

На правах рукописи

ШАШКО

Юлия Анатольевна

**БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА
С УСИЛЕНИЕМ ОБСТРУКЦИИ БРОНХОВ
В ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫЙ ПЕРИОД:
НЕКОТОРЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ,
ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

14.00.36 – аллергология и иммунология

Автореферат

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва, 2004

Машко

Работа выполнена в Институте иммунологии Федерального Управления медико-биологических и экстремальных проблем при Минздраве России

Научные руководители: кандидат медицинских наук Т.А.Червинская,
доктор медицинских наук, профессор В.З. Агранат

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, член-
корреспондент РАМН, профессор И.И. Балаболкин,
доктор медицинских наук, профессор
Т.В. Латышева

Ведущая организация: Российский государственный медицинский
университет Минздрава России

Защита состоится «22» сентября 2004 года в 14⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 208.017.01 в Институте иммунологии Федерального Управления медико-биологических и экстремальных проблем при Минздраве России по адресу: 115478, Москва, Каширское шоссе, дом 24, корп.2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института иммунологии Федерального Управления медико-биологических и экстремальных проблем при Минздраве России.

Автореферат разослан «18» июня 2004 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
Доктор медицинских наук


Л.С. Сеславина

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

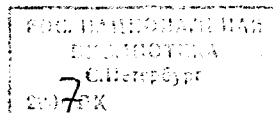
В ряду хронических заболеваний дыхательных путей бронхиальной астме принадлежит одно из ведущих мест по тяжести течения, сложности терапии, затратам на лечение. Распространенность бронхиальной астмы среди взрослых колеблется в диапазоне от 2 до 20% (Хаитов Р.М., Богова А.В., Ильина Н.И., 1998; Чучалин А.Г., 2002; Ковзель Е.Ф., Медик В.А., 2003).

Известно об изменении клинических проявлений бронхиальной астмы (БА) в разные фазы менструального цикла у женщин. Предложено понятие о "предменструальной БА" (Ландышев Ю.С., 1986; Трофимов В.И., 1991, 1996), характеризующейся утяжелением и учащением приступов удушья в период, предшествующий менструации. Бронхиальная астма с усилением обструкции бронхов в предменструальный период (БАОПП) наблюдается у 23-40% женщин репродуктивного возраста, больных БА (Gibbs С.Ж., 1984; Трофимов В.И., 1991; Agarwal А.К., 1997), и характеризуется более тяжелым и прогностически неблагоприятным течением по сравнению с бронхиальной астмой постоянного течения (БАПТ) (Трофимов В.И., Кагарлицкая В.А., 1996).

Попытки выяснить механизмы усиления бронхиальной обструкции в предменструальный период предпринимались неоднократно. Была установлена высокая частота дизовариальных нарушений среди женщин, страдающих БА (Rubio R., 1988; Кагарлицкая В.А., 1996), причем степень выраженности гормональных расстройств увеличивалась пропорционально тяжести течения БА (Ландышев Ю.С., 1986, 1991). Наиболее часто отмечались избыточная секреция гонадотропных гормонов, пролактина, гиперэстрогения: абсолютная или относительная на фоне сниженной секреции пролактина в лютеиновую фазу цикла (Ландышев Ю.С., 1986; Трофимов В.И., Шапорова Н.Л., 1991).

Частично изучены механизмы влияния половых и гонадотропных гормонов на состояние трахеобронхиального дерева (Ind P.W., 1985; Ландышев Ю.С., 1997; Петрова А.И., 1997; Лейкок Д.Ф., Вайс П.Г., 2000).

Высказано предположение об изменении отдельных звеньев водно-электролитного обмена у больных бронхиальной астмой с усилением обструкции бронхов в предменструальный период, в частности, о повышении гидро-



фильности тканей бронхиального дерева в лютеиновую фазу менструального цикла (Федосеев Г.Б., 1996; Ландышев Ю.С., Григоренко А.А., 1997).

Влияние изменений в репродуктивной системе на формирование и течение бронхиальной астмы, а также механизмы возникновения и усиления бронхиальной обструкции в предменструальный период на сегодняшний день изучены недостаточно. Выяснение этих процессов даёт возможность разработать методы их коррекции, использование которых позволяет повысить эффективность и индивидуализировать лечение больных БА с учетом фазы менструального цикла и сопутствующей патологии системы репродукции.

Исходя из изложенного, были определены цель и задачи исследования.

Цель исследования

Изучение механизмов усиления бронхиальной обструкции в предменструальный период, выявление факторов, способствующих формированию утяжеления течения заболевания в предменструальный период и разработка дополнительных способов воздействия при лечении бронхиальной астмы, протекающей с усилением обструкции бронхов в предменструальный период.

Задачи исследования

1. Определить удельный вес БАОПП среди всех случаев бронхиальной астмы у женщин, а также среди женщин разных возрастных групп.
2. Изучить особенности клинического течения БАОПП.
3. Дать оценку состоянию бронхиальной проходимости в разные фазы менструального цикла у женщин репродуктивного возраста, больных бронхиальной астмой.
4. Изучить особенности гормонального статуса, водно-электролитного обмена, неспецифической реактивности кожи, эмоционально-личностной сферы женщин репродуктивного возраста, страдающих БА, и оценить их роль в формировании усиления бронхиальной обструкции в предменструальный период.
5. Разработать алгоритм диагностики и терапии БАОПП.

Научная новизна

Впервые проведено комплексное обследование женщин репродуктивного возраста, страдающих бронхиальной астмой, позволившее сопоставить данные клинико-аллергологического обследования с показателями гормонального статуса, результатами психологического исследования, данными исследования неспецифической реактивности кожи и гидрофильности тканей.

Показано, что у больных бронхиальной астмой отмечается повышение неспецифической реактивности кожи в предменструальный период, более выраженное у больных БАОПП.

Выявлено, что на фоне высокой частоты нарушений обмена половых и гонадотропных гормонов у больных бронхиальной астмой имеет место снижение содержания кортизола в сыворотке крови в лютеиновую фазу цикла.

Установлена связь утяжеления течения бронхиальной астмы в предменструальный период с изменением водно-электролитного баланса, проявляющимся увеличением содержания альдостерона в сыворотке крови, повышением гидрофильности тканей и задержкой жидкости в организме.

Выявлены особенности эмоционально-личностной сферы у женщин, страдающих БАОПП, наиболее значимыми из которых можно считать повышенную экстравертируемость, высокий уровень личностной тревожности и повышение уровня ситуативной тревожности в предменструальный период.

Предложены дополнительные способы терапевтического воздействия при лечении БАОПП, направленные на нормализацию водно-электролитного обмена, коррекцию поведения и системы ценностей пациенток, а также развитие коммуникативных способностей. Проведен анализ течения заболевания в зависимости от полученного лечения.

Практическая значимость

Коррекция выявленных нарушений водно-электролитного баланса, обмена половых гормонов и нарушений психо-эмоциональной сферы позволила оптимизировать лечение больных бронхиальной астмой, протекающей с усилением обструкции бронхов в предменструальный период.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 139 страницах и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их анализа, обсуждения, выводов, списка использованной литературы, состоящего из 66 отечественных и 115 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 54 таблицами и 9 рисунками, 1 схемой.

Апробация работы и публикации

По теме диссертации опубликованы 5 печатных работ в центральных научных изданиях. Материалы диссертации доложены на 5-м конгрессе «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии» (Москва, 12-14 ноября 2002 г.).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 160 женщин, страдающих бронхиальной астмой, в возрасте от 19 до 53 лет и 20 здоровых женщин в возрасте от 23 до 45 лет (группа контроля).

Критериями отбора больных для обследования были:

- 1) репродуктивный возраст (от 16 лет до менопаузы),
- 2) продолжительность заболевания бронхиальной астмой не менее 1 года,
- 3) сохранная менструальная функция.

Из 160 женщин 55 составили группу динамического наблюдения. Дополнительными условиями отбора в эту группу были:

- а) готовность в течение трех и более месяцев вести дневник самочувствия, дневник пикфлоуметрии, дневник массы тела и менструальный календарь,
- б) регулярный менструальный цикл,
- в) возможность проведения обследования в условиях клиники института в дни, соответствующие середине фолликулиновой и лютеиновой фаз менструального цикла.

В соответствии с классификацией бронхиальной астмы по А.Д.Адо и П.К.Булатову (1969), неинфекционно-аллергическая форма заболевания диагностирована у 59 пациенток, инфекционно-аллергическая – у 31 и смешанная

форма – у 70 больных. Тяжелое течение заболевания было выявлено у 16 больных, средней тяжести – у 114 и легкое течение – у 30 пациенток.

У 44 женщин отмечалась зависимость течения бронхиальной астмы от фазы менструального цикла в виде утяжеления её проявлений в период, предшествующий менструации (БАОПП), а у 116 - течение заболевания на протяжении менструального цикла не изменялось – имела место бронхиальная астма постоянного течения (БАПТ).

Диагностика бронхиальной астмы основывалась на данных общеклинических (сбор анамнеза, объективное обследование, исследование функции внешнего дыхания, рентгенография органов грудной клетки и придаточных пазух носа, клинический анализ крови) и специальных методов исследования (сбор аллергологического анамнеза, кожное тестирование с небактериальными и бактериальными аллергенами, по показаниям – постановка провокационных назальных, конъюнктивальных и ингаляционных тестов, определение общего и специфических IgE).

Психологическое обследование включало сбор анамнеза, определение темперамента, показателей экстравертированности и нейротизма.

Кроме этого всем 55 больным, составившим группу динамического наблюдения, было проведено комплексное обследование, которое включало ежедневную пневмотахометрию в течение 3 месяцев, а также исследования, проводимые в середине фолликулиновой и лютеиновой фаз менструального цикла (чаще 7-8 и 21-23 дни) (рис. 1):

1) Исследование функции внешнего дыхания.

2) Исследование неспецифической реактивности кожи: на болевой раздражитель и гистамин.

В качестве болевого раздражителя выступали одиночные электрические импульсы регулируемой силы тока, оценке подвергались два показателя:

а) порог ощущения – минимальная сила тока, которая вызывала фиксируемые пациенткой ощущения (прикосновения, покалывания, тепла или жжения), и

б) аверсивный порог, или «порог дискомфорта» – сила тока, при которой пациентка начинала испытывать дискомфорт и желание «снять кольцо».

Методы обследования больных, проводимые независимо от фазы менструального цикла:

1. Общеклиническое обследование:

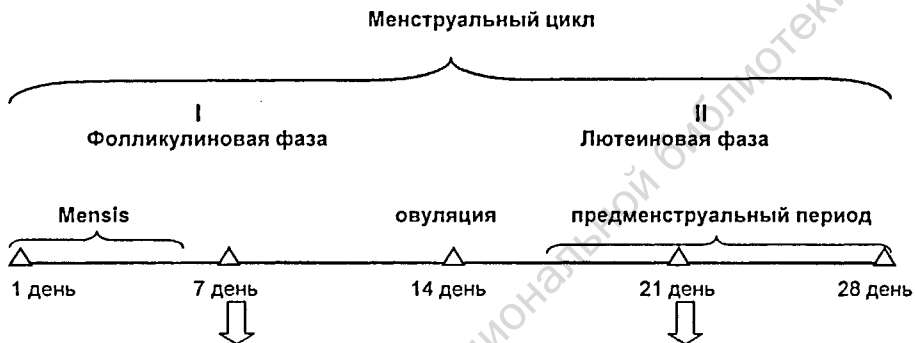
сбор анамнеза, объективные, инструментальные, лабораторные методы исследования

2. Аллергологическое обследование:

сбор анамнеза, тестирование с аллергенами, определение IgE-антител

3. Психологическое обследование:

сбор анамнеза, тестирование по модифицированному личностному опроснику Айзенка, психометрический тест



Исследования, проводимые в середине 1 и 2 фаз менструального цикла:

4. Исследование функции внешнего дыхания

5. Исследование неспецифической реактивности кожи

6. Определение содержания гормонов в сыворотке крови:

ФСТ, ЛГ, пролактин, кортизол, эстрадиол, прогестерон, альдостерон

7. Исследование водно-электролитного обмена:

масса тела, гидрофильность тканей по методу Мак-Клюра-Олдрича

8. Исследование эмоционально-личностных особенностей:

определение ситуативной и личностной тревожности, тестирование по опроснику «САН»

Рис. 1. Схема обследования больных.

Чувствительность кожи к гистамину определялась путем внутрикожного титрования с использованием десятикратных разведений гистамина от 10^{-3} до 10^{-7} .

3) Определение содержания гормонов в сыворотке крови: фолликулостимулирующего, лютеинизирующего, пролактина, кортизола, эстрадиола, прогестерона, альдостерона проводилось методом радиоиммунного анализа в Лаборатории радиоизотопных методов исследования ГНЦ - Института иммунологии МЗ РФ.

4) Исследование водно-электролитного обмена: измерение массы тела, определение гидрофильности тканей по методу Мак-Клюра–Олдрича. При этом на переднюю поверхность предплечья внутривенно вводили 0,2мл изотонического раствора NaCl. Время, необходимое для полного рассасывания волдыря, служило показателем гидрофильности тканей.

5) Исследование эмоционально-личностных особенностей включало определение ситуативной и личностной тревожности, тестирование по опроснику «Самочувствие, активность, настроение».

Статистическая обработка результатов исследований была проведена по стандартным программам вариационной статистики, входящим в пакет STATISTICA 6.0, с расчетом средних величин, их средних ошибок, коэффициента линейной корреляции Спирмена. Достоверность различий показателей между двумя группами оценивалась при помощи точного критерия Фишера (в случаях анализа качественных признаков), при помощи критерия Манна-Уитни (при анализе количественных показателей). Достоверность различий показателей в трех группах больных, отличающихся по возрасту, оценивалась при помощи критерия Крускала-Уоллиса. Достоверность различий количественных показателей в одной группе, измеренных в разные фазы менструального цикла оценивалась с помощью критерия Уилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Частота встречаемости бронхиальной астмы, протекающей с утяжелением клинических проявлений в предменструальный период

По результатам нашего исследования, в котором приняли участие 160 больных, удельный вес БАОПП в структуре всех случаев бронхиальной астмы составляет 27,5%. Однако, этот показатель неодинаков в группах женщин, которые отличаются по возрасту, длительности и тяжести заболевания. Частота БАОПП выше в группах пациенток, которые старше по возрасту, дольше болеют бронхиальной астмой и имеют более тяжелое течение заболевания. Так, у больных БА, возраст которых не превышает 20 лет, удельный вес БАОПП составляет 18%, а среди пациенток 40-50 лет – 32,3% (рис.2). В группе женщин с

бронхиальной астмой легкого течения частота БАОПП не превышает 6,7%, а с тяжелым течением заболевания – 56,3% (рис.3). Среди больных, страдающих бронхиальной астмой до 3 лет, БАОПП встречается у 10,8% человек. При увеличении длительности заболевания до 10-20 лет частота БАОПП вырастает до 29,3%, а у лиц, болеющих более 20 лет – до 63,2%.

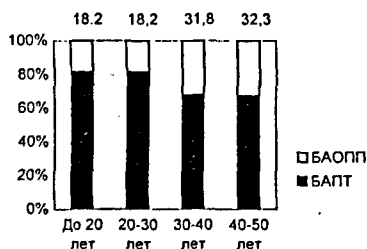


Рис.2. Частота встречаемости БАОПП (%) у женщин в различные возрастные периоды.

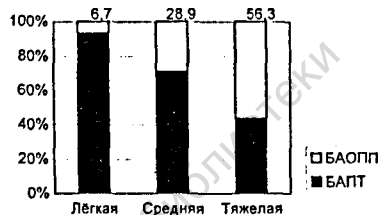


Рис.3. Частота встречаемости БАОПП (%) в группах больных бронхиальной астмой различной степени тяжести.

2. Клинические особенности бронхиальной астмы, протекающей с нарастанием обструкции бронхов в предменструальный период

Особенности клинического течения БАОПП изучены на основании обследования 40 пациенток. Группу контроля составили 61 человек, проявления бронхиальной астмы у которых не зависели от фазы цикла (БАПТ).

Утяжеление течения бронхиальной астмы в предменструальный период было постоянным и повторялось каждый цикл у 36 женщин (90%), у 4 больных имело периодический (при обострениях хронических инфекций или ОРЗ) или сезонный (при пыльцевой астме) характер, а у 2 женщин сочеталось с утяжелением течения заболевания в период овуляции.

Проявления БАОПП не были одинаковыми у разных больных: 26 человек испытывали постоянную одышку, 28 – ощущение «заложенности» или тяжести в груди, 32 – повышение частоты приступов удушья на 1-6 по сравнению с другими временными периодами цикла, 29 – большую продолжительность и тяжесть приступов удушья, 30 – снижение эффекта от приема ингаляционных бронхолитиков, 8 – першение в горле, 11 – сухой кашель, 5 женщин отмечали

появление спонтанных эпизодов затрудненного дыхания, не связанных с экспозицией причинных аллергенов или действием триггерных факторов.

Длительность обострения заболевания в предменструальный период варьировала у разных пациенток от 1 до 14 дней.

В группе больных БАОПП доля пациентов с легким течением заболевания была достоверно меньше ($p < 0,05$), чем среди больных БАПТ, а с тяжелым – достоверно больше ($p < 0,005$) (табл.1). Среди больных БАОПП было достоверно больше ($p < 0,05$) пациенток с инфекционно-аллергической формой БА.

Табл.1. Распределение больных по степеням тяжести бронхиальной астмы.

| Группы наблюдения | Тяжесть течения бронхиальной астмы | | | Всего больных |
|-------------------|------------------------------------|---------|---------|---------------|
| | Легкая | Средняя | Тяжелая | |
| БАОПП | 2* | 29 | 9** | 40 |
| БАПТ | 11* | 48 | 2** | 61 |

** ** $p < 0,05$

Отягощенная наследственность по аллергическим заболеваниям выявлена у половины больных в обеих группах. БА встречается реже ($p > 0,2$) среди родственников больных БАОПП - у 1/4 больных, чем среди родственников БАПТ – у 1/3 больных.

У большинства больных БАОПП (38 человек - 95%) утяжеление течения заболевания в предменструальный период появилось не сразу, а спустя некоторое время (от нескольких месяцев до нескольких лет) после развития бронхиальной астмы, которая до этого момента имела постоянное течение. У пациенток из группы БАОПП значимо чаще, чем у больных БАПТ пусковыми факторами для развития бронхиальной астмы были беременность, стресс, начало приема или, наоборот, отмена пероральных контрацептивов. А появление предменструального обострения заболевания в половине случаев совпало с диагностикой дисгормональных заболеваний (миома матки, эндометриоз), действием стрессорных факторов, восстановлением менструальной функции после родов или аборт, сексуальной неудовлетворенностью пациенток.

У большинства пациенток (32 из 38) развитие БАОПП совпало по времени с увеличением тяжести течения заболевания. Это проявилось учащением

обострений, увеличением их тяжести и длительности, ростом потребности в ингаляционных бронхолитиках, увеличением сроков госпитализации за год, а также потребностью в базисных препаратах с более сильным противовоспалительным действием – топических и системных глюкокортикостероидах. В группе больных БАОПП 8 человек (20%) имели группу инвалидности, что в 4 раза больше, чем доля нетрудоспособных лиц среди больных БАПТ ($p < 0,05$).

Особенностью течения заболевания у больных БАОПП явилось наличие длительных ремиссий: от года до 29 лет, которые отмечались у 30% больных.

Данные аллергологического обследования больных не имели значимых отличий в спектре причинных аллергенов в группах наблюдения.

При анализе сопутствующих заболеваний было выявлено, что разнообразная патология внутренних органов в группе больных БАОПП представлена шире, чем у пациенток с БАПТ, а такие нозологии как хронический бронхит, пневмосклероз, а также миома матки и дисфункция яичников встречаются достоверно чаще.

У больных БАОПП достоверно чаще имел место предменструальный синдром, чем у пациенток с БАПТ (90 и 39,3% соответственно) и здоровых женщин (40%), он протекал тяжелее и отличался более разнообразной симптоматикой. При этом у женщин с БАОПП в предменструальный период в 2-3 раза чаще встречались такие симптомы, как жажда, отёки, увеличение массы тела.

3. Показатели бронхиальной проходимости в разные фазы менструального цикла

Состояние бронхиальной проходимости на протяжении менструального цикла было изучено на основании обследования 25 больных БАОПП и 34 женщин с БАПТ. Результаты анализа пикфлоуметрии и спирометрии свидетельствуют, что в фолликулиновую фазу цикла все показатели функции внешнего дыхания не имеют значимых отличий в группах наблюдения (табл.2). В лютеиновую же фазу у больных БАОПП отмечается достоверное снижение почти всех показателей функции внешнего дыхания: объёма форсированного

выдоха за первую секунду, индекса Тиффно, максимальной скорости экспираторного потока, скорости воздушного потока на уровне бронхов всех калибров.

У пациенток с БАПТ параметры функции внешнего дыхания на протяжении цикла остаются неизменными. У 13 больных усиление обструкции бронхов во вторую фазу цикла сопровождалось ухудшением самочувствия, 15 человек испытывали большую потребность в ингаляционных β_2 -адреномиметиках, чем в первую фазу. Заслуживает внимания, что на протяжении всего периода наблюдения, а это 3 месяца, у 4 больных БАОПП по результатам пикфлоуметрии не было зафиксировано снижения пиковой скорости выдоха, а у одной женщины с БАОПП не отмечалось снижения показателей внешнего дыхания в

Табл.2. Изменение показателей функции внешнего дыхания (% от должных значений) на протяжении менструального цикла у больных из групп наблюдения (I – фолликулиновая фаза, II – лютеиновая фаза), M±m.

| Показатели функции внешнего дыхания | Фаза менструального цикла | БАОПП | БАПТ | Достоверность различий показателей между группами, $P_{\text{БАОПП-БАПТ}}$ |
|-------------------------------------|---------------------------|------------|------------|--|
| ОФВ | I | 115,9±24,7 | 129,2±13,9 | 0,1>p>0,05 |
| | II | 110,8±24,4 | 127,2±18,7 | p<0,05 |
| | $P_{\text{I,II}}$ | p>0,1 | p>0,1 | |
| ОФВ1 | I | 87,4±29,2 | 98±13,9 | p>0,1 |
| | II | 77,3±26,3 | 97,9±16,6 | p<0,05 |
| | $P_{\text{I,II}}$ | p<0,05 | p>0,1 | |
| Индекс Тиффно | I | 69,6±14,9 | 73,5±9,3 | p>0,1 |
| | II | 64,6±14,1 | 74,7±10,5 | p<0,05 |
| | $P_{\text{I,II}}$ | p<0,05 | p>0,1 | |
| МСЭП | I | 67,4±24 | 80,3±16,6 | p>0,1 |
| | II | 62,2±18,2 | 90±18,9 | p<0,05 |
| | $P_{\text{I,II}}$ | 0,1>p>0,05 | p>0,1 | |
| МСЭП 075 | I | 54,6±27,0 | 65,4±19,4 | p>0,1 |
| | II | 46,1±23,5 | 68,3±21,4 | p<0,05 |
| | $P_{\text{I,II}}$ | p<0,05 | 0,1>p>0,05 | |
| МСЭП 050 | I | 40,9±23,7 | 47,92 | p>0,1 |
| | II | 33,4±19,9 | 50,9±16,9 | p<0,05 |
| | $P_{\text{I,II}}$ | p<0,05 | p>0,1 | |
| МСЭП 025 | I | 35,3±17,4 | 34,2±10,2 | 0,1>p>0,05 |
| | II | 25,4±16,9 | 36,6±14,1 | p<0,05 |
| | $P_{\text{I,II}}$ | p<0,05 | p>0,1 | |

предменструальный период, хотя имело место ухудшение самочувствия и жа-
лобы на затруднение дыхания.

Анализ изменений ПСВ больных на протяжении суток показал, что вели-
чина среднесуточной лабильности бронхов у пациенток из обеих групп наблю-
дения в фолликулиновую фазу цикла не имела достоверных отличий. В лю-
теиновую фазу у больных БАОПП среднесуточная лабильность бронхов уве-
личилась более чем в 2 раза (с $6,9 \pm 3,2\%$ до $15,6 \pm 3,5\%$) ($p < 0,05$), в то время как
у женщин с БАПТ не отмечено роста этого показателя ($4,4 \pm 1,2\%$ и $4,8 \pm 2,5\%$).

4. Неспецифическая реактивность кожи в разные фазы цикла

Анализ изменения неспецифической реактивности кожи на болевой раз-
дражитель в виде электрических импульсов представлен в таблице 3. В пер-
вую фазу цикла порог ощущения практически не имел различий по группам
наблюдения. А во вторую фазу цикла в группе больных БАОПП имело место
достоверное ($p < 0,05$) более чем на 20% уменьшение порогов, как ощущения,
так и аверсии. У лиц с БАПТ тоже имеет место снижение обоих порогов, но
оно крайне незначительно: на 3-4% ($p > 0,2$). Во второй фазе менструального
цикла порог ощущения у женщин с БАОПП достоверно ($p < 0,05$) ниже, а авер-
сивный порог тоже ниже, чем у больных БАПТ. У здоровых лиц чувстви-
тельность кожи к электрическим стимулам в разные фазы менструального цикла
практически не изменяется.

Показатели болевой чувствительности в обеих группах наблюдения в

Табл.3. Изменение показателей чувствительности кожи к электрическим импульсам на протя-
жении менструального цикла (I – фолликулиновая фаза, II – лютеиновая фаза цикла), М±m.

| Группы наблюдения | Порог ощущения, мА | | | Аверсивный порог, мА | | |
|---|--------------------|---------------|------------|----------------------|----------------|------------|
| | I | II | P_{I-II} | I | II | P_{I-II} |
| БАОПП | 47 ± 13 | $36,4 \pm 12$ | $p < 0,05$ | 115 ± 50 | 90 ± 32 | $p < 0,05$ |
| БАПТ | 46 ± 16 | $43,5 \pm 12$ | $p > 0,2$ | 103 ± 42 | $100,4 \pm 31$ | $p > 0,2$ |
| Достоверность различий показателей между группа- ми больных, $R_{БАОПП,БАПТ}$ | $p > 0,2$ | $p < 0,05$ | | $p > 0,2$ | $p > 0,2$ | |
| Здоровые лица | $44,5 \pm 13$ | 45 ± 16 | | $100 \pm 27,5$ | 100 ± 49 | |

обе фазы цикла не были связаны ни с самочувствием больных в дни обследования (коэффициент корреляции $r_s < 0,3$), ни с показателями гидрофильности тканей ($r_s < 0,4$). Изменения показателей болевой чувствительности кожи также не удалось объяснить повышением её гидрофильности ($r < 0,4$).

Чувствительность кожи к гистамину определялась в середине фолликулиновой и лютеиновой фаз менструального цикла у всех больных, не получающих антигистаминные препараты и кетотифен. Чувствительность кожи к гистамину у женщин с БАОПП достоверно ($p < 0,05$) повышается во вторую фазу менструального цикла по сравнению с первой (табл.4). У пациенток с БАПТ среднее значение максимального разведения гистамина, вызывающего кожную реакцию, на протяжении цикла практически не изменяется.

Табл.4. Изменение чувствительности кожи к гистамину на протяжении менструального цикла.

| Группы наблюдения | Среднее значение внутрикожного титра гистамина | | |
|--|--|---------------------|--|
| | Фолликулиновая фаза | Лютеиновая фаза | Достоверность различий показателей в разные фазы цикла, $R_{\text{фол.лют}}$ |
| БАОПП | $10^{-4,7 \pm 0,8}$ | $10^{-5,3 \pm 0,9}$ | $p < 0,05$ |
| БАПТ | $10^{-4,6 \pm 1,1}$ | $10^{-4,8 \pm 1}$ | $p > 0,2$ |
| Достоверность различий показателей между группами больных, $R_{\text{БАОПП.БАПТ}}$ | $p > 0,2$ | $p > 0,2$ | |

5. Анализ особенностей водно-электролитного обмена в разные фазы менструального цикла

В результате исследования водно-электролитного обмена, которое включало измерение гидрофильности тканей по результатам волдырной пробы Мак-Клюра – Олдрича, измерение массы тела, определение содержания альдостерона в сыворотке крови в обе фазы менструального цикла, было обнаружено, что у пациенток с БАОПП отмечалось более выраженное повышение гидрофильности тканей в лютеиновую фазу цикла по сравнению с фолликулиновой (на 40%), чем у больных БАПТ и здоровыми лицами (на 8%) (табл.5). При этом в группе больных БАОПП у одной пациентки на протяжении цикла время рассасывания инфильтрата из 0,2мл физиологического раствора

не изменилось, а у остальных 23 – уменьшилось во вторую фазу на 10-63% по сравнению с первой. У 3 женщин гидрофильность тканей в лютеиновую фазу цикла увеличилась настолько, что время рассасывания волдыря сократилось до нескольких минут (6-7), и наблюдался феномен исчезновения инфильтрата буквально “на игле”.

В группе женщин с БАОПП, имело место достоверное увеличение массы тела во вторую фазу цикла по сравнению с первой на 0,2-2,65кг (в среднем, на 1,2кг), в то время как у женщин с БАПТ на протяжении менструального цикла масса тела не изменялась (рис.4).

Табл.5. Изменения гидрофильности тканей на протяжении менструального цикла по результатам волдырной пробы Мак-Клюра – Олдрича (I – фолликулиновая фаза, II – лютеиновая фаза), M±m.

| Группы наблюдения | Среднее значение волдырной пробы Мак-Клюра – Олдрича, минуты | | |
|--|--|-----------|--|
| | I | II | Достоверность различий показателей в разные фазы цикла, P _{Фол-лют} |
| БАОПП | 32,5±11,8 | 19±8,9 | p<0,05 |
| БАПТ | 38,6±13 | 35,6±13,7 | p<0,05 |
| Здоровые | 38,5±5,6 | 35,6±5,4 | p>0,05 |
| Достоверность различий между группами, P _{БАОПП-БАПТ} | p>0,05 | p<0,05 | |

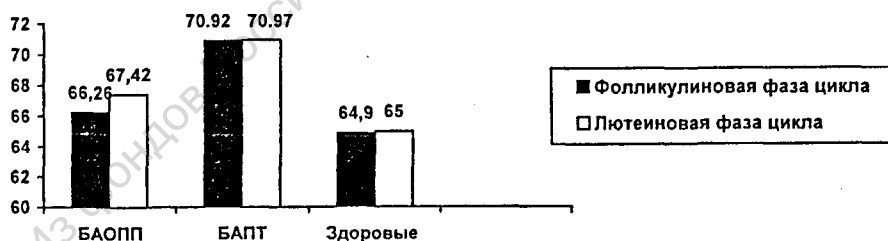


Рис.4. Масса тела женщин из групп наблюдения в разные фазы менструального цикла.

За период наблюдения две пациентки из группы БАПТ 29 и 34 лет, имеющие увеличение массы тела на 0,8-1 кг и снижение показателей ПСВ на 20% во вторую фазу цикла, начали отмечать утяжеление течения бронхиальной астмы в предменструальный период.

Определение содержания альдостерона в сыворотке крови было проведено у 19 больных. У 11 из них бронхиальная астма протекала с утяжелением в предменструальный период, у 8 - течение бронхиальной астмы не зависело от фазы цикла.

Было выявлено, что в фолликулиновую фазу менструального цикла содержание альдостерона в сыворотке крови у женщин в обеих группах отличалось незначительно, хотя и было несколько выше у больных бронхиальной астмой, протекающей с утяжелением течения в предменструальный период: $123,4 \pm 53,4$ и $113,3 \pm 74,8$ пг/мл соответственно ($p > 0,5$). В лютеиновую фазу цикла содержание альдостерона в сыворотке крови увеличивалось в обеих группах. Однако, у женщин с БАОПП содержание альдостерона увеличилось вдвое ($p < 0,05$) и составило $245,2 \pm 187,8$ пг/мл, а у пациенток с БАПТ это увеличение было не столь существенным – $140,3 \pm 96,5$ пг/мл ($p > 0,5$). При этом у 3х больных БАОПП сывороточная концентрация альдостерона превышала нормальные значения в 2 и более раз и ещё у одной находилась на верхней границе нормы. И только у одной женщины с БАПТ содержание альдостерона в лютеиновую фазу цикла было на четверть больше верхней границы нормы.

Таким образом, у больных в обеих группах была отмечена задержка жидкости в организме в предменструальный период, но у больных БАОПП она имела более выраженный характер, чем у пациенток с БАПТ. Задержка жидкости и ионов Na^+ в организме во второй фазе менструального цикла может иметь место и у здоровых женщин. Однако, в некоторых случаях, в том числе у больных с предменструальным синдромом, а по предположению ряда авторов, и с БАОПП, гидрофильность тканей заметно увеличивается (Кузнецова М.Н., 1980; Сметник В.П., 1995; Трофимов В.И., 1996; Ландышев Ю.С., 1997; Лейко Дж.Ф., 2000). Возможно, это приводит к накоплению жидкости в подслизистом слое и других структурных компонентах стенки бронхов, изменению их размера, базального тонуса и реактивности (Трофимов В.И., 1996). Полученные результаты не противоречат данным других исследователей, выявивших повышение содержания альдостерона и ренина в плазме крови

больных бронхиальной астмой при обострении заболевания (Сквергинская Е.А., 1995; Ландышев Ю.С., 1997; Федосеев Г.Б., 1998).

6. Показатели гормонального фона в разные фазы менструального цикла

При оценке показателей гормонального статуса было отмечено, что у всех пациенток, принявших участие в исследовании, а это 20 женщин с БАОПП и 30 – с БАПТ, выявлены отклонения хотя бы одного из показателей содержания половых и гонадотропных гормонов, а у половины женщин в обеих группах имелись нарушения более чем 1-2 показателей. У больных БАОПП всех возрастных категорий в обе фазы цикла отмечались более высокие средние значения содержания эстрадиола и более низкие – фоллитропина, прогестерона и кортизола (табл.6). Эти результаты не вступают в противоречие с данными других авторов (Трофимов В.И, 1991; 1996; Розенсон Р.И., 2000), которые связывают развитие БАОПП с гиперэстрогенией в лютеиновую фазу цикла. Однако, если рассматривать не средние данные по группам, а результаты обследования отдельных пациенток, то эта информация не находит поддержки: абсолютная гиперэстрогения наблюдалась у 2 женщин с БАОПП из 20, а у больных БАПТ она встречается в 2 раза чаще – у 6 человек из 30.

Зато данные о более низких средних значениях кортизола в обе фазы цикла у больных БАОПП по сравнению с женщинами, страдающими БАПТ, подтверждаются результатами, полученными при анализе обследования отдельных пациенток. При этом у одной больной БАОПП отмечается гипокортизолемия (менее 50 нмоль/л) в фолликулиновую фазу цикла, а в лютеиновую фазу уменьшение содержания кортизола в сыворотке крови ниже нормы имеет место у трёх больных БАОПП из 20 (6,6%). Обращает на себя внимание, что все женщины, у которых была выявлена гипокортизолемия, принадлежат к старшей возрастной группе: им больше 38 лет. Две из них нуждались в приеме системных ГКС, которые получали уже несколько лет, топических ГКС, пролонгированных симпатомиметиков, одна пациентка принимала топические ГКС. Среди лиц с БАПТ за период наблюдения не отмечено случаев снижения уровня кортизола ниже нормальных значений.

Табл.6. Содержание гормонов в сыворотке крови в разные фазы менструального цикла (I – фолликулиновая фаза, II – лютеиновая фаза), М±m.

| Исследуемые гормоны | | Среднее содержание гормонов в сыворотке крови у больных из групп наблюдения | | |
|-------------------------|-------------------|---|-------------|------------------------|
| | | БАОПП | БАПТ | Достоверность различий |
| Фоллитропин (ФСГ), Ед/л | I | 6,8±5 | 8,6±6,8 | p>0,1 |
| | II | 4,6±2,7 | 6,5±9,7 | p>0,1 |
| | P _{I-II} | p>0,1 | p<0,05 | |
| Лютропин (ЛГ), Ед/л | I | 6,7±4 | 7,4±4,4 | p>0,1 |
| | II | 6,8±4,6 | 6,2±5,5 | p>0,1 |
| | P _{I-II} | p>0,1 | p>0,1 | |
| Пролактин, мЕд/л | I | 347,7±212,4 | 280±170,7 | p>0,1 |
| | II | 342,6±158,4 | 340,8±174 | p>0,1 |
| | P _{I-II} | p>0,1 | p<0,05 | |
| Эстрадиол, нмоль/л | I | 0,6±0,5 | 0,4±0,46 | p>0,1 |
| | II | 0,7±0,6 | 0,6±0,3 | p>0,1 |
| | P _{I-II} | p>0,1 | p<0,05 | |
| Прогестерон, нмоль/л | I | 4,8±5,5 | 5,1±6,3 | p>0,1 |
| | II | 44,6±31,8 | 49,2±38,9 | p>0,1 |
| | P _{I-II} | p<0,05 | p<0,05 | |
| Кортизол, нмоль/л | I | 424,3±175,4 | 507,5±219,7 | p>0,1 |
| | II | 380,2±220,8 | 412,4±133,3 | p>0,1 |
| | P _{I-II} | p>0,1 | p<0,05 | |
| Альдостерон, пг/мл | I | 123,4±53,4 | 113,3±74,8 | p>0,5 |
| | II | 245,2±187,8 | 140,8±96,5 | 0,1>p>0,05 |
| | P _{I-II} | p<0,05 | p>0,5 | |

Гипокортизолемиа, имеющая место только у 6,6% больных БАОПП, в какой-то мере объясняет невысокую эффективность высоких доз системных глюкокортикостероидов, которую получили при лечении БАОПП другие исследователи (Beupon H.L.G., 1988; Lam S.M., Huang S.C., 1998).

Обращает на себя внимание, что в обеих группах наблюдения, а не только у больных БАОПП, как можно было бы ожидать, отмечается снижение среднего по группе уровня кортизола во вторую фазу цикла по сравнению с первой: в группе женщин с БАОПП содержание кортизола в фолликулиновую фазу снижается на 10% (p>0,1), у пациенток с БАПТ – на 18% (p<0,05).

При анализе динамики исследуемых показателей на протяжении менструального цикла обращает на себя внимание, что в группе больных БАОПП достоверные различия в разные фазы цикла имеют только показатели содержания прогестерона. Уровни других гормонов тоже претерпевают характерные для них изменения на протяжении цикла, но эти изменения недостоверны. В группе же пациенток с БАПТ циклические изменения содержания половых и гонадотропных (кроме ЛГ) гормонов достоверны ($p < 0,05$).

Мы не получили свидетельств более высокого содержания гонадотропинов в сыворотке крови больных БАОПП (Ландышев Ю.С., 1986). Напротив, в обе фазы менструального цикла уровень фоллитропина у женщин с БАОПП был ниже, чем средние значения его в группе больных БАПТ. Не получили мы подтверждения данных о более высокой секреции лютропина в первую фазу цикла у пациенток с БАОПП (Ландышев Ю.С., 1986): среднее содержание лютеинизирующего гормона в сыворотке крови больных БАОПП в первую фазу не только не превышало нормальные показатели, но даже было меньше, чем у пациенток с БАПТ.

Таким образом, результаты гормонального исследования частично согласуются с данными, полученными другими авторами: женщинам с БАОПП свойственны более высокие уровни эстрогенов и пролактина в обе фазы цикла на фоне более низкого содержания прогестерона и кортизола, а частично отличаются от данных других исследований.

7. Эмоционально-личностные особенности у женщин репродуктивного возраста и их влияние на течение бронхиальной астмы

В исследовании эмоционально-личностной сферы приняли участие 10 больных БАОПП и 10 женщин с БАПТ. Пациенткам с БАОПП свойственны холерический темперамент, который отмечался у 7 обследованных ($p < 0,05$), и повышенная экстравертированность (15,2±1,8 баллов из 16 возможных), в то время как женщины с БАПТ в большинстве своём имели меланхолический (5 человек) или сангвинический (3 человека) темпераменты и более низкий показатель экстравертированности (13,4±4,3 балла).

Был выявлен более высокий уровень личностной тревожности у больных

БАОПП (52,4±8 баллов) по сравнению с женщинами с БАПТ (47,5±12 баллов) ($0,1 > p > 0,05$), а также повышение у них ситуативной тревожности во вторую фазу цикла. У больных БАПТ уровень ситуативной тревожности по фазам менструального цикла не изменялся.

Достоверно более высокая личностная тревожность отмечена у пациенток, заболевших в детском возрасте, у женщин, находящихся в конфликте с матерью, а также у больных, неудовлетворенных своими интимными отношениями.

Было установлено, что основными психологическими причинами, утяжеляющими течение БА, в группе женщин с БАОПП являются конфликтные отношения с близкими людьми. Была выявлена более высокая частота расстройств в интимной сфере у женщин с БАОПП: у 8 из 10 больных, в то время как среди 10 пациенток с БАПТ таких женщин было 3 ($p < 0,05$).

По результатам работы была разработана программа психокоррекционных мероприятий для женщин, страдающих БАОПП.

8. Особенности лечения бронхиальной астмы, протекающей с нарастанием обструкции в предменструальный период, оценка эффективности проведенной терапии

Все больные БАОПП получили курс лечения в стационаре, которое включало проведение мероприятий, направленных на достижение ремиссии заболевания, подбор адекватной базисной терапии, при возможности проведение курса специфической гипосенсибилизации причиннозначимым аллергеном, санацию очагов хронической инфекции, коррекцию сопутствующих эндокринных нарушений. Пациенткам, у которых в процессе обследования были выявлены нарушения водно-электролитного обмена, эмоционально-личностной сферы, дисовариальные расстройства, были проведены мероприятия, направленные на их коррекцию (табл.7).

При анализе результатов проведенного лечения больных БАОПП было отмечено, что у 9 больных из 29, прошедших полный курс обследования и имеющих на момент подведения итогов сохранную менструальную функцию,

Табл.7. Лечебные мероприятия, проведенные больным БАОПП.

| Возрастные диапазоны больных БАОПП | Количество больных получивших лечение | | | |
|------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------------|
| | Лечение по «Стандартам» | Психоконсультативная помощь | Прием верошпирона | Прием Гестагенов (норколут) |
| До 30 лет (9 человек) | 9 | 4 | 4 | 1 |
| 30-40 лет (12 человек) | 12 | 3 | 2 | 0 |
| Старше 40 лет (19 человек) | 19 | 5 | 3 | 1 |
| Всего больных (40 человек) | 40 | 12 | 9 | 2 |

прекратились обострения бронхиальной астмы в предменструальный период после адекватного лечения бронхиальной астмы (рис.5). Ещё 11 больных отметили прекращение утяжеления течения бронхиальной астмы в предменструальный период после проведения дополнительных лечебных мероприятий: 7 человек получили психоконсультативную помощь, 4 женщины принимали антагонист альдостерона верошпирон во вторую фазу цикла, 2 женщины принимали препараты гестагенового ряда. У 6 больных адекватное лечение бронхиальной астмы в сочетании с психоконсультативной помощью и приемом верошпирона привело к уменьшению выраженности БАОПП. У 3 больных проявления БАОПП сохранились в исходном виде. Обращает внимание, что эти 3 женщины по своему желанию не получали дополнительных мероприятий кроме лечения бронхиальной астмы в соответствии с Медицинскими стандартами диагностики и лечения больных с аллергическими заболеваниями.

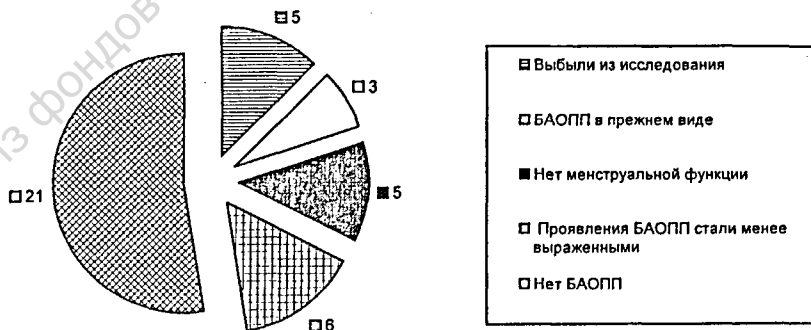


Рис.5. Эффективность лечения БАОПП.

ми и нарушениями иммунной системы (2001) и принадлежали к возрастной группе старше 30 лет.

Выводы

1. Бронхиальная астма с нарастанием обструкции бронхов в предменструальный период в структуре всех случаев бронхиальной астмы у женщин репродуктивного возраста составляет 27,5%, её удельный вес повышается с возрастом больных, достигая 32,3% среди пациенток старше 40 лет, с увеличением длительности заболевания до 63% среди женщин, болеющих более 20 лет, а также с усилением тяжести бронхиальной астмы до 56,3% в группе женщин с тяжелым течением болезни.
2. У больных БАОПП по сравнению с БАПТ в 7 раз чаще отмечается тяжелое течение бронхиальной астмы, в 4 раза чаще имеет место инвалидность, в 1,5-2 раза чаще диагностируется сопутствующая патология органов дыхания.
3. При БАОПП отмечается повышение неспецифической реактивности кожи и бронхов в предменструальный период.
4. Тяжесть состояния в предменструальный период у 96% больных БАОПП связана с нарастанием обструкции бронхов, что проявляется снижением скорости экспираторного потока на 8-20%.
5. У женщин, страдающих бронхиальной астмой, в 93% случаев отмечаются нарушения обмена половых и гонадотропных гормонов. У больных БАОПП и БАПТ в предменструальный период происходит снижение содержания кортизола в плазме крови на 10-19% в сравнении с исходными показателями в фолликулиновую фазу цикла.
6. У больных БАОПП регистрируется в 2,6 раза большая частота гинекологической патологии, чем при БАПТ, а также отмечается повышение содержания эстрадиола и альдостерона в сыворотке крови и снижение уровней фоллиotropина, прогестерона и кортизола в обе фазы менструального цикла.
7. Для больных БАОПП характерны нарушения водно-электролитного обмена в виде повышения гидрофильности тканей в 1,5 раза и задержки жидкости в организме в лютеиновую фазу менструального цикла, что является показанием для назначения диуретиков.

8. Больным БАОПП свойственны повышенная экстравертированность и холерический темперамент, высокий уровень личностной тревожности и повышение ситуативной тревожности в лютеиновую фазу менструального цикла.
9. Разработанный алгоритм лечения БАОПП, включающий адекватное лечение бронхиальной астмы и коррекцию выявленных нарушений водно-электролитного обмена, психо-эмоциональной сферы, патологии эндокринных органов и системы органов репродукции, позволяет добиться прекращения утяжеления течения заболевания в предменструальный период.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Шашко Ю.А., Червинская Т.А., Агранат В.З. Повышение гидрофильности тканей у больных предменструальной бронхиальной астмой – один из факторов утяжеления течения заболевания в предменструальный период. Материалы 5-го конгресса «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии». М., ВИНТИ, 2002, т.2, с.176.
2. Шашко Ю.А., Червинская Т.А., Вылержанина Т.Г., Золотарева Т.С., Большакова М.Б. Влияние эмоционально-личностных особенностей на течение бронхиальной астмы у женщин репродуктивного возраста. Материалы 5-го конгресса «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии». М., ВИНТИ, 2002, т.2, с.177.
3. Ильина Н.И., Ханова Ф.М., Червинская Т.А., Бондарева Г.П., Агранат В.З., Шашко Ю.А., Кобякова О.С. Серетид: достижение контроля бронхиальной астмы и улучшение качества жизни пациентов. Пульмонология, 2002, №4, с.58-66.
4. Шашко Ю.А., Агранат В.З., Ильина Н.И., Червинская Т.А. «Предменструальная астма»: патогенез, клиника и лечение. Аллергия, астма и клиническая иммунология, 2003, №1, с.3-12.
5. Шашко Ю.А., Червинская Т.А., Агранат В.З. Нарушение водно-электролитного обмена как один из факторов обострения бронхиальной астмы в предменструальный период. Аллергия, астма и клиническая иммунология, 2003, №2, с.9-12.

Из фондов Российской национальной библиотеки

Из фондов Российской национальной библиотеки

Из фондов Российской национальной библиотеки

РНБ Русский фонд

2007-4

20425

Из фондов Российской национальной библиотеки



23 ИЮН 2004