

Р.М.Абуева, Т.А.Гаджиева

Распространенность бронхиальной астмы у девочек-подростков г. Махачкалы и состояние эндокринной функции яичников

Дагестанская государственная медицинская академия

R.M.Abueva, T.A.Gadzhieva

Prevalence of asthma and endocrine ovarian status in adolescent females of Makhachkala

Summary

The prevalence of bronchial asthma (BA) was researched in Makhachkala among 789 teenager girls of 14–17. 238 girls, who answered even one question of ECRHS were studied by clinical and instrumental methods, including the research of external respiratory function, bronchodilatation test and bronchoprovocation tests with obsidan, the research of level of hormones in blood serum by radioimmunologic methods on 5–7 and 21–24 day of menstrual cycle, the study of physical condition of menstrual function. The investigation was conducted in 3 groups. The first group had 64 patients with BA, the second group had 174 girls with risk factors (FR) of disease development. The third group was the group of control and had 60 healthy girls. The prevalence of BA among the teenager girls in Makhachkala according to the results of clinicoepidemiological study ECRHS was 8.3 % with dominant occurrence of easy variant of disease. It was found that the girls with BA had statistical significant decrease of progesterone concentration and elevation of estradiol concentration in blood serum in comparison with the group of FR BA and the control group. It was detected that the girls with FR BA had statistical significant decrease of progesterone concentration on comparison with control group. The estradiol concentration in this group statistical significant did not differ from control. The analysis of the given data testifies that the girls with BA and with FR BA have imbalance of sex hormones in blood serum. It was detected the straight correlation between degree of bronchial reactivity to obsidan and progesterone concentration in blood serum.

Резюме

Распространенность бронхиальной астмы (БА) была изучена у 789 девочек-подростков в возрасте 14–17 лет в г. Махачкале. Из них 238, положительно ответившим хотя бы на один из вопросов анкеты ECRHS, провели клинико-инструментальное исследование, включающее исследование функции внешнего дыхания, бронходилатационные и ингаляционно-провокационные тесты с обзиданом, исследование уровня половых гормонов в сыворотке крови радиоиммунологическим методом на 5–7-й и 21–24-й день менструального цикла, изучение состояния физического развития и становления менструальной функции. Исследование проводилось в 3 группах: 1-я группа — 64 больных БА, 2-я группа — 174 девочки-подростка с факторами риска (ФР) развития заболевания, группа контроля (3-я) — 60 здоровых девочек-подростков. Распространенность БА по результатам двухэтапного клинико-эпидемиологического исследования ECRHS у девочек-подростков г. Махачкалы составила 8,3 % с преобладанием легких вариантов клинического течения заболевания. В 1-й группе выявлено статистически достоверное снижение концентрации прогестерона и повышение концентрации эстрадиола в сыворотке крови в сравнении со 2-й и контрольной группами. Во 2-й группе выявлено статистически достоверное снижение концентрации прогестерона в сравнении с контрольной группой. Концентрация эстрадиола в данной группе статистически достоверно не отличалась от контроля. Анализ представленных данных свидетельствует, что у девочек-подростков, больных БА и имеющих ФР развития заболевания, имеется дисбаланс половых гормонов в сыворотке крови. Выявлена прямая корреляционная связь между выраженностью адренергической реактивности бронхов и концентрацией прогестерона в сыворотке крови ($r = -0,72$).

Пулмонологов большинства стран беспокоит значимый рост распространенности бронхиальной астмы (БА) и увеличение числа смертельных исходов в различных возрастных группах населения, особенно у детей и подростков. БА — генетически детерминированное заболевание, однако факторы внешней среды играют немалую роль в реализации механизмов патогенеза заболевания. В значительной степени это связано с их способностью модифицировать или способствовать манифестации генетических факторов риска развития БА. Внешние факторы могут вызывать нарушение функции иммунной системы, приводить к изменению гормонального статуса. БА, таким образом, при детерминированности генетического фактора риска (ФР), является заболеванием мультифакторного генеза.

Литературные данные свидетельствуют о том, что функциональное состояние эндокринной системы может оказывать существенное влияние на возникновение и выраженность аллергических реакций, а их развитие, в свою очередь, сопровождается нарушением функции желез внутренней секреции [1–4]. Клинические, в том числе собственные, наблюдения подтверждают значимую роль баланса половых гормонов в развитии БА. В частности, эстрогены обладают способностью ингибировать ацетилхолинэстеразу, что приводит к повышению уровня ацетилхолина, прогестерон стимулирует дыхание, улучшает бронхиальную проходимость. Изменение гормонального фона у женщин в разные фазы менструального цикла приводит к изменению чувствительности больных БА к различным аллергенам [5, 6]. Таким образом,

действие половых гормонов на бронхи разнонаправлено, и изменение их баланса может явиться одним из значимых факторов развития БА у женщин в разные периоды жизни.

Становление репродуктивной системы приходится на подростковый период и в значительной степени зависит от влияния различных экзо- и эндогенных факторов. Одним из ФР, оказывающим существенное влияние на становление менструальной функции, является БА и аллергические заболевания [5, 7–9]. Вместе с тем, нарушение баланса половых гормонов может стать одним из факторов, способствующих развитию БА. То есть становление эндокринной функции яичников у девочек-подростков можно рассматривать как один из возможных механизмов, способствующих формированию БА в данной возрастной группе.

Цель исследования: оценить распространенность БА у девочек-подростков г. Махачкалы и изучить у них особенности состояния эндокринной функции яичников.

Материалы и методы

Исследование проводили среди учащихся средних школ г. Махачкалы. Методом случайной выборки были определены 6 общеобразовательных школ и строительный колледж, в которых было проведено сплошное анкетирование девочек-подростков в возрасте от 14 до 17 лет с использованием русифицированной версии анкеты Европейского респираторного сообщества охраны здоровья (*ECRHS*) [10, 11]. Всего заполнили анкеты 789 девочек. На вопросы анкеты правильно ответили 768 (97 %) девочек. Положительно ответили хотя бы на один вопрос анкеты 238 (30,9 %) девочек, которым было выполнено клинико-инструментальное обследование, включавшее, помимо общепринятых клинических методов, аллергологическое обследование с проведением кожных аллергологических проб, исследование функции внешнего дыхания (ФВД) и изучение реактивности бронхов при помощи ингаляционно-провокационных тестов с обзиданом.

Среди обследованных были выделены 2 группы: 1-я, в которую были включены 64 пациентки с подтвержденной БА, и 2-я, которую составили 174 девочки-подростка с ФР развития БА. В группу контроля (3-я группа) были включены 60 здоровых девочек. Все дети находились под наблюдением пульмонолога и детского гинеколога.

В группах была проведена комплексная оценка физического развития (измерен рост, вес, окружность груди, определен массо-ростовой индекс по Брею), оценено функциональное состояние репродуктивной системы (собирали гинекологический анамнез, определены половые гормоны). Все включенные в исследование были осмотрены гинекологом.

ФВД оценивали на компьютерном спирографе "Этон". Исследования выполнялись утром до приема

бронхолитиков. Дважды в день больным проводили пикофлоуметрию с графической регистрацией результатов. Для определения адренергической реактивности бронхов использовали ингаляционно-провокационный тест с обзиданом [12]. Для ингаляции медиаторов бронхоспазма применяли ультразвуковой ингалятор УЗИ-3, распылявший за 3 мин ингаляции около 1,5 мл раствора. Дозу обзидана, вызывающую уменьшение ОФВ₁ на 20 % от исходных значений, считали пороговой (ПД₂₀). Увеличение дозы ингалируемого обзидана проводили постепенно, до тех пор, пока общая продолжительность ингаляции не достигала 27–30 мин, а суммарная доза обзидана — 5–6 мг. Расчет дозы обзидана проводили, предполагая, что за 1 мин на ультразвуковом ингаляторе ингалируется 0,5–0,6 мг вещества. Пробу с обзиданом расценивали как отрицательную, если при ингаляции максимальной дозы не было существенного снижения ОФВ₁.

Концентрацию прогестерона и эстрадиола в сыворотке крови проводили радиоиммунологическим методом в лаборатории республиканского диагностического центра. Исследования выполнялись на 5–7-й и 21–24-й дни менструального цикла.

Результаты и обсуждение

Анкетирование выявило высокую распространенность астмоподобных симптомов среди девочек-подростков г. Махачкалы. Частота положительных ответов на вопросы анкеты составила от 3,5 % до 30 % в общей выборке. Наиболее часто, в 30 % случаев, респонденты положительно отвечали на вопрос: "Просыпались ли Вы от приступа сильного кашля в течение последнего года?" Подтвердили постоянный прием противоастматических препаратов 27 (3,5 %) опрошенных. Положительно на вопрос о наличии затрудненного или свистящего дыхания в течение последнего года ответили 194 (25,2 %) опрошенных, о возникновении чувства нехватки воздуха на фоне свистящего дыхания — 91 (12,2 %). Приступы удушья в течение последнего года отметили 23 (3 %) подростка. В 18,7 % случаев (144 анкеты) респонденты подтвердили наличие аллергических заболеваний, включая поллиноз.

Обследование респондентов, положительно ответивших хотя бы на один из вопросов анкеты, позволило выявить группу из 64 (8,3 %) подростков с клинически значимой БА, у 36 из которых БА была диагностирована ранее и у 28 диагностирована впервые. Диагностика базировалась на определении и клинической классификации БА (*GINA*, 2002). У 20 больных из 1-й группы течение заболевания было интермиттирующим, у 27 — легким, у 15 — средней тяжести, у 2 — тяжелым. В состоянии ремиссии БА, продолжительностью от 6 мес. до 3 лет, находились 84 % обследованных больных. У 174 (22,7 %) девочек, были выявлены различные аллергические заболевания или отягощенный наследственный аллергологический анамнез.

Проведенное нами эпидемиологическое исследование подтвердило значительную, у 8,3 % обследованных, распространенность БА у девушек 14–17 лет, проживающих в г. Махачкале, что, возможно, связано с ухудшением экологической ситуации в городе. В воздухе г. Махачкалы ПДК превышены по 5 позициям: пыли, окиси углерода, двуокиси азота, свинцу и бензапирену, что может быть одним из предрасполагающих факторов развития бронхолегочной патологии. Особенно неблагоприятно на экологическую ситуацию в городе влияет загрязнение атмосферного воздуха пылью, среднегодовые концентрации которой в 2003 г. превысили ПДК в 2,7 раза, а максимальные — в 8,8 раза.

Поскольку доказана зависимость между эндорфинной функцией яичников и соматическим статусом, в исследуемых группах была проведена комплексная оценка физического развития. Данные представлены в табл. 1.

Рост определяется общим метаболизмом растущего организма и является наиболее устойчивым показателем физического развития [13]. При сравнении средневзвешенных показателей роста было установлено, что средний рост девочек-подростков 14–17 лет в 1-й и 2-й группах составлял $158,8 \pm 1,41$, в контрольной группе — $162,6 \pm 0,43$. Рост больных 1-й группы оказался меньше, чем во 2-й и контрольной группах ($P < 0,05$). Не было обнаружено различий роста между 2-й и контрольной группами. Масса тела ($45,17 \pm 0,56$ кг) также была меньше у девочек 1-й группы по сравнению со 2-й ($51,8 \pm 1,77$ кг) и контрольной ($54,2 \pm 1,5$ кг) группами. Показатели масса-ростового индекса по Брею и окружности грудной клетки в исследуемых группах практически не отличались.

Результаты исследования менструальной функции и основные нарушения менструального цикла (МЦ) представлены в табл. 2.

Важным критерием оценки менструальной функции в ювенильном периоде является возраст менархе [13]. Этот показатель оказался одинаковым во всех исследованных группах: в 1-й — $13,8 \pm 0,4$ лет, во 2-й — $13,6 \pm 1,1$ лет и в контрольной — $13,1 \pm 0,2$ лет. Почти все обследованные отмечали наличие симптомов предменструального напряжения (предменструальный синдром, ПМС) — комплекс нейropsychических, вегетососудистых и обменно-эндокринных наруше-

Таблица 1
Сравнительные показатели физического развития девушек, ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа, n = 64	2-я группа, n = 174	Контрольная группа, n = 60
Рост, см	$152,05 \pm 2,1^*$	$158,8 \pm 0,8$	$162,6 \pm 0,12$
Масса тела, кг	$45,17 \pm 1,12^*$	$51,8 \pm 1,77$	$54,2 \pm 0,5$
Массо-ростовой индекс по Брею	$19,7 \pm 0,21$	$20,84 \pm 0,14$	$21,71 \pm 0,30$
Окружность груди, см	$74,49 \pm 2,1$	$76,8 \pm 1,3$	$78,1 \pm 2,5$

Примечание: * — различия между основными группами и группой контроля достоверны.

<http://www.pulmonology.ru>

Таблица 2
Становление менструальной функции

Показатель	1-я группа, n = 64	2-я группа, n = 174	Контрольная группа, n = 30	P
Менархе до 11 лет	1	6	2	$P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$
Менархе после 17 лет	7	15	1	$P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$
МЦ от 21 до 35 дней	20	39	29	$P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$
МЦ < 21 дня или > 35 дней	5	20	—	—
Менструация 2–5 дней	22	26	28	$P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$
Менструация > 7 дней	14	12	2	$P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$
Менструация < 2 дней	7	7	—	14
Нарушения МЦ	14	38	1	62
Альгодисменорея	26	87	—	122
Аменорея	3	7	—	10
Меноррагия	1	6	—	7

Примечание: здесь и в табл. 3 P_1 — достоверность между 1-й и контрольной группами; P_2 — достоверность между 2-й и контрольной группами.

ний, которые проявлялись раздражительностью, депрессией, головными болями, нагрубанием молочных желез, отеками и т. д. На ПМС жаловались 87,4 % девушек 1-й группы, 70,6 % — 2-й и 38 % — контрольной группы.

Показатели ФВД (табл. 3) в сравниваемых группах существенно не отличались.

Адренергическая реактивность бронхов была изучена у 35 больных из 1-й группы, находящихся в ремиссии более 1 года; у 80 — из 2-й и у 30 — из контрольной группы. В 1-й группе адренергическая реактивность была выявлена у 32 больных. Доза обзидана в среднем составила $1,5 \pm 0,8$ мг. Во 2-й группе реактивность была выявлена у 46 (57,5 %) обследованных, в основном при наличии более 2 ФР. Средняя доза обзидана в этой группе составила $2,5 \pm 1,2$ мг. В контрольной группе тест с обзиданом был отрицательный.

У пациентов 1-й и 2-й групп с подтвержденной адренергической реактивностью бронхов было оценено содержание в крови половых гормонов (табл. 4). Контрольная группа осталась прежней. Кровь для исследования получали на 21–23 день МЦ.

В 1-й группе, по сравнению со 2-й и контрольной группами, было обнаружено статистически досто-

Таблица 3
Показатели ФВД

ФВД, %дож.	1-я группа, n = 64	2-я группа, n = 174	Контрольная группа, n = 30	P_1	P_2
ОФВ ₁	$78,2 \pm 4,1$	$80,1 \pm 3,5$	$82,1 \pm 2,1$	$P_1 > 0,05$	$P_2 > 0,05$
МОС ₇₅	$73,3 \pm 3,1$	$75,2 \pm 2,4$	$76,5 \pm 2,4$	$P_1 > 0,05$	$P_2 > 0,05$
МОС ₅₀	$67,6 \pm 1,2$	$69,1 \pm 5,1$	$71,6 \pm 2,6$	$P_1 > 0,05$	$P_2 > 0,05$
МОС ₂₅	$62,4 \pm 4,6$	$65,1 \pm 3,7$	$66,7 \pm 2,1$	$P_1 > 0,05$	$P_2 > 0,05$

Таблица 4

Концентрация половых гормонов в сыворотке крови, (M ± m)

Гормон	1-я группа, n = 32	2-я группа, n = 46	Контрольная группа, n = 30	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Прогестерон, пмоль / л	8,62 ± 2,1	12,4 ± 3,41	18,81 ± 4,13	< 0,05	< 0,05
Эстрадиол, мМЕ / л	340 ± 5,1	302,2 ± 4,3	298,4 ± 2,02	< 0,05	> 0,05

верное снижение концентрации прогестерона и повышение концентрации эстрадиола. Достоверное по сравнению с контрольной группой снижение содержания прогестерона было обнаружено и во 2-й группе. Концентрация эстрадиола во 2-й и контрольных группах практически не отличалась.

Нормальная гормональная функция была подтверждена у 42 (38,8 %) обследованных: у 2 (6,3 %) больных из 1-й группы, у 12 (26,1 %) — из 2-й и у 28 (93,3 %) из контрольной группы. Ановуляторный характер нарушений, свидетельствующий о дефиците прогестерона, был обнаружен у 14 (46,6 %) девочек из 1-й группы, у 26 (76,5 %) — из 2-й и у 2 (7 %) — из группы контроля. Гиперэстрогения была диагностирована у 12 (40 %) пациенток 1-й группы, из них у 6 (50 %) — в сочетании с уменьшением содержания прогестерона, и у 16 (46,5 %) девушек 2-й группы, причем снижение концентрации прогестерона также было выявлено у 50 % из них (табл. 5).

Дисбаланс половых гормонов был обнаружен только в 1-й и 2-й группах. Нами была выявлена прямая корреляционная связь между выраженностью адренергической реактивности бронхов и концентрацией прогестерона в сыворотке крови ($r = -0,72$). Гипопрогестеронемия приводит к вторичному гиперальдостеронизму и повышению гидрофильности тканей во 2-й фазе МЦ. При этом из-за задержки жидкости меняются параметры жесткого каркаса бронхиального дерева, формирующегося структурными и миогенными компонентами и обеспечивающего базальный тонус бронхов, что может приводить к повышению их реактивности. Прогестерон, как известно, стимулирует выработку простагландина Е (ПГ Е), обладающего бронходилатирующими свойствами, а эстрадиол — синтез ПГ F_{2α}, являющегося бронхоконстриктором. По всей видимости, у девочек с ановуляторным циклом (гипопрогестеронемия и гиперэстрогения) соотношение

ПГ Е и ПГ F_{2α} изменяется, что способствует усилению бронхоконстрикции и ухудшению течения БА и внелегочных проявлений аллергии.

У девочек в период полового созревания количество ановуляторных циклов с относительным повышением уровня эстрогенов достаточно велико, что можно расценивать как адаптационно-приспособительную реакцию организма на гипоксию [8, 13]. Эстрогены, будучи адаптогенами и повышая устойчивость организма к гипоксии, в тоже время, могут стать одним из факторов риска развития БА у девочек с наследственной предрасположенностью.

Выводы

1. По результатам 2-этапного клинико-эпидемиологического исследования *ECRHS*, проведенного в г. Махачкале, распространенность БА у девушек 7–14 лет составляет 8,3 %, с преобладанием легких вариантов клинического течения заболевания.
2. Особенностью эндокринной функции яичников девушек, страдающих БА или имеющих факторы риска развития заболевания, является дисбаланс продукции прогестерона и эстрадиола, что может быть одним из факторов риска развития БА в возрасте 14–17 лет.
3. Фармакологическая коррекция дисбаланса половых гормонов у девочек-подростков с нарушенной функцией яичников, проводимая под наблюдением гинеколога-эндокринолога, может быть использована как элемент первичной и вторичной профилактики заболеваемости БА.

Литература

1. Чеботарева Ю.Ю. Особенности репродуктивных нарушений у девочек пубертатного возраста на фоне различных экстрагенитальных заболеваний: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов н/Д; 2000.
2. Haddad J.J., Saade N.E., Safieh-Garabedian B. Cytokines and neuro-immune-endocrine interactions: a role for the hypothalamic-pituitary-adrenal revolving axis. J. Neuroimmunol. 2002; 133:1–19.
3. Hirsch T., Weiland S.K., von Mutius E., et al. Inner city air pollution and respiratory health and atopy in children. Eur Respir J 1999; 14: 669–77.
4. Nafstad P., Magnus P., Jaakkola J.J. Risk of childhood asthma and allergic rhinitis in relation to pregnancy complications. J. Allergy Clin Immunol. 1999; 106 (5): 867–873.
5. Eggleston P.A. Exercise-induced asthma. In: Tinkleman DG, Naspitz CK, eds. Childhood asthma: pathophysiology and treatment. New York: Marcel Dekker; 1992. 429–426.

Таблица 5
Изменение содержания половых гормонов, %

Признак	1-я группа, n = 32	2-я группа, n = 46	Контрольная группа, n = 30
Нормальные показатели прогестерона и эстрадиола	2 (6,3 %)	12 (26,1)	28 (93,3 %)
Прогестерон (ниже нормы)	14 (46,6 %)	26 (76,5 %)	2 (7 %)
Эстрадиол (выше нормы)	12 (40 %)	16 (46,5 %)	–
Прогестерон (снижен)	–	–	–
Эстрадиол (повышен)	6 (20 %)	8 (23,5 %)	–
Прогестерон (снижен)	–	–	–
Эстрадиол (снижен)	–	–	–

6. *Esom M.H.* Gender-based differences and menstrual cycle-related changes in specific diseases: implications for pharmacotherapy. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 523–539.
7. *Баранов А.А.* Здоровье детей на пороге XXI века: пути решения проблемы. *Рос. мед. журн.* 2000; 8 (18); 737–738.
8. *Кокolina В.Ф.* Гинекологическая эндокринология детей и подростков: Руководство для врачей. М.; 1998. 30.
9. *Шарапова О.В.* О мерах по улучшению охраны здоровья детей. *Педиатрия*, 2000; 3: 19.
10. *Burney P.G., Chinn S., Jarvis D. et al.* Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks and use of asthma medications in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Enr. Respir. J.*, 1996; 9 (3): 687–695.
11. *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.
12. *Трескунов В.К.* Обзидановый тест в оценке бронхиальной проходимости. *Сов. мед.* 1982; 8: 36–37.
13. *Гуркин Ю.А.* Гинекология подростков: Руководство для врачей. СПб.: Фолиант; 2000. 12; 40; 79–80.

Поступила 08.02.05

© Абуева Р.М., Гаджиева Т.А., 2006

УДК 616.248-055.2-053.6-07:618.11-008.6-092