

УДК 616-003.662-005.2:669.013.5

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ ПЫЛЕВОЙ ЭТИОЛОГИИ

И.Ф.Костюк, В.В.Бязрова, Н.П.Стеблина, В.Л.Прохоренко

**Гендерные особенности течения хронической обструктивной болезни
легких пылевой этиологии.**

Проведен анализ клинических особенностей ХОБЛ у женщин, работающих в условиях воздействия пылевого фактора. Выявлены клинико-иммунологические особенности ХОБЛ у лиц женского пола.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, гендерные различия, пылевой фактор

Gender features of cronic obstructive pulmonary disease caused by dust.

The study covers comparative analysis of COPD clinical course in females engaged into dust industries. Some clinical and immunological peculiarities of COPD were seen depend on sex.

Key words: cronic obstructive pulmonary disease, sex-related differences dust factor

**Гендерні особливості перебігу хронічного обструктивного захворювання
легень пилової етіології.**

Проведено аналіз клінічних особливостей ХОЗЛ у жінок, що працюють в умовах дії пилового фактора. Визначено клініко-імунологічні особливості ХОЗЛ у осіб жіночого полу.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, гендерні відмінності, пиловий фактор

Хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ) – стремительно растущая в мире проблема. Согласно сведениям ВОЗ, к 2020 году эта патология займет 5-е место среди наиболее распространенных болезней в мире, а также третье место среди причин смертности [1, 2].

Ранее распространенность ХОБЛ была значительно выше среди мужчин по сравнению с женщинами, что объяснялось воздействием различных факторов риска. Однако, в настоящее время в развитых странах распространенность ХОБЛ среди женщин значительно выросла [1, 3]. Так, за последнее время этот показатель увеличился на 69 % , смертность больных ХОБЛ выросла среди женщин в 15 раз [4, 5]. Официальная статистика распространенности бронхообструктивной патологии, по данным Глобальной инициативы по ХОБЛ (GOLD), свидетельствует о том, что в странах, находящихся на разных континентах (США, Австрия, Германия, Исландия, Австралия), заболеваемость у женщин выше, чем у мужчин.

Помимо курения, наследственных и социально-экономических факторов, респираторному риску подвержено население, живущее в неблагоприятных экологических условиях, работающее на производстве с повышенным пылеобразованием (металлургия, машиностроение, производство стройматериалов, текстильная промышленность и др.). Несмотря на постоянный контроль за соблюдением санитарно-гигиенических норм на предприятиях, степень риска развития ХОБЛ сохраняется на достаточно высоком уровне в связи со спецификой технологических линий [6]. На многих предприятиях, где используется женский труд, остаются неизменными на протяжении десятилетий неблагоприятные условия труда, производственные вредности превышают предельно допустимые уровни.

Различия во влиянии профессиональных факторов производственной среды на женщин и мужчин могут быть объяснены по-разному. Существуют определенные анатомо-физиологические отличия, которыми можно объяснить гендерные особенности течения хронической бронхообструктивной патологии. У мужчин дыхательные движения осуществляются преимущественно за счет работы диафрагмы, а у женщин – межреберных и грудных мышц, функциональный резерв которых изначально меньше. Кроме того, у женщин выше риск развития гиперреактивности бронхов во время репродуктивного периода, когда отмечаются циклические

изменения со стороны респираторного тракта, что позволяет говорить об особой роли гормонального фона женщин в развитии предрасположенности к заболеваниям системы органов дыхания. Полагают, что эстрадиол опосредует свое влияние через изменение концентрации ацетилхолина, характера секретируемой бронхиальной слизи, продукции простагландинов и плотности β_1 - и β_2 -адренергических рецепторов в легочной ткани [7]. После 30 лет начинаются процессы возрастного изменения легких, такие как уменьшение эластичности, снижение максимальных экспираторных потоков, нарастание остаточных объемов. Однако у женщин эти изменения начинаются несколько позже и прогрессируют медленнее, чем у мужчин. Полагают, что основной причиной столь выраженных различий в анатомии и физиологии респираторного тракта является гормональное воздействие эстрогенов, пролактина и тестостерона.

Более того, в связи с циклической гормональной активностью у женщин исходно определяется более высокая концентрация провоспалительного интерлейкина-8 (IL-8) в сравнении с мужчинами [8]. Данный цитокин привлекает нейтрофилы в легочную ткань и рассматривается в качестве специфичного биологического маркера ХОБЛ. Фактор курения у женщин способствует еще большему нарастанию уровня IL-8, что приводит к увеличению содержания нейтрофилов в дыхательных путях [9]. Установлено, что женщины особенно чувствительны к патологическому воздействию как табачного дыма, так и профессиональных пылевых факторов

Учитывая вышеизложенное представляет интерес изучение особенностей развития и клинического течения ХОБЛ пылевого генеза у женщин.

Цель работы. Изучить клинико-функциональные и иммунологические особенности хронической обструктивной болезни легких у женщин, работающих в условиях повышенной запыленности

Материалы и методы. Обследовано 25 женщин (основная группа) и 25 мужчин (группа сравнения) больных хронической обструктивной болезнью легких средней степени тяжести (II стадия), имеющих в анамнезе производственный контакт с пылью. Средний возраст женщин составил $52,2 \pm 1,3$ года, мужчин $56,2 \pm 1,5$ года. Диагноз ставился в соответствии с критериями GOLD (2010 г.) и инструкцией МЗ Украины (приказ № 128 от 19.03.2007) с учетом отраслевых стандартов по специальности «профессиональная патология». Клинически у больных ХОБЛ выявлялись хронический кашель с выделением мокроты, одышка, признаки частично необратимой обструкции дыхательных путей. Степень тяжести ХОБЛ оценивали на основании результатов клинического и функционального обследований [11]. Учитывалась санитарно-гигиеническая характеристика условий труда, стаж работы в контакте с пылью, изучались особенности семейного анамнеза, наличие вредных привычек, результаты клинического анализа крови, мокроты, исследования функции внешнего дыхания с анализом объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), индекса $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ и проведением бронходилатационного (БД) теста с β_2 -агонистами короткого действия (вдыхание 400 мкг сальбутамола или 400 мкг фенотерола), рентгенологического исследования легких (рентгенографии, томографии), электрокардиографии, при необходимости – эхокардиографии. Интенсивность респираторных симптомов оценивалась с использованием стандартизованных шкал: дневной и ночной кашель по 5-балльной аналоговой шкале, одышка по 4-балльной шкале MRC. Для исследования толерантности к физической нагрузке проводился 6-минутный шаговый тест (6-МШТ) в соответствии со стандартным протоколом, который включал оценку пройденного расстояния в метрах и выраженность одышки в конце теста по 10-балльной шкале. Уровень цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-4, ФНО- α) определяли с помощью набора реагентов «Протеиновый контур».

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета статистической программы Statistika 6,0.

Полученные результаты и их обсуждение. На основании проведенного исследования установлено, что развитие ХОБЛ у всех исследуемых больных было связано с длительным воздействием пылевого фактора – токсического, аллергического и фиброгенного действия. Возрастно-стажевые показатели в обеих группах существенных различий не имели, при этом женщины характеризовались более ранним началом и соответственно более длительным временем течения болезни ($p < 0,05$). Анамнез по длительности пылевого стажа у лиц женского пола был меньше, чем в группе мужчин ($p < 0,05$). У женщин ХОБЛ развивалась при более коротком и менее интенсивном воздействии пылевого фактора, протекало с более частыми эпизодами обострений ($p < 0,05$). Большая часть женщин (75,2%) имели повышенный индекс массы тела (ИМТ). Основными жалобами у женщин были сухой или малопродуктивный кашель на протяжении дня. У мужчин отмечался кашель с выделением мокроты, чаще в утренние часы, уменьшавшийся в положении лежа. Одышка отмечалась практически у всех обследованных больных, при этом ее выраженность по 10-балльной шкале Борга была более высокой у женщин. Таким образом, у женщин заболевание протекало с более выраженными клиническими симптомами. Женщины, в сравнении с мужчинами, ниже оценивали качество жизни по данным вопросника SGRQ ($p < 0,05$).

По показателям функции внешнего дыхания основная группа больных была сопоставима с группой сравнения ($p < 0,05$). Определялись преимущественно обструктивные нарушения со сниженными значениями скоростных показателей. В основной группе ОФВ₁ составлял - 60,5%, $\pm$ 9,2, после теста с БД - 67,8%, $\pm$ 7,6, в группе сравнения соответственно ОФВ₁ составлял 56,9%, $\pm$ 7,8, после теста с БД - 65,9%, $\pm$ 8,6. Особенностью нарушений вентиляционной функции легких у женщин больных ХОБЛ, являлось более выраженное ограничение бронхиальной проходимости на

уровне периферических бронхов. Снижение ЖЕЛ у 75,8% женщин, по сравнению с 59,2% мужчин косвенно свидетельствовало о более частом развитии эмфиземы легких.

Пройденное расстояние в пробе с 6-минутной ходьбой показало более низкую толерантность женщин к физическим нагрузкам по сравнению с мужчинами. В тесте 6-MWD женщины проходили более короткий путь за отведенный отрезок времени ($p < 0,05$).

Изучение иммунного статуса и цитокинового профиля среди обследованных лиц выявило изменения, которые характеризовались общей иммунодепрессией. У больных обеих групп отмечены статистически достоверные однонаправленные изменения показателей иммунограммы. Так, клеточное звено иммунитета характеризовалось снижением общей популяции Т-лимфоцитов CD3, Т-хелперов CD4, индекса CD4/CD8 и относительным повышением Т-супрессоров CD8 ($p < 0,05$). Несколько снижались показатели фагоцитарной активности нейтрофилов, концентрации НК, CD22 и титры иммуноглобулинов. На фоне значительной активации ФНО α и ИЛ-1 β ($p < 0,05$) понижение концентрации ИЛ-4 было менее существенным ($p < 0,1$). Анализ соотношения провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-1 β к противовоспалительному ИЛ-4 про- и противовоспалительных цитокинов в группах больных показал, что у женщин больных ХОБЛ, в сравнении с мужчинами, определялось более высокое значение отношений ИЛ-1 β /ИЛ-4 и ФНО- α /ИЛ-4, что свидетельствует о большей активации воспалительного процесса у женщин. На фоне активации цитокиновой системы среди женщин отмечена более существенная иммунодепрессия. Выявлено снижение содержания CD3, CD8 ($p < 0,05$), популяций CD4, CD22 и титра IgA ($p < 0,05$), в то время как концентрации IgM, и IgG имели тенденцию к повышению ($p < 0,1$). Наиболее выраженные сдвиги показателей фагоцитарной активности лейкоцитов, IgG, были отмечены у пациентов женского пола с высоким ИМТ

Показатели ФАН характеризовались повышением процента

незавершенного фагоцитоза и угнетением фагоцитарной функции нейтрофилов ($p < 0,05$).

Таким образом, практически у всех обследуемых больных основной группы, помимо нарушения вентиляционной функции легких, были выявлены более выраженные нарушения иммунного статуса по типу иммунодепрессии и сдвиги в цитокиновом профиле с преимущественной активацией провоспалительных цитокинов. Недостаточная эффективность клеточных факторов иммунитета вызывало персистенцию воспалительного процесса у женщин с ХОБЛ, что сопровождалось более частыми обострениями воспалительного процесса с выраженными клиническими проявлениями

Выводы. 1. Проведенный анализ показал, что женщины, как и мужчины, работали в условиях воздействия пылевого фактора токсического, аллергического и фиброгенного действия. Они также подвергались воздействию охлаждающего микроклимата, физических перегрузок.

2. Установлено, что ХОБЛ у женщин развивался при менее длительном стаже работы, протекал тяжелее с частыми обострениями, имел более выраженные клинические симптомы, с более выраженной одышкой, низкой толерантностью к физической нагрузке.

3. Нарушения функции внешнего дыхания чаще имели смешанный характер. На фоне обструктивных нарушений у 75,8% женщин были выявлены рестриктивные нарушения вентиляционной функции, что клинически проявлялось развитием эмфиземы легких.

4. В группе женщин определялись более существенные сдвиги в иммунном статусе, нарушения цитокинового профиля с преимущественной активацией провоспалительных цитокинов, что, вероятно, способствовало персистенции воспалительного процесса и прогрессированию заболевания.

5. **Перспективой дальнейших исследований** является оценка патогенетических особенностей ХОБЛ у мужчин и женщин.

Литература

1. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance: United States, 1971–2000 / D. M. Mannino, D. M. Homa, L. J. Akinbami [et al.] // *MMWR Surveill. Summ.* — 2002. — № 6. — P. 1–16.
2. Smoking cessation programs targeted to women: a systematic review / I. Torchalla, C. T. Okoli, J. L. Bottorff [et al.] // *Women Health.* — 2012. — No. 1. — P. 32–54.
3. Soriano J. B. Chronic obstructive pulmonary disease: a worldwide problem / J. B. Soriano, B. Lamprecht // *Med. Clin. North. Am.* — 2012. — No. 4. — P. 671–680.
4. Лещенко И. В. Современные проблемы диагностики хронической обструктивной болезни легких / И. В. Лещенко, С. И. Овчаренко // *Пульмонология.* — 2003. — № 4. — С. 160–164.
5. Mannino D. M. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends / D. M. Mannino, A. S. Buist // *Lancet.* — 2007. — No. 370 — P. 765–773.
6. Антонов Н. С. Хронические обструктивные заболевания легких диагностика, лечение и профилактика / Н. С. Антонов. — Москва, 2002. — 46 с.
7. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease / M. Saetta, G. Turato, P. Maestrelli [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* — 2001. — No. 163. — P. 1304–1309.
8. Stoller J. K. Alpha-1-antitrypsin deficiency / J. K. Stoller, L. S. Aboussouan // *Lancet.* — 2005. — No. 365. — P. 2225–2236.
9. Lee P. Emphysema in nonsmokers: alpha 1-antitrypsin deficiency and other causes / P. Lee, T. R. Gildea, J. K. Stoller // *Cleve Clin. J. Med.* — 2002. — No. 69. — P. 928–946.
10. Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких: пер. с англ. / под ред. А. Г. Чучалина. — М., 2008. — 99 с.

Изложенный материал является фрагментом научно-исследовательской работы кафедры внутренних и профессиональных болезней Харьковского национального медицинского университета на тему: «Диагностические и терапевтические аспекты гемодинамических нарушений при хроническом обструктивном заболевании легких профессионального генеза» (государственный регистрационный номер 0110U001813).

Сведения об авторах

Костюк Инна Федоровна – профессор кафедры внутренних и профессиональных болезней Харьковского национального медицинского университета, д. мед. н., профессор

Бязрова Виктория Валентиновна – доцент кафедры внутренних и профессиональных болезней Харьковского национального медицинского университета, к. мед. н., доцент

Стеблина Нина Петровна - доцент кафедры внутренних и профессиональных болезней Харьковского национального медицинского университета, к. мед. н., доцент

Прохоренко Василий Леонтьевич - ассистент кафедры внутренних и профессиональных болезней Харьковского национального медицинского университета, к. мед. н.

Контактное лицо – Калмыков Алексей Алексеевич,
koleksiy@hnmu.org.ua, тел. (091) 303 74 52

Надіслано до журналу «Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології» 31 травня 2012 р.