

В.А. Добрых¹, А.А. Смирнова¹, Н.Н. Жолондзь^{1,2}, О.В. Цыкало³, И.А. Скрыпник³,
И.В. Онищенко³, О.А. Бондаренко³, Т.К. Тен¹, И.В. Уварова¹, Т.П. Мамровская^{1,2},
О.А. Дьяченко¹, Т.В. Чепель¹, А.М. Макаревич², Т.В. Кононенко⁴

ОСТРЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕРХНИХ И НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ЖЕНЩИН В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

¹Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-76-13-96;

²301-й Военный клинический госпиталь, 680031, ул. Серышева, 1, тел. 8-(4212)-39-52-89;

³Городская клиническая больница № 10, 680043, ул. Тихоокеанская, 213, тел. 8-(4212)-78-41-01, г. Хабаровск;

⁴НУЗ «Отделенческая больница» на ст. Комсомольск ОАО «РЖД»,
681000, ул. Пирогова, 11, тел. 8-(4212)-28-41-47, г. Комсомольск-на-Амуре

Резюме

У 517 женщин оценивали течение ОРВИ и внебольничной пневмонии в связи с особенностями менструального цикла. У молодых женщин симптомы ОРВИ и ее длительность были более выраженными во 2 фазу цикла. Внебольничная пневмония (ВП) чаще имела правостороннюю локализацию в период менопаузы. Выявлены различия частот долевой локализации ВП в разные фазы цикла. Длительность течения ВП не была связана с особенностями менструального цикла.

Ключевые слова: ОРВИ, внебольничная пневмония, менструальный цикл.

V.A. Dobrykh¹, A.A. Smirnova¹, N.N. Golonds^{1,2}, O.V. Czikalov³, I.A. Skripnik³, I.V. Onischenko³, O.A. Bondarenko³,
I.V. Uvarova¹, T.K. Ten¹, T.P. Mamrovskaya^{1,2}, O.A. Djachenko¹, T.V. Chepel¹, A.M. Makarevich², T.V. Kononenko⁴

SHARP DISEASES OF THE TOP AND LOWER AIRWAYS AT WOMEN DURING THE DIFFERENT PERIODS OF THE MENSTRUAL CYCLE

¹Far Eastern State Medical University,

²Military hospital № 301;

³City clinic № 10, Khabarovsk

⁴Hospital at the station Komsomolsk, Komsomolsk-on-Amur

Summary

517 women were evaluated for the course of upper respiratory tract infections (URTI) and community-acquired pneumonia considering the peculiarities of the menstrual cycle. In young women, the symptoms of URTI and its duration were more pronounced in the 2nd phase of the cycle. Community-acquired pneumonia (CAP) often had right-sided localization during menopause. The differences in the frequencies of the longitudinal localization of CAP in different phases of the cycle are revealed. The duration of the CAP course was not related to the characteristics of the menstrual cycle.

Key words: upper respiratory tract infections, community-acquired pneumonia, menstrual cycle.

Влияние циклически меняющихся уровня женских половых гормонов («менструальная волна») и других сопутствующих нейроэндокринных факторов (опиоидные пептиды, гормон роста, пролактин, АКТГ, кортизол, окситоцин, альдостерон, катехолэстрогены, андрогены и др.) на течение ряда экстрагенитальных заболеваний внутренних органов известно и во многом реализуется через систему иммунитета [3, 4, 8, 12]. Гуморальная и клеточная составляющие иммунного ответа у женщин, в целом, более выражены, чем у мужчин, в том числе, и при воздействии внешних стимулов (феномен иммунологического полового диморфизма) [4, 6, 7]. Показано, что эстрогены, в целом, стимулируют иммунную систему (преимущественно, В-клеточное звено), а прогестерон тормозит активацию Т-клеточной системы.

В высоких концентрациях эстрогены блокируют развитие Т-клеток в вилочковой железе, обеспечивают угнетение Т-цитотоксинов и активацию Т-хелперов, под воздействием которых активизируется созревание

В-клеток и, следовательно, увеличивается продукция антител в ответ на антигенную стимуляцию [4]. Низкие концентрации эстрогенов также участвуют в регуляции синтеза новых В-лимфоцитов [10]. Таким образом, эстрогены значительно улучшают иммунитет слизистых и, соответственно, обеспечивают защиту от инфекций [4, 5, 11]. При дефиците эстрогенов в период менопаузы нормальная иммунная реактивность нарушается [5, 13]. Влияние на иммунный ответ прогестерона и ацетилированных прогестагенов прегнанового типа осуществляется опосредованно путем активизации ряда рецепторов, в том числе, и глюкокортикоидных с оказанием глюкокортикоидоподобного иммуносупрессивного действия, включая ингибирование Т-клеточной активности, повышение опухолевой индукции и развития лимфоцитопении [4, 9]. Поэтому, именно в лютеиновую фазу цикла организм женщины становится более уязвимым. Прогестерон также влияет на воспалительную реакцию путем активации продукции моноцитами ИЛ-1, ФНО и угнетения синтеза

оксида азота [4]. В то время как эстрогены угнетают клеточный иммунитет, введение прогестерона при нормальном его метаболизме стимулирует реакцию переключения Th-1 на Th-2 [7].

За счет прогестерона осуществляются и другие иммунные функции. Так, макрофаги, играющие важную роль в местном иммунитете слизистых, особенно чувствительны к его эффектам [4]. Выявленные результаты можно трактовать как показатель неоднозначного воздействия прогестерона на иммунитет слизистых на фоне различного содержания эстрогенов. Применение прогестерона на фоне их достаточного содержания не повышает чувствительность к инфекциям, а на фоне низкого – наоборот, повышает риск инфицирования [4]. В период менопаузы отмечается не только значительное снижение уровней эстрогенов и прогестерона, но и повышение синтеза фолликулстимулирующего

гормона и тестостерона [3]. Помимо этого, в этот период проявляется действие и других связанных со старением факторов [3].

В свете вышеизложенного интересен отмеченный нами факт различий локализации внебольничной пневмонии (ВП) у женщин разных возрастов [1].

Таким образом, имеющиеся на сегодня достаточно неоднозначные результаты экспериментальных и клинических наблюдений подтверждают целесообразность дальнейших исследований по изучению воздействия половых стероидов на иммунный ответ и течение воспалительных заболеваний.

Цель исследования – сравнительное изучение течения ОРВИ и внебольничной пневмонии в связи с периодами менструального цикла (наличие цикла и его фаза).

Материалы и методы

Изучение течения ОРВИ в разные фазы менструального цикла проведено у 200 студенток ДВГМУ в возрасте 18-23 года. В 1-ю группу (n=95) мы включили пациенток в период фолликулярной фазы цикла. В связи с кратковременностью овуляторной фазы и малым числом наблюдений в этот период мы объединили данные у пациенток, находящихся в овуляторной и лютеиновой фазах цикла – 2-я группа (n=105). Был выполнен сравнительный анализ 30 типичных для ОРВИ и ее осложнений субъективных и объективных клинических проявлений заболевания. Симптомы и синдромы острых и обострения хронических патологических состояний регистрировали независимые эксперты – семейные врачи поликлиники ДВГМУ, не информированные о целях исследования в процессе своей обычной профессиональной деятельности.

Особенности локализации и течения внебольничной пневмонии (ВП) при сохраненной менструальной

функции и в периоде менопаузы сравнивали у 317 пациенток, проходивших лечение в пульмонологическом отделении 10 муниципальной больницы г. Хабаровска в 2010–2016 гг., а у 50 из них изучали связи параметров течения ВП с фазами менструального цикла. Возраст пациенток с сохраненным циклом находился в пределах 18-45 лет, возраст больных в периоде менопаузы составил 43-78 лет. Фазы цикла и течение заболевания в процессе курации больных оценивали врачи отделения, не посвященные в цели исследования.

Статистический анализ полученных данных выполняли традиционными методами. Различия абсолютных и относительных показателей и их связи в сравниваемых группах оценивали методами Манна – Уитни, парной корреляции по Спирмену, критерия знаков и углового преобразования Фишера. [2] Для оперативной обработки данных использовали ресурсы программ Microsoft Excel 7.0 и Biostat-2003.

Результаты и обсуждение

Во 2-ю фазу цикла, в целом, симптомы и синдромы, ассоциированные с ОРВИ, отмечались чаще, чем во 1-ю фазу (соответственно, 22 и 8 случаев) ($p < 0,01$ по критерию знаков).

Выявленные различия отдельных симптомов представлены в таблице.

Как следует из представленных в таблице данных во 2-ю фазу цикла достоверно чаще, чем в 1-ю фазу были отмечены следующие клинические признаки: общая слабость, кашель, заложенность носа. Утрата трудоспособности свыше 6 дней у пациенток во 2-ю фазу цикла также была отмечена чаще, чем в 1-ю фазу. Диагноз острого бронхита был установлен во 2-ю фазу цикла чаще, чем в первую (соответственно, в 24,8 и 14,7 % ($p < 0,04$)).

Не было найдено достоверных различий между группами в частоте появления и выраженности лихорадки, боли в горле, насморка, осиплости голоса, слезотечения, боли в глазах, светобоязни, боли в груди, одышки, озноба и потливости, снижения аппетита, мышечной и головной боли, рвоты, увеличения лимфатических узлов ($p > 0,05$). Частоты установления диагнозов осложняющих ОРВИ болезней: отита, синуси-

та, тонзиллита, пиелонефрита, бронхиальной астмы, пневмонии, кожного герпеса между сравниваемыми группами пациенток также достоверно не различались. Ни в одном случае не было отмечено статистически значимого превышения частоты возникновения какого-либо симптома или синдрома у пациенток в период 1 фазы цикла в сравнении со второй фазой. Таким образом, клиническое течение ОРВИ во 2-ю фазу менструального цикла в целом и по ряду симптомов, относящихся к респираторной системе, было более тяжелым, чем в 1-ю фазу.

Сравнительная оценка частот локализации ВП у женщин с сохраненным менструальным циклом и в период менопаузы показала, что эти параметры существенно различаются.

Если при сохраненном цикле частота правосторонней пневмонии (ПВП) составила только 41,5 % (n=159), то в период менопаузы она достигала 67,1 % (n=158) ($p < 0,0001$). Соответствующим образом, частота левосторонних пневмоний (ЛВП) была достоверно выше у пациенток с сохраненным менструальным циклом ($p < 0,0001$).

Таблица

Различия клинической симптоматики течения ОРВИ у молодых женщин в разные фазы менструального цикла

Признаки заболевания	1 фаза цикла (число больных/их относительное количество в %)	2 фаза цикла (число больных/их относительное количество в %)	Р
Общая слабость	21/22,1	35/33,3	<0,04 (по 1 стороннему критерию)
Заложенность носа	24/25,3	41/39,0	<0,04
Кашель	51/53,7	75/71,4	<0,01
Острый бронхит	14/14,7	26/24,8	<0,04 (по 1 стороннему критерию)
Нетрудоспособность более 6 дней	38/40,0	55/52,4	<0,04 (по 1 стороннему критерию)

Частоты 2-сторонних ВП в сравниваемых группах также различались. При сохраненном менструальном цикле пневмония данной локализации была отмечена в 11,9 %, а в период менопаузы только в 6,3 % ($p < 0,05$ по одностороннему критерию).

Мы отметили более частое развитие ВП у заболевших в 1 фазу цикла, в сравнении с заболевшими во 2-ю фазу (соответственно, 43,8 % и 25,0 % по отношению ко всем заболевшим ($p < 0,05$)).

Сопоставление частот локализаций ВП по органам в разные фазы менструального цикла не показало достоверных различий. При начале заболевания в 1-ю фазу цикла частота правых, левых и 2-сторонних ВП составила, соответственно, 42,9 %, 47,6 % и 9,5 %, в то время как у заболевших во 2-ю фазу цикла эти показатели составили, соответственно, 33,3 %, 58,4 % и 8,3 % (p везде $> 0,05$). В то же время, в период менопаузы указанные выше частоты правых и

левых локализаций ВП, существенно отличалась от таковых у женщин с сохраненным менструальным циклом независимо от его фазы ($p < 0,01$). Сравнивая частоту локализации односторонних ВП в разные фазы цикла по долям, мы нашли, что у заболевших во 2-ю фазу менструального цикла ни разу не была зарегистрирована нижнедолевая локализация справа, в то время как у заболевших в 1-ю фазу цикла и в период менопаузы было отмечено по 6 случаев такой локализации. Указанные различия были достоверными ($p < 0,01$). Других различий долевой локализации односторонней ВП не было установлено. Длительность госпитализации пациенток сравниваемых групп достоверно не различалась. Средний койко/день составил для пациенток, заболевших в 1 фазу цикла 10,6, во 2-ю – 10,1, в период менопаузы – 11,3 (p везде $> 0,05$).

Таким образом, менструальный цикл сам по себе и его фазы по отдельности проявили себя как факторы, модулирующие локализацию и течение острых респираторных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. Если ОРВИ протекали, в целом, с более выраженными клиническими проявлениями во 2-ю фазу менструального цикла, что можно объяснить вышеуказанным тормозящим влиянием прогестерона на иммунную систему, то в отношении ВП такой четкой связи мы не обнаружили. Вероятно, это связано с тем, что мы привязывали фазу цикла к первым проявлениям респираторной инфекции, а не конкретно к трудному для определения началу развития собственно пневмонии, которое могло существенно варьироваться по времени. Тем не менее, и частота, и локализация ВП по отдельным параметрам достоверно различались в разные фазы цикла. Но в еще большей степени различия были выражены при сравнении женщин с сохраненным и утраченным менструальным циклом.

Выводы

1. ОРВИ у молодых женщин протекает во вторую фазу менструального цикла в сравнении с первой с более выраженными клиническими проявлениями и более длительным снижением трудоспособности.

2. Частоты органной и долевой локализации ВП связаны с сохранением/несохранением менструального цикла и его фазами. Длительность течения ВП не зависела от определявшихся особенностей менструального цикла.

Литература

- Добрых В.А. Внебольничная пневмония (локализация, течение, симметрия). – Хабаровск: Изд-во ДВГМУ, 2016. – 185 с.
- Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. – СПб.: Фолиант, 2003. – 432 с.
- Репродуктивная эндокринология. В 2 томах, Т. 1 / Пер. с англ. под ред. С.К. Йена, Р.Б. Джаффе. – М.: Медицина, 1998. – 704 с.
- Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П. Эндокринная гинекология. Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины. – Киев: Заповгг, 2003. – 300 с.
- Brunelli R., Frasca D., Perrone G., et al. Hormone replacement therapy affects various immune cell subsets and natural cytotoxicity // Gynecol. Obstet. Invest. – 1996. – Vol. 88. – P. 128-131.
- Deborah J. Anderson. Immunologic aspects of menopause. Menopause. Biology and Pathology / Ed. by Rogers A. Lobo, Jennifer Kelsey, Robert Marcus. – 2000. – P. 353-356.
- Drackmann R. Review: Female sex hormones, autoimmune diseases and immune response // Gynecol. Endocrinol. – 2001. – Vol. 15 (6). – P. 69-76.
- Harris G.W. Neural control of the pituitary gland // Physiol. Rev. – 1968. – № 28. – P. 139.
- Keller W.D., Wiest W.G., Ashin F.B. Pseudocorpus luteum insufficiency. A local defect progesterone action on endometrial stroma // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1979. – № 48. – P. 127.
- Kincade P.W., Medina K.L., Payne K.J., et al. Estrogen regulates lymphopoiesis. The Menopause at the Millennium. – 2000. – P. 171-174.

11. Lemola-Virtanen R., Helemis H., Saine M. Hormone replacement therapy and some salivary antimicrobial factors in post and perimenopausal women // *Maturitas*. – 1997. – Vol. 50. – P. 145-51.

12. Shaeffer J.M., Liu J., Hsueh J.W. Presence of oxytocin and arginin-vasopressin in human ovary // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1984. – № 59. – P. 970.

13. White H.D., Crassi K.M., Givan A.L., et al. CD3+, CD8+, CTL-activity within the human female reproductive tract: influence of stage of the menstrual cycle and menopause // *J. Immunology*. – 1997. – Vol. 158. – P. 3017-3027.

Literature

1. Dobrykh V.A. Community-acquired pneumonia (localization, clinical course, symmetry). – Khabarovsk: FESMU Publishing House, 2016. – 185 p.

2. Zaitsev V.M., Lifyandsky V.G., Marinkin V.I. Applied medical statistics. – SPb.: Publishing House «FOLIANT», 2003. – 432 p.

3. Reproductive endocrinology. In 2 volumes, Vol. 1 / (Translated from English) Ed. by C.R. Yen, R.B. Jaffe. – M.: «Medicine», 1998. – 704 p.

4. Tatarchuk T.F., Sokolskii Y.P. Endocrine gynecology. Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, Academy of Medical Sciences of Ukraine. – Kiev: «Zapovgg», 2003. – 300 p.

5. Brunelli R., Frasca D., Perrone G., et al. Hormone replacement therapy affects various immune cell subsets and natural cytotoxicity // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 1996. – Vol. 88. – P. 128-31.

6. Deborah J. Anderson. Immunologic aspects of menopause. Menopause. Biology and Pathology / Ed. by Rogers A. Lobo, Jennifer Kelsey, Robert Marcus. – 2000. – P. 353-356.

7. Drackmann R. Review: Female sex hormones, autoimmune diseases and immune response // *Gynecol. Endocrinol.* – 2001. – Vol. 15 (6). – P. 69-76.

8. Harris G.W. Neural control of the pituitary gland // *Physiol. Rev.* – 1968, № 28, Vol. 139.

9. Keller D.W., Wiest W.G., Askin F.B. Pseudocorpus luteum insufficiency. A local defect progesterone action on endometrial stroma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – № 48, Vol. 127, 1979.

10. Kincade P.W., Medina K.L., Payne K.J., et al. Estrogen regulates lymphopoiesis // *The Menopause at the Millennium*. – 2000. – P. 171-174.

11. Lemola-Virtanen R., Helemis H., Saine M. Hormone replacement therapy and some salivary antimicrobial factors in post and perimenopausal women // *Maturitas*. – 1997. – Vol. 50. – P. 145-51.

12. Shaeffer J.M., Liu J., Hsueh J.W. Presence of oxytocin and arginin-vasopressin in human ovary // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1984, № 59, Vol. 970.

13. White H.D., Crassi K.M., Givan A.L., et al. CD3+, CD8+, CTL-activity within the human female reproductive tract: influence of stage of the menstrual cycle and menopause // *J. Immunology*. – 1997. – Vol. 158. – P. 3017-3027.

Координаты для связи с авторами: Добрых Вячеслав Анатольевич – зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом фтизиатрии ДВГМУ, тел. +7-914-203-36-90, e-mail: dobrykh.v@yandex.ru; Жолондзь Наталья Николаевна – доцент кафедры терапии ФПК и ППС с курсом функциональной и лучевой диагностики ДВГМУ, тел. +7-924-214-20-13, e-mail: tata231050@list.ru; Мамровская Татьяна Петровна – доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ДВГМУ, тел. +7-924-203-66-15, e-mail: tmamrovskaya@yandex.ru; Тен Татьяна Климентьевна – доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ДВГМУ, тел. +7-914-214-25-97, e-mail: tetakl2012@yandex.ru; Уварова Ирина Владимировна – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ДВГМУ, тел. 8-(4212)-32-83-46; Макаревич Андрей Михайлович – начальник пульмонологического отделения ФГКУ «301 ВКГ» МО РФ, тел. +7-914-181-68-88, e-mail: makar-kha@yandex.ru; Дьяченко Ольга Александровна – доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ДВГМУ, тел. +7-914-414-38-53, e-mail: medical89@mail.ru; Чепель Татьяна Владимировна – профессор кафедры социальной педиатрии ДВГМУ, тел. +7-962-225-87-02, e-mail: tvchepel@mail.ru; Онищенко Ирина Витальевна – зав. пульмонологическим отделением Городской клинической больницы № 10, тел. +7-924-303-23-77, e-mail: bolkunova@mail.ru; Бондаренко Оксана Александровна – врач пульмонологического отделения Городской клинической больницы № 10, тел. +7-924-206-92-82, e-mail: soxx35@mail.ru; Скрыпник Ирина Анатольевна – врач пульмонологического отделения Городской клинической больницы № 10, тел. +7-962-223-18-19, e-mail: Del23anton@yahoo.com; Цыкало Ольга Валерьевна – врач пульмонологического отделения Городской клинической больницы № 10, тел. +7-914-426-35-39, e-mail: olgaval87@mail.ru; Кононенко Тарас Васильевич – канд. мед. наук, главный врач НУЗ «Отделенческая больница на ст. Комсомольск ОАО «РЖД».

