3 мес ежегодно (134,77 нг/мл против 2,42 нг/мл; $p=0,001$), отделение мокроты (2,4 нг/мл против 120,89 нг/мл; $p=0,003$), затрудненное/свистящее дыхание в течение последнего года (117,74 нг/мл против 2,4 нг/мл; $p=0,002$); не выявлено различий по медиане УКСК при наличии жалоб на приступы удушья ($p=0,370$), кашель/затрудненное дыхание/хрипы при контакте с холодным воздухом ($p=0,365$) и другими триггерами ($p=0,244$) по сравнению с лицами, не отметившими данных симптомов.

По данным изучения вероятности выявления респираторных симптомов в зависимости от УКСК (табл. 2) у лиц с УКСК более 3 нг/мл регистрировалась большая вероятность таких респираторных симптомов, как кашель (ОШ 2,299 при 95% ДИ от 1,229 до 4,299; $p=0,009$), кашель

Таблица 1. Средние УКСК в зависимости от наличия респираторных симптомов

Симптом	Наличие симптома	Число лиц с симптомом	УКСК, нг/мл*	p (критерий Манна—Уитни)
Кашель	Нет	120	2,4 (0; 29,93)	0,004
	Да	62	47,16 (1,4; 171,19)	
Кашель более 3 мес ежегодно	Нет	153	2,42 (0; 87,18)	0,001
	Да	29	134,77 (1,91; 209,76)	
Отделение мокроты	Нет	135	2,4 (0; 47,4)	0,003
	Да	47	120,89 (0; 190,73)	
Затрудненное/свистящее дыхание	Нет	135	2,4 (0; 75,78)	0,002
	Да	47	117,74 (1,9; 182,5)	
Приступы удушья	Нет	167	2,65 (0; 134,77)	0,370
	Да	15	1,9 (0; 120,89)	
Кашель/затрудненное дыхание/хрипы при вдыхании холодного воздуха	Нет	152	2,66 (0; 136,90)	0,365
	Да	30	2,4 (0; 85,4)	
Кашель/затрудненное дыхание/хрипы при контакте с животными, растениями, химическими веществами	Нет	141	2,67 (0; 139,52)	0,244
	Да	41	2,4 (0; 37,78)	

Примечание. * — данные представлены в виде медианы (25-й процентиль; 75-й процентиль).

Таблица 2. Вероятность выявления респираторных симптомов при различных УКСК

Симптом	УКСК, нг/мл		ОШ (95% ДИ)	p
	≤3	>3		
Кашель	25 (25,5)	37 (44)	2,299 (от 1,229 до 4,299)	0,009
Кашель более 3 мес ежегодно	9 (9,2)	20 (23,8)	3,090 (от 1,321 до 7,228)	0,007
Отделение мокроты	18 (18,4)	29 (34,5)	2,343 (от 1,186 до 4,636)	0,013
Затрудненное/свистящее дыхание	16 (16,3)	31 (36,9)	2,998 (от 1,496 до 6,008)	0,002
Приступы удушья	10 (10,2)	5 (6)	0,557 (от 0,183 до 1,700)	0,298
Кашель/затрудненное дыхание/хрипы при вдыхании холодного воздуха	19 (19,4)	11 (13,1)	0,627 (от 0,279 до 1,405)	0,254
Кашель/затрудненное дыхание/хрипы при контакте с животными, растениями, химическими веществами	25 (25,5)	16 (19)	0,687 (от 0,338 до 1,396)	0,298

более трех месяцев ежегодно (ОШ 3,090 при 95% ДИ от 1,321 до 7,228; $p=0,007$), отделение мокроты (ОШ 2,343 при 95% ДИ от 1,186 до 4,636; $p=0,013$), затрудненное/свистящее дыхание (ОШ 2,998 при 95% ДИ от 1,496 до 6,008; $p=0,002$) по сравнению с лицами, имевшими УКСК 3 нг/мл и менее.

При использовании корреляционного анализа, сравнении средних значений, определении ОШ установлены ассоциации УКСК с респираторными симптомами, характерными для бронхообструктивных заболеваний (кашель, отделение мокроты, затрудненное/свистящее дыхание), что является закономерным ввиду высокой распространенности данной патологии именно у курящих лиц.

Заключение

Определена распространенность респираторных симптомов среди жителей Новосибирска 25–45 лет: кашель

(27,7%), кашель в течение 3 мес и более ежегодно (22%), отделение мокроты (25%), затрудненное/свистящее дыхание в течение последних 12 мес (22,6%), приступы удушья в течение последних 12 мес (5,3%), кашель/затрудненное дыхание/хрипы при вдыхании холодного воздуха (14,9%), при контакте с животными, растениями, химическими веществами (16,5%).

Установлены ассоциации УКСК с респираторными симптомами, характерными для бронхообструктивных заболеваний (кашель, отделение мокроты, затрудненное/свистящее дыхание).

Подтверждена целесообразность использования «более строгого» порогового УКСК (3 нг/мл) в качестве маркера табакокурения.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г., Сон И.М. Основные итоги развития специализированной медицинской помощи больным пульмонологического профиля на территории Российской Федерации за период 2004–2010 гг. *Пульмонология*. 2012;3:5-16.
- Dr. Ala Alwan. *Global status report on noncommunicable diseases 2010*. Geneva: World Health Organization; 2011:165.
- Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, Barnes PJ, Fabbri LM, Martinez FJ, Nishimura M, Stockley

- RA, Sin DD, Rodriguez-Roisin R. Global Strategy For The Diagnosis, Management, And Prevention Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(4):347-365. doi:10.1164/rccm.201204-0596PP.
4. Benowitz N. Cotinine as a Biomarker of Environmental Tobacco Smoke Exposure. *Epidemiol Rev*. 1996;18(2):188-204. doi:10.1093/oxfordjournals.epirev.a017925.
 5. Benowitz N, Bernert J, Caraballo R, Holiday D, Wang J. Optimal Serum Cotinine Levels for Distinguishing Cigarette Smokers and Nonsmokers Within Different Racial/Ethnic Groups in the United States Between 1999 and 2004. *Am J Epidemiol*. 2008;169(2):236-248. doi:10.1093/aje/kwn301.
 6. Чернушенко Т.И. *Эпидемиология табакокурения и других факторов риска хронической обструктивной болезни лёгких в промышленном городе Кузбасса*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск; 2014. Доступно по: <http://dlib.rsl.ru/01005546981>. Ссылка активна на 12.10.15.
 7. Perlman F, Bobak M, Gilmore A, McKee M. Trends in the prevalence of smoking in Russia during the transition to a market economy. *Tobacco Control*. 2007;16(5):299-305. doi:10.1136/tc.2006.019455.
 8. Ковалькова Н.А., Логвиненко Н.И., Малютина С.К. и др. Ассоциации факторов риска ишемической болезни сердца и бронхообструктивного синдрома в городской сибирской популяции. *Атеросклероз*. 2014;1(10):32-38.
 9. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, Gibson P, Ohta K, O'Byrne P, Pedersen SE, Pizzichini E, Sullivan SD, Wenzel SE, Zar HJ. Global Strategy For Asthma Management And Prevention: GINA Executive Summary. *Eur Respiratory J*. 2008;31(1):143-178. doi:10.1183/09031936.00138707.
 10. Ханин А.Л., Чернушенко Т.И., Морозова Г.В., Савельева И.А. Распространенность респираторных симптомов и возможности выявления хронической обструктивной болезни легких в шахтерском городе Кузбасса. *Пульмонология*. 2012;3:59-62.
 11. Можина Л.Н., Манжилеева Т.В., Сидорова Л.Д. Заболеваемость бронхиальной астмой в г. Новосибирске по данным программы уточненной регистрации. *Сибирский консилиум*. 2007;1(56):55-61.
 12. To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon A, Bateman E, Cruz A, Boulet L. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health*. 2012;12(1):204. doi:10.1186/1471-2458-12-204.
 13. Денисова Д.В., Ковалькова Н.А., Каштанова Е.В., Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Щербакова Л.В. Курение и его ассоциации с социально-экономическими и кардиометаболическими факторами риска в популяции 25—45 лет г. Новосибирска. Проблема женского курения (2013—2014). *Атеросклероз*. 2014;3(10):61-68.

Поступила 17.03.2015