

Естественное течение бронхиальной астмы: гендерный аспект

О.С.Кобякова, Е.С.Куликов, И.А.Деев, И.Д.Пименов, И.Л.Коломеец

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 634050, Томск, Московский тракт, 2

Информация об авторах

Кобякова Ольга Сергеевна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики и поликлинической терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3822) 53-04-23; e-mail: olga_kobyakova@rambler.ru

Куликов Евгений Сергеевич – доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3822) 90-11-01 доб. 1528; e-mail: evgeny.s.kulikov@gmail.com

Деев Иван Анатольевич – д. м. н., профессор кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3822) 90-98-24; e-mail: ivandeyev@yandex.ru

Пименов Игорь Дмитриевич – ординатор кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (909) 547-00-32; e-mail: igor.d.pimenov@gmail.com

Коломеец Иван Леонидович – аспирант кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (923) 404-23-70; e-mail: ivan.l.kolomeets@gmail.com

Резюме

Существующие на сегодняшний день исследования, посвященные гендерному аспекту естественного течения бронхиальной астмы (БА), являются противоречивыми и не позволяют определенно судить о влиянии пола при данном заболевании. Тем не менее в большинстве исследований продемонстрирован постепенный рост распространенности симптомов и частоты встречаемости БА среди девочек. В ряде исследований показано влияние гендерного аспекта на заболеваемость БА. Так, среди взрослых пациентов, достигших 40 лет, верифицированный диагноз БА намного чаще встречается у женщин. Кроме того, по данным мировых исследований, женский пол также является независимым фактором риска развития неаллергической БА. По сравнению с мужчинами, среди лиц женского пола установлен более высокий уровень заболеваемости и распространенности БА, а также более тяжелое естественное ее течение. Гендерные различия в частоте госпитализаций при БА продемонстрированы также и в зарубежных исследованиях. Так, до 12 лет мальчики чаще получают лечение в стационаре по поводу БА, в то время как девочки достоверно чаще госпитализируются после пубертатного периода и нуждаются в использовании препаратов скорой помощи для купирования приступов БА. Тенденция к более тяжелому течению БА сохраняется и во взрослом возрасте. По результатам проведенного обзора можно заключить, что гендерные различия в естественном течении БА начинают проявляться в период пубертата, могут быть объяснены анатомическими особенностями развития дыхательной системы и гормональной перестройкой женского организма, что проявляется большей выраженностью гиперреактивности дыхательных путей и, как следствие, высокой частотой неконтролируемого течения БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, естественное течение бронхиальной астмы, эволюция бронхиальной астмы, гендерные различия.

Для цитирования: Кобякова О.С., Куликов Е.С., Деев И.А., Пименов И.Д., Коломеец И.Л. Естественное течение бронхиальной астмы: гендерный аспект. *Пульмонология*. 2017; 27 (6): 781–788. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-781-788

Gender aspects of natural course of asthma

Ol'ga S. Kobyakova, Evgeniy S. Kulikov, Ivan A. Deev, Igor' D. Pimenov, Ivan L. Kolomeets

Siberian State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: Moskovskiy tract 2, Tomsk, 634050, Russia

Author information

Ol'ga S. Kobyakova, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of General Practice and Outpatient Therapy, Siberian State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: 8 (3822) 530-423; e-mail: olga_kobyakova@rambler.ru

Evgeniy S. Kulikov, Associate Professor, Department of General Practice and Outpatient Therapy, Siberian State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: 8 (3822) 901-101 extr. 1528; e-mail: evgeny.s.kulikov@gmail.com

Ivan A. Deev, Doctor of Medicine, Professor, Department of General Pediatric Diseases with Course in Pediatric Diseases, Therapeutic Faculty, Siberian State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: 8 (3822) 909-824; e-mail: ivandeyev@yandex.ru

Igor' D. Pimenov, Resident Physician, Department of General Practice and Outpatient Therapy, Siberian State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: 8-909-547-0032; e-mail: igor.d.pimenov@gmail.com

Ivan L. Kolomeets, Postgraduate student, Department of General Pediatric Diseases with Course in Pediatric Diseases, Therapeutic Faculty, Siberian State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: 8-923-404-23-70; e-mail: ivan.l.kolomeets@gmail.com

Abstract

Published studies on gender aspects of the natural course of asthma are controversial and do not give information on gender difference of asthma. However, most studies showed a gradual increase in prevalence of asthma symptoms and morbidity in girls. Gender difference in asthma course was shown in several studies. In patients older 40 years, asthma was confirmed in women significantly more often. Female gender was shown to be an independent risk factor of non-allergic asthma. Natural course of asthma in females was more severe than in males. Gender difference is also related to a rate of hospitalization due to asthma. Hospitalizations due to asthma and need in reliever medications are more often in boys younger 12 years and in girls after puberty. This tendency maintains in adults. According to this review, one can conclude that gender difference in the natural course

of asthma appears in puberty and could be explained by gender difference in anatomy of the airways and endocrine system that could lead to more prominent bronchial hyperreactivity and, as a result, worse asthma control.

Key words: asthma, natural course, gender difference.

For citation: Kobayakova O.S., Kulikov E.S., Deev I.A., Pimenov I.D., Kolomeets I.L. Gender aspects of natural course of asthma. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (6): 781–788 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-781-788

Бронхиальная астма (БА) занимает лидирующие позиции по распространенности среди нозологий респираторной системы как в России, так и за рубежом, являясь при этом социально значимой патологией, ассоциированной с высоким уровнем заболеваемости, инвалидизации и смертности и выраженным негативным влиянием на качество жизни каждого пациента [1]. Несмотря на значительные успехи в лечении, профилактике и достаточно глубоком понимании патогенеза БА, в настоящее время в мировой литературе продолжает обсуждаться вклад гендерных различий в формирование и модификацию клинического течения БА. Так, общепринято, что в раннем школьном возрасте распространенность симптомов и частота встречаемости БА среди мальчиков выше, однако с началом пубертатного периода гендерные различия стираются, а к моменту перехода во взрослую жизнь доля женщин в популяции, страдающих БА, начинает превалировать [2], при этом, как правило, женский пол ассоциирован с более тяжелым и / или неконтролируемым течением болезни. По данным, полученным в США (2010), показано, что > 60 % всех взрослых пациентов с БА составляли женщины – они на 50 % чаще обращались к врачу, на 35 % чаще госпитализировались по поводу БА, у них на 40 % чаще наступал летальный исход от БА в сравнении с мужчинами [3].

Однако несмотря на достаточно большое количество эпидемиологических исследований естественного течения БА, по результатам которых продемонстрирован не только постепенный рост распространенности симптомов БА в основном среди женщин, но и различия в степени тяжести заболевания среди девочек в постпубертатном периоде, существует ряд крупных исследований, по результатам которых устоявшаяся модель гендерных различий опровергается. Кроме того, опубликованы исследования, посвященные установлению и оценке роли механизмов реализации гендерных различий, к которым относятся гормональные, нервно-регуляторные и иммунологические изменения в период полового созревания, а также анатомо-физиологические особенности развития бронхолегочной системы. В данном обзоре систематизированы результаты исследований, посвященных данному вопросу.

Гендерные различия в уровне заболеваемости

Согласно данным эпидемиологических исследований, в мире прослеживается отчетливая тенденция к росту заболеваемости БА, при которой выявлено несколько возрастных пиков: 1-й приходится на дошкольный возраст, 2-й – на подростковый, 3-й – на возраст до 40 лет. К началу подросткового перио-

да доля лиц мужского пола, страдающих БА, превышала аналогичный показатель у девочек более чем в 1,5 раза, в то время как среди взрослых пациентов, достигших 40 лет, верифицированный диагноз БА встречался намного чаще у женщин [4].

Для изучения данных о заболеваемости БА и ее корреляции с полом и наличием атопии, коллективом исследователей под руководством *H.R.Anderson et al.* (1992) проведено проспективное исследование с участием респондентов ($n = 7\ 225$), которые наблюдались с момента рождения до 23-летнего возраста. По результатам статистического анализа показано, что суммарная частота случаев БА в изучаемой выборке увеличивалась с возрастом и к моменту окончания наблюдения достигла 28,6 %. Отмечено, что пик манифестации болезни приходился на возраст от 0 до 7 лет (порядка 2,6 % новых случаев заболевания в год), при этом в данной возрастной группе заболеваемость оказалась в 1,23 раза выше среди мужчин, в то время как для группы от 17 до 23 лет заболеваемость среди мужчин была в 0,59 раз меньше по сравнению с женщинами [5].

С целью оценки заболеваемости БА в зависимости от пола и возраста *R.Marco et al.* (2000) в 16 странах проведен ретроспективный анализ медицинской документации пациентов ($n = 18\ 659$), страдающих БА, от момента их рождения до 44 лет. По представленным данным, у девочек от рождения до 10-летнего возраста отмечен достоверно меньший риск развития БА в сравнении с мальчиками (отношение рисков (ОР) – 0,74; 95%-ный ДИ – 0,60–0,90 – для возрастной группы до 5 лет; ОР – 0,56; 95%-ный ДИ – 0,43–0,71 – для возрастной группы до 10 лет). В период полового созревания данные различия стирались (ОР – 0,84; 95%-ный ДИ – 0,65–1,10; $p = 0,43$). Однако для лиц старше 15 лет риск формирования БА среди женщин ежегодно увеличивался с возрастом: в группе 15–20 лет ОР составил 1,38 (95%-ный ДИ – 1,01–1,88), а старше 40 лет – 5,91 (95%-ный ДИ – 2,31–15,12) [6].

Исследовательским коллективом под руководством *Y.Chen et al.* (2003) проведен анализ данных пациентов ($n = 204\ 304$), госпитализированных с диагнозом БА в 1994–1997 гг. на территории Канады. По результатам статистической обработки полученных данных среди детского населения показано, что число случаев госпитализации по поводу БА у мальчиков значительно выше, чем у девочек, однако начиная с 25 до 34 лет соотношение заболеваемости для женщин по сравнению с мужчинами составило 2,8, а уравнивается данный показатель по достижении пациентами 80 лет [7].

Таким образом, полученные данные в рамках крупных международных исследований свидетель-

ствуют, что гендерный аспект является важным фактором, определяющим различия уровня заболеваемости при естественном течении БА.

Распространенность и формирование бронхиальной астмы

По данным исследований, посвященных распространенности БА установлено, что данный показатель различен между мужчинами и женщинами, при этом соотношение в возрастных группах отличается. Группой исследователей под руководством *H.R. Anderson et al.* (1992), выявлены гендерные различия в распространенности БА. Так, соотношение мальчиков и девочек с диагностированной БА в возрастной группе от 0 до 7 лет составило 1,23, среди подростков с 12 до 16 лет данное соотношение увеличилось до 1,48, а в периоде с 17 до 23 лет соотношение мужчин и женщин составило уже 0,59, т. е. начиная с совершеннолетия, распространенность БА становится выше среди женщин по сравнению с мужчинами [5].

Еще в одном исследовании, проведенном на территории Голландии (2001–2007), сделаны схожие выводы о влиянии гендерных различий на распространенность БА. Так, согласно данным, полученным в когорте детей и подростков ($n = 2\,230$), изменение доминирующего пола в распространенности БА происходит между 11 и 16 годами, что связано как с увеличением роста заболеваемости, так и снижением частоты ремиссии БА у девочек по сравнению с мальчиками. По результатам данного исследования среди детей 11 лет статистически достоверных различий в распространенности БА между мальчиками и девочками не получено (7,7 и 7,4 % соответственно; $p = 0,81$), в то время как в последующих наблюдениях продемонстрировано снижение с 7,7 до 4,3 % ($p = 0,01$) к 16 годам доли мальчиков с диагностированной БА, а среди девочек статистически достоверного снижения (с 7,4 до 6,2; $p = 0,88$) не отмечено. Также необходимо отметить, что среди лиц мужского пола у части пациентов выявлена положительная динамика в виде ремиссии болезни, в то время как у лиц женского пола подобной динамики не зарегистрировано. Достоверных различий в изменении общего уровня иммуноглобулина E (IgE) и показателей пиковой скорости выдоха (ПСВ) во время пубертатного периода среди различных гендерных групп не получено [8].

В исследовании *B. Leynaert et al.* (2012) продемонстрировано, что женский пол является независимым фактором риска развития неаллергической БА. В рамках программы ECRHS (*European Community Respiratory Health Survey* – Исследование респираторного здоровья в европейском обществе) случайным образом выбраны мужчины и женщины ($n = 9\,091$) в возрасте от 20 до 44 лет; затем они были дважды обследованы: 1-й раз – на момент включения в исследование, 2-й раз – через 8–10 лет. Выяснилось, что через 10 лет наблюдения у женщин, у которых при 1-м обследовании БА не была диагно-

стирована, риск ее развития по сравнению с мужчинами оказался в 2 раза выше (ОШ – 1,94; 95%-ный ДИ – 1,40–2,68). Интересно, что среди пациентов с впервые выявленной БА преобладала неатопическая форма болезни (60 % женщин), при этом на протяжении всего репродуктивного возраста (ОШ – 3,51; 95%-ный ДИ – 2,21–5,58) заболеваемость БА данной формы оставалась выше у женщин, чем у мужчин, в то время как для случаев аллергической БА гендерных различий не установлено [9].

Тяжесть и контроль бронхиальной астмы

По результатам широкомасштабных исследований указывается на женский пол как фактор риска неконтролируемого течения БА. Исследование *M.R. Sears et al.* спланировано и проведено в сплошной выборке детей ($n = 1\,037$). В рамках данного исследования пациенты наблюдались с 3 до 26 лет, а с 9 лет, помимо заполнения стандартизированных респираторных опросников, проводились оценка функции легких с определением бронхиальной гиперреактивности (БГР), определение общего уровня IgE в крови и кожные аллергопробы. Продемонстрировано, что принадлежность к женскому полу ассоциирована с большей частотой и выраженностью симптомов БА (ОШ – 1,71; 95%-ный ДИ – 1,04–2,82; $p = 0,03$), наряду с атопией (ОШ – 2,41; 95%-ный ДИ – 1,42–4,09; $p = 0,001$) и началом курения до 21 года (ОШ – 1,84; 95%-ный ДИ – 1,13–3,0; $p = 0,01$) [10].

Для оценки гендерных различий в естественном течении БА в зарубежных исследованиях поставлен акцент на сопоставлении результатов использования ресурсов здравоохранения и применения фармакотерапии, потребление которых является маркером тяжести и неконтролируемого течения болезни. Так, исследовательским коллективом *M. Schatz et al.* (2003) показано, что среди пациентов до 13 лет частота обращений за медицинской помощью и применение базисной и неотложной терапии выше среди мальчиков ($p < 0,01$), в то время как с 14-летнего возраста лица женского пола чаще обращались за консультациями в поликлинику, чаще нуждались в госпитализации, а также в большей степени применяли оральные глюкокортикостероиды (ГКС) [11]. Сходные данные об изменении интенсивности клинических проявлений БА с течением времени получены в ходе ретроспективного анализа госпитализации детей в штате Вашингтон (США). Так, согласно опубликованным *J.S. Debley et al.* (2004) данным, мальчики до 12 лет достоверно чаще госпитализируются по поводу БА, при этом максимальный пик обращений за медицинской помощью был зафиксирован в возрасте 4 лет (ОШ – 12,7; 95%-ный ДИ – 11,1–14,3), минимальные значения – в 18 лет (ОШ – 4,1; 95%-ный ДИ – 2,8–5,4), в то время как для девочек наблюдается обратная тенденция – низкий риск госпитализации в возрасте 2 лет (ОШ – 5,2; 95%-ный ДИ – 4,2–6,2) и максимальный – в 17 лет (ОШ – 9,4; 95%-ный ДИ – 7,8–11,0),

при этом в возрасте 13–14 лет гендерных различий не выявлено [12].

Согласно исследованию *C.Melero Moreno et al.* (2012), частота госпитализаций по поводу БА достоверно выше среди женщин по сравнению с мужчинами. В проспективное двухгодичное исследование включены пациенты ($n = 183$), госпитализированные с обострением БА либо с впервые диагностированной БА в пульмонологические отделения стационаров Мадрида в течение 2 последовательных лет (с марта 2007 по февраль 2009 г.). В исследуемой когорте женщины оказались достоверно старше ($52,4 \pm 18,3$ года vs $43,4 \pm 18,7$ года; $p = 0,02$), во время госпитализаций им чаще назначались ингаляционные ГКС ($63,2\%$ vs $47,1\%$; $p = 0,03$), что свидетельствует о более тяжелом течении, а также чаще ($57,3\%$ vs $35,9\%$; $p = 0,02$) диагностировался синдром гипервентиляции; средняя длительность госпитализации оказалась также выше среди женщин ($7,3 \pm 3,4$ койко-дня vs $5,9 \pm 3,6$ койко-дня; $p = 0,02$). Кроме того, в возрастном диапазоне от 40 до 60 лет обнаружена связь между женским полом и частотой предыдущих госпитализаций (ОШ – 16,1; 95%-ный ДИ – 1,6–156,7) [13].

С целью разработки алгоритмов прогнозирования течения БА у взрослых *B.G.Toelle et al.* (2004) проведено исследование, в которое включены данные пациентов ($n = 575$) в возрасте 8–10 лет из Австралии. При использовании одномерных моделей статистического анализа получены данные, продемонстрировавшие основные факторы прогнозирования симптомов БА при естественном течении. Так, при наличии обструкции дыхательных путей в детском возрасте в 2,9 раз возрастала вероятность неконтролируемого течения БА во взрослой жизни (отношение правдоподобия (ОП) – 2,9; 95%-ный ДИ – 1,3–6,5); кроме того, положительные корреляции также получены для БГР (ОП – 2,6; 95%-ный ДИ – 1,8–3,7), атопии в раннем школьном возрасте (ОП – 2,0; 95%-ный ДИ – 1,5–2,7) и наличии в анамнезе эпизодов свистящего дыхания (ОП – 1,9; 95%-ный ДИ – 1,5–2,5), но не в случае принадлежности к женскому полу (ОП – 1,29; 95%-ный ДИ – 0,8–2,1). По результатам многомерного статистического анализа показано, что у пациентов, которые при первичном включении в исследование имели все 5 перечисленных характеристик, по достижении 23–27-летнего возраста риск формирования неконтролируемой БА увеличился в 36,9 раза [14].

Также по результатам проспективного исследования, посвященного течению БА в когорте детей ($n = 406$) 8–12 лет, показано, что за 14 лет наблюдения у 76 % пациентов сохранились симптомы заболевания, > 30 % больных постоянно использовали препараты скорой помощи и только каждый 5-й продолжал наблюдение у пульмонолога. Отмечено, что у достигших совершеннолетия женщин гораздо чаще выявлялись симптомы БА в сравнении с мужчинами (85 % vs 72 % соответственно) [15]. Схожие результаты получены в работе *B.E.Sekerel et al.* (2006) при использовании многомерного логистического

регрессионного анализа для популяции детей и подростков. Установлено, что принадлежность к женскому полу более чем в 3 раза увеличивает риск отсутствия контроля над БА при естественном течении (ОШ – 3,33; 95%-ный ДИ – 0 1,25–8,33) [16].

Кроме принадлежности к женскому полу, в ряде исследований продемонстрировано влияние других факторов риска развития тяжелого течения БА. В работе, проведенной *W.Chen et al.* в Канаде (1997–2012), использовались данные медицинской документации провинции Британская Колумбия. В ретроспективное исследование включены данные пациентов ($n = 13\,467$) с диагностированной тяжелой БА; для долгосрочной оценки перехода БА в разные степени тяжести и влияния факторов риска использовалась модель Маркова. Установлено, что у пациентов с изначально тяжелой БА через 10 лет наблюдений в 83 % случаев отмечался переход в более легкую степень заболевания – у 43 % пациентов БА была расценена как легкая, у 40 % – как средняя. Что касается факторов риска, то низкий социально-экономический статус, наличие сопутствующих заболеваний и высокая частота использования бронходилатирующей терапии (> 80 % дней) в течение 1-го года наблюдения были независимо связаны с увеличением продолжительности тяжелой формы БА на 10, 24 и 35 % соответственно, при этом гендерных ассоциаций с клиническим течением БА не выявлено [17].

Хотя большинство исследователей указывают на ассоциацию женского пола с более тяжелым течением БА, опубликованы исследования, по результатам которых продемонстрирована обратная взаимосвязь. Так, в долгосрочном исследовании *W.J.Kelly et al.* (1987) наблюдались пациенты ($n = 323$) в возрасте от 7 лет с эпизодами свистящего дыхания в детстве. По результатам статистического анализа данных, полученных в ходе обследования респондентов, выявлена положительная корреляция между частотой симптомов БА в раннем детском возрасте и тяжестью клинических проявлений в дальнейшей жизни (к 28 годам). При этом лиц мужского пола при естественном течении БА отмечены более выраженные симптомы болезни в старшем возрасте в сравнении с женщинами (28 и 19 % пациентов соответственно) [18].

В исследовании *T.V.Куличенко и соавт.* (2010) проведено телефонное интервьюирование пациентов ($n = 160$) в возрасте 20–23 лет, которые ранее наблюдались в одном из аллергологических дневных стационаров Москвы по поводу БА в детском и подростковом возрасте. Каждый респондент отвечал на вопросы о текущем состоянии, используемой фармакотерапии, наблюдения специалистами и курения. По результатам обработки данных установлено повышение риска персистирующего течения болезни среди лиц женского пола, однако статистически достоверных ассоциаций не получено (ОШ – 1,89; 95%-ный ДИ – 0,38–9,38; $p > 0,05$) [19].

Таким образом, в большинстве исследований указывается на ассоциацию женского пола с неконт-

ролируемым течением БА, которая начинает реализовываться в период пубертата, что может объясняться прежде всего гормональными, нервно-регуляторными и иммунологическими изменениями в период полового созревания, а также различием в анатомии бронхолегочной системы.

Анатомические особенности легких

В первые 3 года развития ребенка функция легких линейно увеличивается вместе с ростом, в результате чего различия в формировании легких между мальчиками и девочками отсутствуют, а начиная с 3-летнего возраста объем легких увеличивается в основном за счет заполнения существующего объема грудной клетки, а не за счет развития новых альвеол, поэтому в период полового созревания начинают проявляться гендерные различия, при этом значения функции внешнего дыхания (ФВД) у молодых людей становятся выше по сравнению с лицами женского пола [20–22].

В исследовании легочных объемов и вентиляционных потоков среди респондентов ($n = 184$) были подростки мужского пола ($n = 90$) в возрасте 12,5–20,3 года, у которых *P.C.Schrader et al.* (1988) выявлены более высокие показатели общей емкости легких; при этом у девочек более высоким оказался объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) [23].

С целью выявления гендерных различий в росте и развитии легких проведено исследование с ежегодным измерением показателей ФВД в 2 параллельных когортах: в возрасте от 8 до 12 лет ($n = 281$) и от 12 до 20 лет ($n = 287$). Согласно полученным данным, у лица женского пола продемонстрированы достоверно большие объемы максимального экспираторного выдоха в возрасте до 18,5 года [24]. В исследовании *R.Marco et al.* (2000) установлена обратная зависимость между размером дыхательных путей и вероятностью развития БА; так, у лиц с более высокими показателями ОФВ₁ вероятность формирования болезни снижалась на 63 %, однако при сопоставлении указанных факторов в многомерной модели статистического анализа отмечено, что женский пол не является фактором риска БА (ОШ – 1,47; 95%-ный ДИ – 0,89–2,44) [6].

Учитывая описанные различия в росте легких и изменении диаметра дыхательных путей с возрастом у мальчиков и девочек, вероятно предположить, что данные изменения способны объяснить различия в манифестации БА и возможные варианты исхода болезни у детей и подростков.

Неспецифическая реактивность дыхательных путей

Согласно результатам зарубежных исследований, одним из факторов, который влияет на БГР, представляющую собой комплексное физиологическое нарушение и отражающее воспалительные процессы в дыхательных путях при БА, является женский пол. Так, в одномоментном исследовании, в котором

в приняли участие случайно выбранные респонденты ($n = 2\,415$) в возрасте от 18 до 70 лет, измерялась реактивность бронхов в тесте с метахолином. Показано, что БГР выявляется достоверно чаще среди лиц женского пола по сравнению с мужчинами (ОШ – 2,05; 95%-ный ДИ – 1,6–2,7) [25]. Схожие данные получены в ходе Европейского респираторного опроса в Восточной Германии (1996). В рамках логистического регрессионного анализа определено, что БГР более распространена среди женщин в сравнении с мужчинами (27,5 % vs 13,2 % соответственно), однако данные отличия теряли статистическую достоверность при включении в модель данных ФВД [26].

В упомянутых исследованиях БГР оценивалась в общей популяции, в отличие от работы, проведенной *J.Gerritsen et al.* (1989), где оценивались тенденции изменения респираторных симптомов, ФВД и БГР в группе пациентов с БА от 6 до 14 лет ($n = 119$) и повторно – в этой же когорте через 20 лет ($n = 101$). Оказалось, что степень бронхиальной обструкции и реактивности дыхательных путей вносят положительный вклад в прогрессирование симптомов БА с возрастом ($p = 0,041$ и $p = 0,05$ соответственно), при этом статистически положительных ассоциаций с полом пациентов и возрастом начала первых респираторных симптомов не получено [27].

В исследовании *K.G.Tantisira et al.* (2008) детям ($n = 1\,041$) в возрасте от 5 до 12 лет с диагностированной легкой и персистирующей БА средней степени тяжести периодически проводилась оценка ФВД с определением БГР. Согласно представленным данным, дыхательные пути у мальчиков после 11 лет в меньшей степени реагируют на ингаляционное введение метахолина в сравнении с девочками ($p < 0,001$), при этом такие факторы, как наличие аллергий и поллиноза, а также недавнее использование ингаляционных ГКС ассоциированы со снижением провокационной концентрации метахолина или гистамина, необходимой для снижения ОФВ₁ на 20 % (PC₂₀) только у девочек [28].

Таким образом, как в общей популяции, так и среди пациентов, страдающих БА, БГР выражена в большей степени среди лиц женского пола.

Влияние эндокринных факторов

Вероятно, влияние пола и возраста на естественное течение БА может быть результатом изменения реактивности организма, связанной с гормональными перестройкой. В ряде научных наблюдений и исследований продемонстрированы изменения дыхательных путей под воздействием женских половых гормонов, связанные с циркадными ритмами, наступлением беременности, менопаузой, а также применением заместительной гормональной терапии [29]. Так, *O.Eliasson et al.* (1986) проведено исследование для определения взаимосвязи течения БА с менструальным циклом; в проекте приняли участие пациентки ($n = 57$), которым предлагалось регулярно заполнять опросники по оценке симптомов

БА. При этом у 19 (33 %) женщин во время менструального и предменструального периода отмечалось проявление симптомов болезни ($p = 0,006$) и увеличение числа эпизодов одышки и хрипов ($p = 0,002$) [30].

В исследовании *B.D.Pauli et al.* (1989) показано, что среди лиц женского пола с верифицированным диагнозом БА при переходе от фолликулярной к лютеиновой фазе отмечалось усиление клинических проявлений болезни в виде учащения приступов одышки, хрипов и чувства стеснения в груди ($p < 0,001$), а также снижения ПСВ в утренние часы ($p = 0,045$), при этом изменений показателей ФВД и реактивности дыхательных путей в зависимости от фазы менструального цикла не выявлено [31]. Схожие данные получены в проспективном 9-недельном исследовании, в ходе которого женщины, страдающие БА, ежедневно заполняли аналоговые шкалы для оценки симптомов БА, измеряли и фиксировали показатели утренней ПСВ. По результатам исследования выявлены значимые различия клинического состояния и показателей функции легких в различные дни менструального цикла, при этом в фазу наибольшей концентрации эстрадиола в крови (13-й день) симптомы БА и индекс одышки оказались более выраженными в сравнении с периодом самой низкой концентрации эстрадиола в начале менструального цикла ($p < 0,05$) [32]. В исследовании *E.M.Skobeloff et al.* (1996) установлено, что в большей степени период клинического обострения приходится в моменты устойчивого пика содержания эстрадиола в сыворотке крови [33]. По результатам исследования *B.E.Brenner et al.* (2005) женщины достоверно чаще обращались с обострениями БА во время преовуляторной (28 %) и перименструальной (27 %) фаз цикла, чем во время пери- или постовуляторной фаз ($p = 0,03$) [34].

В исследовании [35] (2014) также показана зависимость реактивности дыхательных путей от фазы менструального цикла. У 30 % обследованных женщин в фолликулярную фазу менструального цикла отмечалось снижение PC_{20} и уровня тестостерона в сыворотке крови. Кроме того, заметное увеличение уровня тестостерона вместе со значительным увеличением концентрации циклического аденозинмонофосфата в мокроте наблюдались во время лютеиновой фазы у больных БА; однако возможность того, что тестостерон непосредственно ингибирует фосфодиэстеразу, при проведении соответствующих исследований *in vitro* исключена.

You Hoon Jeon et al. (2009) продемонстрирована связь между изменениями легочной функции и менструальным циклом у корейских девушек-подростков ($n = 143$; средний возраст – $15,9 \pm 0,8$ года) путем проведения спирометрии до и во время менструации. По полученным данным, $ОФВ_1$ был достоверно ниже в период менструации, чем в другие фазы цикла ($77,5 \pm 10,2$ vs $80,4 \pm 8,6$; $p = 0,03$); кроме того, индекс Тиффно был достоверно ниже у девушек с избыточной массой тела ($p = 0,03$) [36].

B.I.Nwaru и A.Sheikh (2015) изучена взаимосвязь между приемом контрацептивов и БА у женщин. Для

проведения исследования использованы данные небеременных женщин ($n = 3\,257$) в возрасте от 16 до 45 лет, взятые из реестра Медицинских обследований Шотландии (*Scottish Health Surveys*) за 2003, 2008 и 2010 гг. Так, 30,9 % женщин применяли контрацептивы (95%-ный ДИ – 29,3–32,5), при этом использование любой формы контрацепции ассоциировалось со снижением риска диагностирования БА (ОШ – 0,68; 95%-ный ДИ – 0,47–0,98), а также со снижением риска обострения БА за последние 12 мес. (ОШ – 0,45; 95%-ный ДИ – 0,47–0,98) [37].

В некоторых исследованиях для выявления ассоциации БА с гормональными механизмами регуляции изучалось влияние эндокринных факторов и оценивалось влияние препаратов эстрогена. Так, *R.J.Troisi et al.* (1995) проведено проспективное исследование среди женщин ($n = 582$), стратифицированных на 2 группы в зависимости от применения препаратов эстрогена в постменопаузном периоде. При наблюдении пациентов в течение > 10 лет установлено, что при назначении гормонзаместительной терапии двукратно повышался скорректированный по возрасту риск развития БА (95%-ный ДИ – 1,39–2,87) [38]. Согласно исследованию *R.G.Barr et al.* (2004), использование препаратов эстрогена у женщин в периоде постменопаузы ассоциировалось с увеличением частоты приступов БА (многовариантное отношение частот – 2,29; 95%-ный ДИ – 1,59–3,29) [39]. Аналогичные результаты получены в другом проспективном исследовании, где также продемонстрировано повышение частоты формирования БА у женского населения на фоне приема препаратов эстрогена (ОР – 1,54; 95%-ный ДИ – 1,13–2,09) [40].

Беременность

Одним из физиологических процессов, который может повлиять на течение БА, является беременность. Так, выделен ряд факторов, которые могут как улучшить, так и ухудшить клиническое течение БА. К 1-й группе факторов относятся прогестерон-опосредованная бронходилатация, снижение гистамин-опосредованного бронхоспазма, потенцирование β -адренергической бронходилатации, эффект от повышения свободного кортизола, бронхиальная стабилизация, опосредованная простагландином I₂, бронходилатация, индуцированная предсердным натрийуретическим фактором и простагландином E, а также опущение диафрагмы в течение последних 4 нед. беременности. Ко 2-й группе факторов, ухудшающих течение БА во время беременности, относятся рефрактерность легких к эффекту кортизола, простагландин F_{2 α} , опосредованный бронхоспазм, снижение функциональной остаточной емкости легких, изменение вентиляционно-перфузионного коэффициента, повышение проницаемости легочных капилляров, БА, индуцированная гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, а также подъем диафрагмы вследствие увеличения матки (во II и III триместрах) [41].

Задачей исследования, проведенного *E.F. Juniper et al.* (1989), являлось определение влияния беременности на степень тяжести БА. В исследование были включены женщины ($n = 20$), у которых проводились регулярные осмотры в клинике каждые 3 мес. до наступления беременности, а также спирометрия с определением PC_{20} . По результатам исследования оказалось, что среднее значение PC_{20} в течение II триместра у беременных ($n = 16$) увеличилось в 2 раза ($0,72$ мг / мл vs $0,35$ мг / мл; $p < 0,05$), в III триместре составило $0,58$ мг / мл ($p = 0,03$), а через 1 мес. после родов PC_{20} уже статистически не отличался от начального и составил $0,48$ мг / мл в сравнении с группой контроля ($n = 4$). Выявлено также статистически значимое улучшение течения БА во время беременности ($p = 0,041$). Кроме того, отмечена прямая линейная зависимость между начальным PC_{20} (до зачатия) и величиной снижения PC_{20} во время беременности ($p = 0,014$). Таким образом, у субъектов исследования с наибольшей БГР показано более существенное улучшение за время беременности [42]. По результатам других работ показано, что беременность имеет неблагоприятное влияние на течение БА. Так, около 20 % женщин, страдающих БА, во время беременности обращаются в лечебные учреждения по поводу обострений, требующих медицинского вмешательства [41]. По результатам метаанализа, посвященного течению БА во время беременности, в равной степени представлены данные, указывающие как на улучшение во время беременности, так и свидетельствующие о более тяжелом течении болезни [43].

Таким образом, по результатам опубликованных данных однозначного вывода о влиянии беременности на течение БА сделать нельзя.

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день существует большое количество исследований, в которых продемонстрирована безусловная ассоциация естественного течения БА с гендерной принадлежностью. Так, большинством исследователей показано, что в раннем школьном возрасте распространенность симптомов и частота встречаемости болезни выше среди мальчиков, однако с началом пубертатного периода доля лиц женского пола, страдающих БА, начинает возрастать, и в итоге преобладает среди взрослого населения. Кроме того, у лиц женского пола, кроме высоких показателей заболеваемости и распространенности БА, при естественном течении данное заболевание имеет тенденцию к неконтролируемому течению — женщины достоверно чаще госпитализируются по поводу БА и чаще нуждаются в использовании препаратов скорой помощи для купирования приступов.

На данном этапе известны факторы, оказывающие влияние на выявленные различия в гендерном аспекте — это, прежде всего, возраст, гормональные факторы и беременность, а также различия в анатомии бронхолегочной системы. Однако в настоящее

время структурированных данных о естественном течении БА в условиях реальной клинической практики недостаточно, в связи с чем невозможно оценить, как меняются во времени уровень контроля и степень тяжести БА и с какими факторами ассоциированы данные изменения.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest

The authors declare neither obvious nor potential conflict of interest related to the present publication.

Литература / References

1. Шипова В.М., Воронцов Т.Н. Планирование объема медицинской помощи при социально значимых заболеваниях. *Заместитель главного врача*. 2012; (8): 27–36 / Shipova V.M., Vorontsov T.N. Planning medical aid in social diseases. *Zamestitel' glavnogo vracha*. 2012; (8): 27–36 (in Russian).
2. Fu L., Freishtat R.J., Gordish-Dressman H. et al. Natural progression of childhood asthma symptoms and strong influence of sex and puberty. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014; 11 (6): 939–944. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201402-084OC.
3. Tam A., Morrish D., Wadsworth S. et al. The role of female hormones on lung function in chronic lung diseases. *BMC Women's Health*. 2011; 11: 24. DOI: 10.1186/1472-6874-11-24.
4. Dodge R.R., Burrows B. The prevalence and incidence of asthma and asthma-like symptoms in a general population sample. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1980; 122 (4): 567–575.
5. Anderson H.R., Pottier A.C., Strachan D.P. Asthma from birth to age 23: incidence and relation to prior and concurrent atopic disease. *Thorax*. 1992; 47 (7): 537–542.
6. de Marco R., Locatelli F., Sunyer J., Burney P. Differences in incidence of reported asthma related to age in men and women. A retrospective analysis of the data of the European Respiratory Health Survey. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (1): 68–74. DOI: 10.1164/ajrccm.162.1.9907008.
7. Chen Y., Stewart P., Johansen H. et al. Sex difference in hospitalization due to asthma in relation to age. *J. Clin. Epidemiol.* 2003; 56 (2): 180–187. DOI: 10.1016/S0895-4356(02)00593-0.
8. Vink N.M., Postma D.S., Schouten J.P. et al. Gender differences in asthma development and remission during transition through puberty: the TRacking Adolescents' Individual Lives Survey (TRAILS) study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126 (3): 498–504.e1-6. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.06.018.
9. Leynaert B., Sunyer J., Garcia-Esteban R. et al. Gender differences in prevalence, diagnosis and incidence of allergic and non-allergic asthma: a population-based cohort. *Thorax*. 2012; 67 (7): 625–631. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201249.
10. Sears M.R., Greene J.M., Willan A.R. et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349 (15): 1414–1422. DOI: 10.1056/NEJMoa022363.
11. Schatz M., Camargo C.A. Jr. The relationship of sex to asthma prevalence, health care utilization, and medications in a large managed care organization. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003; 91 (6): 553–558. DOI: 10.1016/S1081-1206(03)01533-5.
12. Debley J.S., Redding G.J., Critchlow C.W. Impact of adolescence and gender on asthma hospitalization: a popula-

- tion-based birth cohort study. *Pediatr. Pulmonol.* 2004; 38 (6): 443–450. DOI: 10.1002/ppul.20108.
13. Melero Moreno C., López-Viña A., García-Salmones Martín M. et al. Factors related with the higher percentage of hospitalizations due to asthma amongst women: the FRIAM study. *Arch Bronconeumol.* (Engl. Ed.). 2012; 48 (7): 234–239. DOI: 10.1016/j.arbres.2012.02.008.
 14. Toelle B.G., Xuan W., Peat J.K., Marks G.B. Childhood factors that predict asthma in young adulthood. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (1): 66–70. DOI: 10.1183/09031936.03.00046903.
 15. Roorda R.J., Gerritsen J., Van Aalderen W.M. et al. Risk factors for the persistence of respiratory symptoms in childhood asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148 (6, Pt 1): 1490–1495. DOI: 10.1164/ajrccm/148.6_Pt_1.1490.
 16. Sekerel B.E., Civelek E., Karabulut E. et al. Are risk factors of childhood asthma predicting disease persistence in early adulthood different in the developing world? *Allergy.* 2006; 61 (7): 869–877. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01082.x.
 17. Chen W., Marra C.A., Lynd L.D. et al. The natural history of severe asthma and influences of early risk factors: a population-based cohort study. *Thorax.* 2016; 71 (3): 267–275. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207530.
 18. Kelly W.J., Hudson I., Phelan P.D., Olinsky A. Childhood asthma in adult life: a further study at 28 years of age. *Br. Med. J.* (Clin. Res. Ed.). 1987; 294 (6579):1059–1062.
 19. Куличенко Т.В., Лукина О.Ф., Реутова В.С. и др. Возрастная эволюция бронхиальной астмы и факторы риска ее персистенции в молодом возрасте. *Вопросы диагностики в педиатрии.* 2011; 3 (2): 6–14 / Kulichenko T.V., Lukina O.F., Reutova V.S. et al. Age-related change in asthma course and risk factors for persistent asthma in young patients. *Voprosy diagnostiki v pediatrii.* 2011; 3 (2): 6–14 (in Russian).
 20. Thurlbeck W.M. Postnatal human lung growth. *Thorax.* 1982; 37 (8): 564–571. DOI: 10.1136/thx.37.8.564.
 21. DeGroot E.G., van Pelt W., Borsboom G.J. et al. Growth of lung and thorax dimensions during the pubertal growth spurt. *Eur. Respir. J.* 1988; (1): 102–108.
 22. Boezen H.M., Jansen D.F., Postma D.S. Sex and gender differences in lung development and their clinical significance. *Clin. Chest Med.* 2004; 25 (2): 237–245. DOI: 10.1016/j.ccm.2004.01.012.
 23. Schrader P.C., Quanjer P.H., Olievier I.C. Respiratory muscle force and ventilatory function in adolescents. *Eur. Respir. J.* 1988; 1 (4): 368–375.
 24. Hibbert M., Lannigan A., Raven J. et al. Gender differences in lung growth. *Pediatr. Pulmonol.* 1995; 19 (2): 129–134.
 25. Britton J., Pavord I., Richards K. et al. Factors influencing the occurrence of airway hyperreactivity in the general population: the importance of atopy and airway caliber. *Eur. Respir. J.* 1994; 7 (5): 881–887.
 26. Wassmer G., Jörres R.A., Heinrich J. et al. The association between baseline lung function and bronchial responsiveness to methacholine. *Eur. J. Med. Res.* 1997; 2 (2): 47–54.
 27. Gerritsen J., Koëter G.H., Postma D.S. et al. Prognosis of asthma from childhood to adulthood. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140 (5): 1325–1330. DOI: 10.1164/ajrccm/140.5.1325.
 28. Tantisira K.G., Colvin R., Tonascia J. et al. Airway responsiveness in mild to moderate childhood asthma: sex influences on the natural history. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (4): 325–331. DOI: 10.1164/rccm.200708-1174OC.
 29. Becklake M.R., Kauffmann F. Gender differences in airway behaviour over the human life span. *Thorax.* 1999; 54 (12): 1119–1138.
 30. Eliasson O., Scherzer H.H., DeGraff A.C. Jr. Morbidity in asthma in relation to the menstrual cycle. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1986; 77 (1, Pt 1): 87–94.
 31. Pauli B.D., Reid R.L., Munt P.W. et al. Influence of the menstrual cycle on airway function in asthmatic and normal subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140 (2): 358–362. DOI: 10.1164/ajrccm/140.2.358.
 32. Chandler M.H., Schuldheisz S., Phillips B.A., Muse K.N. Premenstrual asthma: the effect of estrogen on symptoms, pulmonary function, and beta 2-receptors. *Pharmacotherapy.* 1997; 17 (2): 224–234.
 33. Skobeloff E.M., Spivey W.H., Silverman R. et al. The effect of the menstrual cycle on asthma presentations in the emergency department. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156 (16): 1837–1840.
 34. Brenner B.E., Holmes T.M., Mazal B., Camargo C.A. Jr. Relation between phase of the menstrual cycle and asthma presentations in the emergency department. *Thorax.* 2005; 60 (10): 806–809. DOI: 10.1136/thx.2004.033928.
 35. Matteis M., Polverino F., Spaziano G. et al. Effects of sex hormones on bronchial reactivity during the menstrual cycle. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14: 108. DOI: 10.1186/1471-2466-14-108.
 36. Jeon Y.H., Yang H.J., Pyun B.Y. Lung function in Korean adolescent girls: in association with obesity and the menstrual cycle. *J. Korean. Med. Sci.* 2009; 24 (1): 20–25. DOI: 10.3346/jkms.2009.24.1.20.
 37. Nwaru B.I., Sheikh A. Hormonal contraceptives and asthma in women of reproductive age: analysis of data from serial national Scottish Health Surveys. *J. R. Soc. Med.* 2015; 108 (9): 358–371. DOI: 10.1177/0141076815588320.
 38. Troisi R.J., Speizer F.E., Willett W.C. et al. Menopause, postmenopausal estrogen preparations, and the risk of adult-onset asthma. A prospective cohort study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152 (4, Pt 1): 1183–1188. DOI: 10.1164/ajrccm.152.4.7551368.
 39. Barr R.G., Wentowski C.C., Grodstein F. et al. Prospective study of postmenopausal hormone use and newly diagnosed asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164 (4): 379–386. DOI: 10.1001/archinte.164.4.379.
 40. Romieu I., Fabre A., Fournier A. et al. Postmenopausal hormone therapy and asthma onset in the E3N cohort. *Thorax.* 2010; 65 (4): 292–297. DOI: 10.1136/thx.2009.116079.
 41. Gluck J.C., Gluck P.A. The effect of pregnancy on the course of asthma. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2006; 26 (1): 63–80. DOI: 10.1016/j.iac.2005.10.008.
 42. Juniper E.F., Daniel E.E., Roberts R.S. et al. Improvement in airway responsiveness and asthma severity during pregnancy. A prospective study. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140 (4): 924–931. DOI: 10.1164/ajrccm/140.4.924.
 43. Juniper E.F., Newhouse M.T. Effect of pregnancy on asthma: a systematic review and metaanalysis. In: Schatz M., Zeiger R.S., Claman H.N., eds. Asthma and immunological diseases in pregnancy and early infancy. New York: Marcel Dekker; 1993: 223–250.

Поступила 06.04.17
Received April 06, 2017