

УДК 616.211-002.253

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ОСОБЕННОСТЕЙ ГОРМОНАЛЬНЫХ РИНИТОВ**С. М. Жумамбаева****АО «Медицинский университет Астана», г. Астана**

На увеличение частоты респираторных аллергозов у населения Казахстана, по мнению отечественных исследователей, влияют географические условия большей части нашей страны, в частности, резко континентальный климат с жарким, сухим летом и долгой холодной зимой, частые сильные ветра, а также большая пылецевая нагрузка, включающая до 6 видов высокоаллергенной полыни, несколько видов конопли и огромное количество разновидностей злаковых трав. Большую роль играют также экологические условия. [1] Центральное расположение Казахстана также способствует усугублению йодного дефицита и обуславливает высокую частоту эндокринной патологии щитовидной железы и других, связанных с ней важных органов эндокринной системы [2]. В то же время, целенаправленные исследования по изучению аллергологической патологии у больных с сопутствующими эндокринными заболеваниями фрагментарны и разноречивы. [3-4]

Как показывают современные литературные источники, в последние годы в аллергологии появилось понятие о «перименструальной астме» (Skobeloff E.M., Spivey W.H., Silverman R., 2006). Данная нозология изучена в основном у женщин [5,6]. Сведений о ее течении в подростковом возрасте нет, но вместе с тем появилась категория девочек пубертатного возраста, у которых симптомы обострения усиливаются в период, связанный с менструацией. В связи с этим возникает вопрос о поисках новых путей решения данной проблемы у девочек- подростков. Противоречивые и весьма скудные данные различных исследований о влиянии гормональной активности женских половых гормонов, в частности, эстрогена, на изменения в слизистой оболочке дыхательных путей диктуют необходимость более детального и прицельного изучения данных вопросов.

Беременность, течение менструального цикла, прием экзогенного эстрогена (оральные контрацептивы), пубертатный период и иногда гипотиреоз могут приводить также и к риниту, поскольку существует концепция единой системы дыхательных путей [7]. Проявления ринита характеризуются обычно заложенностью носа, насморком, чиханием, слизистым отделяемым. У таких пациентов очень часто наблюдается циклическая модель клинической симптоматики. В связи с этим, проблема гормонально - обусловленных ринитов, несомненно, является одним из актуальных и малоизученных направлений.

Как известно, эстрогены в женском организме оказывают значительное влияние на многие органы и системы. Неравновесие в содержании в крови эстрогенов может влиять на автономную нервную систему, увеличивая центральную парасимпатическую активность, повышение содержания в крови ацетилхолинтрансферазы и ацетилхолина, повышением угнетения симпатических нейронов альфа-2-рецепторов, отмеченным при беременности. Полагается, что эстроген увеличивает содержание гиалуроновой кислоты в слизистой оболочке носа [8]. Данные эффекты на слизистую верхних дыхательных путей наиболее ярко проявляется во время становления менструального цикла в пубертатный период, а также во время беременности. Было установлено, что назальная симптоматика в виде заложенности носа, обильного слизистого отделяемого, а у некоторых

пациентов еще и чихания и зуда в носу, усиливается при повышении уровня эстрогена в сыворотке, происходящее в овуляторную фазу менструального цикла. [4,8,9] Увеличивающиеся концентрации женских гормонов, как, например, при беременности, провоцируют положительную регуляцию рецепторов эстрогена и прогестерона в слизистой оболочке носовой полости [10].

Как известно из литературных данных, существует явная взаимосвязь между эндокринной и иммунной системами. Секреция гормонов зависит от иммунологических факторов, а эффект иммуномодуляции, в свою очередь, обусловлен изменениями в гормональном статусе [11-13].

Установлено, что дисменорея и другие цикл - зависимые заболевания иногда могут возникать в случаях аллергических реакций. Предполагается, что иммунная система становится более чувствительной к аллергической реактивности. Однако, до сих пор неизвестно, могут ли физиологические гормональные изменения в течение менструального цикла индуцировать изменения в аллергической чувствительности и, как следствие, клинические проявления. У беременных женщин, страдающих аллергическим ринитом, исследованы электронно-микроскопические и гистохимические изменения слизистой носовой полости, обусловленные женскими половыми гормонами [14].

У женщин-астматиков пре- и перименструальная астма наблюдается в около 40% случаев [15]. По данным Rondon et al. (2009), совокупная доля заболеваемости беременных гормональным ринитом составляет 22%, и 69% у курящих, а также авторами была показана аллергенная сенсibilизация у лиц с диагностированным неаллергическим ринитом. Пациенты с неаллергическим ринитом испытывали ухудшение заболевания (52%), увеличение прогрессирования и тяжести (9- 12%), и новые сопутствующие заболевания астмой или конъюнктивитом [16].

Как сообщают клинические испытания, физиологические динамические изменения в концентрации половых гормонов в течение менструального цикла у женщин и девушек-подростков, а также при любом дисбалансе, являются важным и независимым фактором, усиливающим бронхальную астму. Усугубление астмы значительно чаще происходит в течение перименструального периода. С момента опубликования первого сообщения в 1938 году, до сих пор точно не выяснена основная причина перименструальной астмы и предполагается, что обострение заболевания обусловлено гормонально-индуцированными изменениями функции гладкой мускулатуры и бета-2-адренорецепторов [17-19]. К сожалению, только одно сообщение доступно по фармакологическому лечению эпизодов перименструальной астмы [20]. В проведенном в 2004 году Siroux V et al. исследовании случай-контроль, была выявлена эозинофилия у лиц с перименструальным обострением астмы при анализе данных 100 взрослых женщин и 450 детей, обследованных в клинических центрах (P = 0.01) [21].

Из литературных данных видно, что у некоторых женщин, получающих заместительную гормональную терапию, включающую эстроген, прием оральных противозачаточных средств может обуславливать носовые

симптомы. Авторами в ходе исследования были получены данные об отсутствии какого-либо эффекта и влияния от приема оральных контрацептивных средств на течение аллергического ринита и их прием не должен полагаться причиной его симптомов [22-24]. Установлено, что прием оральных контрацептивов при нарушениях менструального цикла может ухудшать течение бронхиальной астмы [19]. Более того, было обнаружено что независимо от возраста и привычек курения, прием оральных контрацептивов увеличивал уровень IgE, указывая на прямую связь между уровнем гормонов и аллергическими реакциями. Повторно публикуются данные, что эпизоды около смертельной астмы связаны с менструацией [25]. Эти данные дополнительно подтверждены в 2004 году результатами мультицентровых исследований [26]. По данным Haggerty CL et al. заместительная терапия оральными контрацептивами ассоциирована с улучшением легочной функции и снижением частоты обострений астмы [27]. Интересно, что астма и поллиноз также были ассоциированы с нерегулярными менструациями, обусловленными приемом препаратов [17]. Также имеются сообщения о том, что бронхиальная астма повышает риск нерегулярных менструальных циклов, но уменьшает частоту альгоменореи среди девочек – подростков [28].

В настоящее время наиболее часто высказывается мнение о том, что во время беременности у женщин, находящихся на достаточно адекватной противовоспалительной терапии, примерно в одной трети случаев отмечается ухудшение течения заболевания, в одной трети отмечается улучшение и в последней трети случаев астма не изменяется. В диссертационном исследовании Н.А. Рутенко (2000 год) было установлено, что в Центральном Казахстане и в г. Астана, течение бронхиальной астмы и состояние функции внешнего дыхания у беременных достоверно зависит от тяжести заболевания и сроков беременности. Автор установила, что у женщин с бронхиальной астмой легкой степени ухудшение клинического течения наблюдалось в 40,8% случаев, при средней степени тяжести - в 72% случаев и в 100% случаев - у беременных с астмой тяжелой степени. Нарушение функции внешнего дыхания в виде снижения показателей скоростного потока выявлено у 13,2% обследованных. Эти изменения были особенно выражены во втором триместре, при сроке беременности от 16 до 20 недель [29].

Исследователи, изучавшие содержание прогестерона, кортизола и эстрогенов у небеременных женщин, больных бронхиальной астмой, установили, что при ее неблагоприятном течении содержание прогестерона и кортизола, как правило, снижается, а эстрогенов - нарастает. По мнению В.С.Архипова, А.Н.Цой, эти гормональные особенности могут сохраняться также и у беременных женщин с бронхиальной астмой, являясь причиной отрицательного влияния на бронхиальную проходимость [30].

Другим интересным вопросом, судя по разноречивости данных в литературе, является вопрос о сроке беременности, в котором наступает обострение у больных бронхиальной астмой. Большинство авторов указывает на то, что гормональные риниты у беременных женщин, страдающих астмой, развиваются в первом триместре, ухудшаются во втором, и остаются стабильными в третьем [31].

Однако, некоторые факты не поддерживают конечной и точной связи между гормональным состоянием и аллергией в целом. Изучение вопроса о взаимосвязи

между реактивностью носовой слизистой и изменениями в содержании женских половых гормонов обсуждается и дискутируется уже длительное время, однако точных доказательств подтверждающих или опровергающих эту связь нет. Более того, нет доступных клинических данных о влиянии физиологической гормональной неустойчивости и носовой реактивности у здоровых волонтеров. Немаловажным и интересным остается вопрос, является ли медиация сосудистых и неврогенных регулирующих механизмов в слизистой оболочке носовой полости результатом прямого эффекта эстрогена и прогестерона на слизистую носа посредством носовых стероид - гормональных рецепторов, обусловлен ли эффект самими гормонами, нарушенным балансом эстрогена и прогестерона, связан с уровнем стероидных гормонов, или же это обратная ответная реакция гипофиза.

Так, исследования, специализированные на носовой симптоматике в течение менструального цикла не нашли доказательств существования стероид - гормональных рецепторов в слизистой оболочке носа. Исследование носовой функции с целью изучения изменений назальной симптоматики в течение менструального цикла учеными было оценено путем определения носовой экспираторной пиковой скорости выдоха у 26 женщин в течение 2 месяцев. У других 8 женщин носовая отечность была измерена акустической ринометрией, а симптомы заложенности регистрировались в течение периодов, когда в плазме крови содержались различные уровни эстрогена и прогестерона. Наконец, была сделана биопсия слизистой оболочки носа для определения рецепторов эстрогена и прогестерона. Данное исследование не смогло верифицировать эффекты женских половых гормонов на слизистую носа [32]. В то же время, существование прогестерон- и эстроген чувствительных рецепторов в слизистой оболочке носа действительно доказано. [10,33,34]. Например, Krötsch & Riederer смогли локализовать прогестероновые рецепторы в ядре клеток субэпителиальной области и соединительной ткани серозно-слизистых желез, и дальнейшие эстрогеновые рецепторы в цитоплазме клеток серозных желез, иногда нервных узлов. Они заключили, что симптомы могут быть обусловлены изменением концентрации трансмисмиттеров и рецепторов. [35]

Однако, до сих пор неизвестно, существует ли гормональная модификация носовой реактивности лиц, страдающих аллергическим ринитом. Результаты исследования Stübner et al показали взаимосвязь гормональной ситуации и носовой аллергической реактивности. Прием оральных контрацептивов привел к усилению неврогенных симптомов приблизительно в конце приема препаратов, результат чего мог быть обусловлен защитным эффектом эндогенного прогестерона, в отличие от эффекта назначаемых оральных контрацептивов. Данная работа показывает явную взаимосвязь гормональной неустойчивости и носовой аллергической реактивности у женщин: в опытной группе пик прогестерона приводил к увеличению сосудистых носовых симптомов [36].

Таким образом, недостаток разработанных методов лечения, способствующих достижению адекватного контроля аллергического ринита при его сочетании с эндокринной патологией, требует проведения дальнейших исследований в указанном направлении.

Литература:

1. Розенсон Р.И. Особенности иммунопатогенеза респираторных аллергозов у населения, проживающего в регионе выпадения локальных радиоактивных осадков.- Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук.- Санкт-Петербург, 1997.- 41 с.
2. Есетова Г.У., Кыжыров Ж.Н., Балмагамбетов Б.Р., 2007; Акатова А.А., 2007
3. Уразова С.Н. Особенности бронхиальной астмы у детей с эндокринопатиями Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук - Астана 2010,
4. Аманбаева А.Н. Особенности ведения беременности и исходы родов при бронхиальной астме Автореф. дисс. ... канд. мед. наук - Астана 2010
5. Farha S., Asosingh K., Laskowski D., Hammel J., Dweik R.A., Wiedemann H.P., and Serpil C. Erzurum Effects of the Menstrual Cycle on Lung Function Variables in Women with Asthma // *Am J Respir Crit Care Med* 2009, Vol 180. pp 304–310
6. Murphy V.E., Gibson P.G., Talbot P.I., Kessell C.G. Maternal asthma is associated with reduced female fetal growth // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, Volume 168, Number 11, December 2003, 1317-1323
7. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen) // *Allergy* 2008; 63(suppl 86):8-160.ARIA
8. Philpott Cm, El-Alami M, Murty Ge. The effect of the steroid sex hormones on the nasal airway during the normal menstrual cycle // *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2004 Apr; 29(2):138-42.
9. Ellegård Ek, Karlsson Ng, Ellegård Lh. Rhinitis in the menstrual cycle, Pregnancy, And Some Endocrine Disorders // *Clin Allergy Immunol.* 2007;19:305-21.
10. Bisschop P. Sex steroid receptors in the female turbinate tissues: an immunohistochemical study // 3rd Congress of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS), 9–14 June, 1996, Budapest, Hungary; Abstract book, Abstract no. 24, p. 10
11. Piccinni MP, Giudizi MG, Biagiotti R, et al. Progesterone favors the development of human T helper cells producing Th2-type cytokines and promotes both IL-4 production and membrane CD30 expression in established Th1 cell clones // *J Immunol* 1995;155:128 133
12. Kincade PW, Medina KL, Smithson G. Sex hormones as negative regulators of lymphopoiesis // *Immunol Rev* 1994;137:119 134
13. Wang Y, Campbell HD, Young IG. Sex hormones and dexamethasone modulate interleukin-5 gene expression in T-lymphocytes // *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993;44:203 210
14. Topozada H, Michaels L, Topozada M, El-Ghazzawi I, Talaat M, Elwany S. The human respiratory nasal mucosa in pregnancy. An electron microscopic and histochemical study // *J Laryngol Otol* 1982;96:613 626
15. Vrieze A, Postma DS, Kerstjens HA. Perimenstrual asthma: a syndrome without known cause or cure // *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:271–282.
16. Rondon et al. Non-Allergic Rhinitis – 2009
17. Svanes C, Real G, Gislason T et al. Association of asthma and hay fever with irregular menstruation // *Thorax* 2005; 60:445-450.
18. Haggerty CL, Ness RB, Kelsey S, Waterer GW. The Impact of estrogen and progesterone on asthma // *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90:284-287.
19. Salam MT, Wenten M, Gilliland FD. Endogenous and exogenous sex steroid hormones and asthma and wheeze in young women // *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:1001-1007.
20. Dean NL. Perimenstrual asthma exacerbations and positioning of leukotriene-modifying agents in asthma management guidelines // *Chest* 2001;120:2116–2117.
21. Siroux V, Curt F, Oryszczyn MP, Maccario J, Kauffmann F. Role of gender and hormone-related events on IgE, atopy, and eosinophils in the Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy // *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:491–498.
22. Gerritsen J. Airway responsiveness in teenagers is becoming sexier // *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:321–322.
23. Wolstenholme CR, Philpott CM, Oloto EJ, Murty GE. Does the use of the combined oral contraceptive pill cause changes in the nasal physiology in young women? // *Am J Rhinol.* 2006 Mar-Apr;20(2):238-40.
24. Wild Dc, Philpott Cm, Wolstenholme CR, Murty Ge. Does hormone replacement therapy in post-menopausal women have any effect upon nasal physiology? // *J Laryngol Otol.* 2008 Jul;122(7):707-10.
25. Skobeloff EM, Spivey WH, Silverman R, Eskin BA, Harchelroad F, Alessi TV. The effect of the menstrual cycle on asthma presentations in the emergency department // *Arch Intern Med* 1996;156:1837–1840.
26. Martinez-Moragon E, Plaza V, Serrano J, Picado C, Galdiz JB, Lopez-Vina A, et al. Near-fatal asthma related to menstruation // *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:242–244.
27. Haggerty CL, Ness RB, Kelsey S, Waterer GW. The Impact of estrogen and progesterone on asthma // *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90:284-287.
28. Drosdzol A, Skrzypulec V, Wilk K, Rachel M. The influence of bronchial asthma on menstrual cycle // *J Physiol Pharmacol.* 2007 Nov;58 Suppl 5(Pt 1):165-73.
29. Рутенко Н.А. Особенности течения и контроля бронхиальной астмы у беременных. - Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. 2000. Астана.
30. Архипов В.В, Цой А.Н., Чучалин А.Г. Фармакотерапия астмы с позиции медицины доказательств.- Тер.архив.2003. №3.С.73-76
31. Маркосян А.А., Шугинин Н.О. Функция внешнего дыхания у матери и состояние внутриутробного плода и новорожденного при хронических неспецифических заболеваниях легких // *Вестник Рос.ассоциации ак-гин.* 1998г.№1. С.22-25.
32. Paulsson B, Gredmark T, Burian P, Bende M. Nasal mucosal congestion during the menstrual cycle // *J Laryngol Otol* 1997;111:337-339
33. Incaudo G, Schatz M. Rhinosinusitis associated with endocrine conditions: hypothyroidism and pregnancy. In: Schatz M, Settipane GA, eds. *Nasal manifestations of systemic diseases* // Providence, RI, USA: Oceanside, 1991; 54.
34. Siivonen L. Sex steroid receptors in papilloma, normal mucosa and polyps of the nose. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1994;56:154 156
35. Krötsch C & Riederer A. Estrogen and progesterone receptors in the nasal mucosa of women. *Xvii. Ers & Isian Meeting '98. Abstract Book*, P. 157:L 016
36. Up Stübner¹, Ue Berger¹, J Toth¹, B Marks¹, F Horak¹, D Gruber², J Huber²The influence of female sex hormones on nasal reactivity in seasonal allergic rhinitis // *Allergy* Aug 1999;Vol. 54, Issue 8, Pages 865–871.