

ОСОБЕННОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ

Н.В. Попова, И.А. Бондарь, Л.М. Куделя

*ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава»
(г. Новосибирск)*

Проводилось проспективное исследование, целью которого было сравнительное изучение особенностей клинического течения бронхиальной астмы (БА) и функций внешнего дыхания у больных БА в сочетании с первичным компенсированным гипотиреозом. Было проведено исследование «случай-контроль» у 40 больных, которые разделялись на две группы: 1-ю группу составили больные БА с гипотиреозом, 2-ю группу – больные с изолированной БА. В результате исследования были отмечены особенности течения БА при сочетанной патологии: увеличение частоты дневных и ночных приступов удушья, скудность мокроты, частое выявление атрофического эндобронхита, менее выраженные нарушения бронхиальной проходимости. Анализируя лечение, проводимое у больных исследуемых групп, было выявлено, что у больных с гипотиреозом контроль над течением БА был достигнут на фоне высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов и коротких курсов системных глюкокортикостероидов, не приводящих к формированию гормонозависимости. Все вышеперечисленные особенности свидетельствуют о влиянии гипотиреоза на клиническое течение БА.

Ключевые слова: первичный гипотиреоз, бронхиальная астма, функция внешнего дыхания, атрофический эндобронхит, глюкокортикостероиды

Попова Надежда Валерьевна – очный аспирант кафедры внутренних болезней лечебного факультета ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава», e-mail: nadezda@bk.ru

Бондарь Ирина Аркадьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава», контактный телефон (383) 346-05-76

Куделя Любовь Михайловна – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней лечебного факультета ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава», контактный телефон (383) 346-03-87

Введение. Бронхиальная астма (БА), являясь аутоиммунным заболеванием, может приводить к заболеваниям щитовидной железы (ЩЖ). У части больных БА эндо- и экзогенного характера при длительности заболевания более полутора лет, при наличии

наследственной предрасположенности к аллергии и развитию аутоиммунных изменений в патологический процесс вовлекается ЩЖ [1, 3]. По мере нарастания степени тяжести и длительности течения БА, уровня гипоксии, лечения ингаляционными препаратами и глюкокортикостероидами частота изменений тиреодной системы также возрастает [2]. В структуре заболеваний ЩЖ значительную долю составляют аутоиммунные тиреопатии: диффузный токсический зоб и аутоиммунный тиреоидит, являющийся основной причиной развития первичного гипотиреоза [4, 5].

БА – хроническое заболевание дыхательных путей, основным патогенетическим механизмом которого является гиперреактивность бронхов, обусловленная воспалением, а основным клиническим проявлением – приступ удушья вследствие бронхоспазма, гиперсекреции и отёка слизистой оболочки бронхов [1]. БА изучена достаточно разносторонне, но по сей день остаётся мало раскрытым вопрос о сочетании БА с заболеваниями ЩЖ. В некоторых литературных источниках отмечается атипичное, более тяжёлое течение БА на фоне диффузного токсического зоба, узлового зоба, гипотиреоза [3, 10]. Так, сдавление дыхательных путей увеличенной ЩЖ, особенно при загрудинной локализации, вызывает раздражение ветвей вагуса с последующим бронхоспазмом, приводящим к механико-рефлекторному нарушению дыхания. У больных с большим зобом и БА отмечаются тяжёлые приступы удушья [3]. При декомпенсированном гипотиреозе было выявлено снижение жизненной ёмкости лёгких, нарушение центральной регуляции дыхания за счёт снижения потребности организма в кислороде и изменения уровня нейротрансмиттеров, таких как серотонин [6], гистамин [11] в участках мозга, вовлеченных в контроль дыхания. Влияние гипотиреоза с тяжёлыми клиническими проявлениями на функцию внешнего дыхания (ФВД) определяется сочетанием нарушения проходимости верхних дыхательных путей со снижением проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны. При гипофункции ЩЖ были обнаружены отложения в соединительной ткани бронхов муцина и гликозаминогликанов, обладающих гидрофильными свойствами [2], была отмечена мышечная дискоординация, центральные регуляторные нарушения дыхания, альвеолярная гиповентиляция, гипоксия и гиперкапния [3].

Таким образом, имеющиеся данные позволяют отметить влияние гипотиреоза на течение БА. Однако остаются неизученными клинические особенности БА, изменения ФВД, особенности лечения БА у больных с гипотиреозом.

Целью нашего исследования было сравнительное изучение особенностей клинического течения БА и ФВД у больных БА в сочетании с первичным гипотиреозом в стадии компенсации по сравнению с больными БА без заболеваний ЩЖ.

Методы и материалы. Проводилось проспективное исследование «случай-контроль» у 40 больных БА, которые были разделены на две группы: 1-ю группу составили больные БА с гипотиреозом, 2-ю группу – больные с изолированной БА. В 1-ю группу входили 20 женщин с БА в возрасте от 39-ти до 71-го года, средний возраст 57 ± 16 лет. У больных этой группы был диагностирован первичный гипотиреоз в стадии компенсации, уровень тиреотропного гормона был в пределах 0,4–4,0 мЕД/мл; объём ЩЖ не превышал 2–6 см³ при норме до 18 см³. У всех больных 1-й группы был поставлен диагноз эндогенной неконтролируемой БА, из них у 10-ти больных имелся смешанный (экзо- и эндогенный) вариант БА. У 10-ти пациентов БА была средней степени тяжести, у остальных 10-ти больных – тяжёлое течение. Во 2-ю группу (группу сравнения) входили 20 больных с изолированной БА в возрасте от 41-го года до 75-ти лет, средний возраст 54 ± 8 лет, из них 3 мужчины и 17 женщин. У всех больных этой группы также был поставлен диагноз эндогенной неконтролируемой БА, из них у 5 больных имелся

смешанный вариант БА. Все пациенты находились на лечении в пульмонологическом отделении ГБУЗ ГНОКБ. В исследование не включались пациенты с другими сопутствующими заболеваниями, а также пациенты, имевшие стаж курения на момент исследования или в предшествующий период жизни ≥ 10 пачка/лет.

Все больные получали базисную терапию БА, в которую входили ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), бронхолитики пролонгированного и короткого действия, муколитические препараты; при необходимости включалась терапия системными глюкокортикостероидами (СГКС). В 1-й группе пациенты принимали тиреотропные препараты (L-тироксин) по показаниям и в необходимой больному дозировке, среднесуточная доза составила 81,25 мг.

Клиническую картину оценивали по изменению суммарного значения субъективных критериев, для чего была разработана балльная шкала оценки клинических показателей (табл. 1). Оценивалась выраженность одышки, наличие дневных и ночных приступов удушья; наличие кашля, мокроты и её характер, а также охриплость голоса. Функциональное исследование внешнего дыхания было выполнено на установке Masterlab фирмы «Erich Jaeger» (Германия). В исследовании оценивали жизненную ёмкость лёгких (IVC), объём форсированного выдоха за 1-ю секунду (FEV1) и тест Тиффно (FEV1/IVC). Для оценки обратимости бронхообструкции всем больным проводилась проба с бронхолитическим препаратом (беротеком). Для определения интенсивности воспалительных изменений бронхов всем больным было выполнено бронхологическое исследование фибробронхоскопом фирмы «Olympus».

Таблица 1

Балльная шкала оценки некоторых клинических признаков бронхиальной астмы

Признак	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Одышка	Нет одышки	При значительной физической нагрузке	При обычной физической нагрузке	Одышка в покое
Наличие кашля	Нет кашля	Редкий кашель	Приступообразный	Постоянный
Наличие мокроты	Нет мокроты	Скудное количество (до 50 мл/сутки)	Умеренное количество (50–100 мл/сутки)	Обильное количество (более 100 мл/сутки)
Характер мокроты	Нет мокроты	Слизистый характер	Слизисто-гнойный характер	Гнойный характер
Дневные приступы удушья	Нет приступов	1–3 приступа	4–6 приступов	Более 6 приступов
Ночные приступы удушья	Нет приступов	1 приступ	2 приступа	Более 2 приступов
Охриплость голоса	Нет охриплости	Периодическая охриплость	Постоянная охриплость	Полная потеря голоса

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Microsoft Excel, BIOSTAT. Для определения достоверности различий вычисляли t – критерий Стьюдента, при парных измерениях использовали разностный метод и критерий хи-квадрат (χ^2). В таблицах указаны M – выборочное среднее, m – ошибка среднего, n – объём выборки. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным или менее 0,05.

Результаты и обсуждения. Сравнимые группы больных статистически значимо не различались по возрасту и продолжительности заболевания. При сборе анамнеза было обнаружено, что во 2-й группе с изолированной астмой у 10-ти человек (в 50 % случаев) наблюдались частые обострения БА (2–3 раза в год), тогда как в 1-й группе при сочетанной патологии частые обострения БА были только у 4 пациентов (в 20 % случаев, $\chi^2 = 1,15$, $p = 0,282$). У больных без гипотиреоза были отмечены более частые респираторные инфекции (у 14-ти пациентов, что составило 70 % случаев) по сравнению с пациентами с гипотиреозом и БА были только у 3 больных, в 15 % случаев, $\chi^2 = 3,931$, $p = 0,047$. На момент обследования частота и выраженность дневных и ночных приступов удушья, а также количество использования β_2 -агонистов короткого действия были достоверно выше в 1-й группе (табл. 2). Больные этой группы имели постоянный малопродуктивный кашель со слизисто-гнойным характером мокроты (количество мокроты до 50 мл/сутки). Напротив, у больных БА без гипотиреоза был продуктивный кашель с мокротой преимущественно слизистого характера (количество мокроты более 100 мл/сутки). В 1-й группе у 15-ти больных (в 75 % случаев) имела слабость ($\chi^2 = 0,011$, $p = 0,917$), у 14-ти больных (в 70 % случаев) отмечался тремор рук и тела ($\chi^2 = 9$, $p = 0,003$) и у 10-ти больных (в 50 % случаев) наблюдалась резко выраженная потливость ($\chi^2 = 6,38$, $p = 0,012$). У больных 2-й группы не было отмечено тремора рук и тела, резко выраженной потливости, слабость же наблюдалась у 16-ти пациентов (в 80 % случаев). В 1-й группе у большинства больных была постоянная охриплость голоса, в то время как в группе пациентов с изолированной БА охриплость голоса появлялась во время интенсивного лечения ИГКС через небулайзер. Таким образом, наличие более частой охриплости голоса у больных БА с сочетанной патологией можно объяснить не только использованием ИГКС, но и изменениями голосовых связок, обусловленное гипотиреозом.

Таблица 2

Основные клинические симптомы бронхиальной астмы

Показатель	1-я группа (n = 20)	2-я группа (n = 20)
Одышка	$2,0 \pm 0,13$	$2,13 \pm 0,14$
Кашель	$1,95 \pm 0,19$	$1,5 \pm 0,220$
Наличие мокроты	$1,47 \pm 0,21$	$1,73 \pm 0,18$
Характер мокроты	$2,26 \pm 0,23^*$	$1,41 \pm 0,14^*$
Дневные приступы удушья	$2,0 \pm 0,22^*$	$0,91 \pm 0,45^*$
Ночные приступы удушья	$2,25 \pm 0,21^*$	$0,89 \pm 0,56^*$
Охриплость голоса	$1,93 \pm 0,21$	$1,5 \pm 0,16$
Использование β_2 -агонистов короткого действия	$4,0 \pm 0,56$ раз/сутки*	$2,0 \pm 0,18$ раз/сутки*

*—различия между группами, $p < 0,05$ по методу Стьюдента

Исследование ФВД показало, что у больных 1-й группы нарушения функциональной способности лёгких были выражены в меньшей степени, чем у больных 2-й группы. Так у 9 больных (в 45 % случаев) 1-й группы было отмечено нарушение ФВД по обструктивному типу, в остальных случаях нарушений ФВД не было. В группе без сочетанной патологии обструктивные нарушения наблюдались значительно чаще (у 16-ти пациентов, что составило 80 % случаев), ($\chi^2 = 0,719$, $p = 0,396$). При этом средние показатели FEV1, IVC и теста Тиффно были выше у больных 1-й группы, по сравнению со

2-й группой (табл. 3). Положительной проба с бронхолитическим препаратом с приростом показателей ФВД более 15 % была отмечена у 4-х больных (45 % случаев) в 1-й группе и у 10-ти больных (80 % случаев) во 2-й группе ($\chi^2 = 1,15$, $p = 0,282$). Следовательно, по результатам исследования ФВД больных обеих групп были выявлены более выраженные obstructивные нарушения у пациентов БА без сочетанной патологии ЩЖ.

Таблица 3

Показатели функции внешнего дыхания

Показатель	1-я группа (n = 20)	2-я группа (n = 20)
FEV1, %	61,79 ± 5,82*	53,45 ± 5,22
FEV1/VC, %	66,26 ± 5,66	71,65 ± 2,87
VC, %	78,89 ± 4,98	69,89 ± 5,61

* – различия между группами, $p < 0,05$ по методу Стьюдента, FEV1 – форсированный выдох в первую секунду, FEV1/VC – тест Тиффно, VC – жизненная емкость легких

Анализ результатов фибробронхоскопии показал, что у 15-ти больных (в 75 % случаев) с гипотиреозом и БА имелся диффузный деформирующий атрофический эндобронхит, у остальных 5-ти больных этой группы (25 % случаев) был диагностирован 2-сторонний диффузный катаральный умеренно выраженный эндобронхит. Тогда как при наличии только БА во 2-й группе атрофический эндобронхит был лишь у 3-х больных в 15 % случаев ($\chi^2 = 4,45$, $p = 0,035$), а у остальных 17-ти пациентов, в 85 % случаев был выявлен катаральный эндобронхит ($\chi^2 = 3,32$, $p = 0,068$).

В лечении исследуемых больных в периоды обострения и ремиссии БА были отмечены особенности и различия при использовании СГКС. Так, в 1-й группе СГКС использовались у 12-ти больных (в 60 % случаев), а во 2-й группе у 7-ми больных (в 35 % случаев, $\chi^2 = 0,447$, $p = 0,504$). Однако в группе больных БА с гипотиреозом у 10-ти пациентов были короткие курсы (10–14 дней) лечения (в 50 % случаев), а у 2-х больных (в 10 % случаев) постоянная гормонотерапия с суточной дозой преднизолона 15–20 мг. Во 2-й группе короткие курсы лечения СГКС наблюдались лишь у 1-го человека (в 5 % случаев, $\chi^2 = 4,392$, $p = 0,03$), а постоянный приём СГКС был у 6-ти больных (в 20 % случаев, $\chi^2 = 0,822$, $p = 0,364$) с суточной дозой преднизолона 15–20 мг у 5-ти больных и 30 мг у 1-го больного. Следовательно, при сочетанной патологии реже назначался постоянный приём СГКС. При анализе лечения ИГКС было выявлено, что в период обострения у всех больных 1-й и 2-й групп контроль над течением БА был достигнут при высоких дозах беклометазона (более 1000 мкг/сутки), а в период ремиссии – при средних дозах (500–1000 мкг/сутки).

Заключение. Клинические проявления БА на фоне гипотиреоза более выражены, о чём свидетельствует достоверное увеличение частоты и выраженности приступов удушья в дневные, а особенно в ночные часы у таких больных. У пациентов с сочетанной патологией часто диагностируется атрофический эндобронхит; в связи, с чем у больных с гипотиреозом возникает сухой кашель или же кашель со скудно отделяемой мокротой. При этом отметим незначительные изменения ФВД. При анализе лечения, проводимого у больных исследуемых групп, было выявлено, что у больных БА в сочетании с гипотиреозом контроль над течением БА был достигнут на фоне высоких доз ИГКС и коротких курсов СГКС, не приводящих к формированию гормонозависимости. Все вышеперечисленные особенности свидетельствуют о влиянии гипотиреоза на клиническое течение БА.

Список литературы

1. Денисова И. Н. Клинические рекомендации / И. Н. Денисова. Ю. Л. Шевченко. – М. : ГЕОТАР-МЕД, 2005. – С. 390, 309–325.
2. Меньшикова Н. В. Морфофункциональное состояние сегментарных бронхов и щитовидной железы у больных бронхиальной астмой : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. В. Меньшикова. – Владивосток, 1997. – С. 20.
3. Коровина О. В. Бронхообструктивный синдром как «маска» гипотиреоза / О. В. Коровина, Э. И. Гаспарян, Г. М. Ласкин // Тез. докл. 6 нац. конгресса по болезням органов дыхания. – 1996. – Вып. 3, № 2144. – С. 78.
4. Фадеев В. В. Гипотиреоз : руководство для врачей / В. В. Фадеев, Г. А. Мельниченко. – М., 2005.
5. Carle A. Thyroid peroxidase and thyroglobulin auto_ antibodies in patients with newly diagnosed overt hypothyroidism / A. Carle [et al.] // Autoimmunity. – 2006. – Vol. 39. – P. 497–503.
6. Henley W. N. Bulbospinal serotonergic activity during changes in thyroid state / W. N. Henley [et al.] // Can. J. Pharmacol. – 2004. – N 76. – P. 1120–1131.
7. Hidaka Y. Recurrence of thyrotoxicosis after attack of allergic rhinitis in patients with Graves' disease / Y. Hidaka [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1993. – N 77. – P. 1667–1670.
8. Hidaka Y. Increased Serum Concentration of Eosinophil-Derived Neurotoxin in Patients With Graves' Disease / Y. Hidaka [et al.] // Thyroid. – 2007. – Vol. 2, N 13. – P. 129–132.
9. Sato A. A possible role of immunoglobulin E in patients with hyperthyroid Graves' disease / A. Sato [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1999. – Vol. 84, N 10. – P. 3602–3605.
10. Siafakas N. M. Respiratory muscle strengthen hypothyroidism / N. M. Siafakas [et al.] // Chest. – 1992. – N 102. – P. 189–194.
11. Upadhyaya L. Effect of L-thyroxine and carbimazole on blood levels of biogenic amines in rat / L. Upadhyaya [et al.] // Exp. Clin. Endocrinol. – 1993. – Vol. 5, N 101. – P. 307–10.

BRONCHIAL ASTHMA FEATURES IN INITIAL HYPOTHYROIDISM PATIENTS

N.V. Popova, I.A. Bondar', L.M. Kudelia

SEE HPE «Novosibirsk State Medical University Rushealth» (c. Novosibirsk)

The aim of conducted prospective research was to compare the bronchial asthma clinical course (BA) and BA patients out respiration functions with initial compensative hypothyroidism. 40 patients with «case-control» were divided into 2 groups: BA hypothyroidism patients and isolated BA patients. They showed BA course characteristics in combination of: day and night suffocation rise, poor sputum, frequent atrophic endobronchitis, bronchial permeability disturbance. High dosage of glucocorticosteroids inhalation and short courses of systemic

glucocorticosteroids controlled the patients` state, not resulting in hormone dependency. All that proves hypothyroidism influence on BA clinical course.

Keywords: primary hypothyroidism, bronchial asthma, out respiration function, atrophic endobronchitis, glucocorticosteroids

About authors:

Popova Nadezhda Valerjevna – full-time post-graduate of inner diseases medical department, SEE HPE «Novosibirsk State Medical University Rushealth», e-mail: nadezda@bk.ru

Bondar` Irina Arkadjevna - doctor of medical sciences, professor, head of endocrinology department, SEE HPE «Novosibirsk State Medical University Rushealth», office telephone: (383) 346-05-76

Kudelia Lyubov Mikhailovna - doctor of medical sciences, professor of inner diseases medical department, SEE HPE «Novosibirsk State Medical University Rushealth», contact telephone: (383) 346-03-87

List of the Literature:

1. Denisova I.N. Clinical recommendations / I.N. Denisova, Y.L. Shevchenko. - M.: GEOTAR-MED, 2005. – P. 390, 309-325.
2. Men'shykova N.V. Morphofunctional state of segment bronchial tubes and thyroid gland in bronchial asthma patients: authoref. dis. med. sciences cand. / N.V. Men'shykova. – Vladivostok, 1997. – P. 20.
3. Korovina O.V. Bronchobstructive syndrome as hypothyroidism mask / O.V. Korovina, E.I Gasparian, G.M. Laskin // Thes. rep. 6 nat. congress on respiratory tract diseases. – 1996. – Iss. 3, № 2144. – P. 78.
4. Fadeev V.V. Hypothyroidism: doctors` manual / V.V. Fadeev, G.A. Melnichenko. - M., 2005.
5. Carle A. Thyroid peroxidase and thyroglobulin auto_antibodies in patients with newly diagnosed overt hypothyroidism / A. Carle [et al.] // Autoimmunity. – 2006. – Vol. 39. – P. 497–503.
6. Henley W. N. Bulbospinal serotonergic activity during changes in thyroid state / W. N. Henley [et al.] // Can. J. Pharmacol. – 2004. – N 76. – P. 1120–1131.
7. Hidaka Y. Recurrence of thyrotoxicosis after attack of allergic rhinitis in patients with Graves` disease / Y. Hidaka [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1993. – N 77. – P. 1667–1670.
8. Hidaka Y. Increased Serum Concentration of Eosinophil-Derived Neurotoxin in Patients With Graves` Disease / Y. Hidaka [et al.] // Thyroid. – 2007. – Vol. 2, N 13. – P. 129–132.
9. Sato A. A possible role of immunoglobulin E in patients with hyperthyroid Graves` disease / A. Sato [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1999. – Vol. 84, N 10. – P. 3602–3605.
10. Siafakas N. M. Respiratory muscle strengthen hypothyroidism / N. M. Siafakas [et al.] // Chest. – 1992. – N 102. – P. 189–194.
11. Upadhyaya L. Effect of L-thyroxine and carbimazole on blood levels of biogenic amines in rat / L. Upadhyaya [et al.] // Exp. Clin. Endocrinol. – 1993. – Vol. 5, N 101. – P. 307–10.