

БІОХІМІЧНИЙ ФЕНОТИП АСПІРИНОВОЇ ТРІАДИ**Г. М. Ерстенюк, В. І. Попович, І. В. Кошель, Р. М. Фіщук***Івано-Франківський національний медичний університет;**76003, Україна, Івано-Франківськ, вул. Галицька 2;**e-mail: popovychvasyl@gmail.com*

У статті представлений сучасний концептуальний погляд на етіопатогенез аспіринової тріади як метаболічного захворювання, що вносить принципи зміни в уяву про механізми етіопатогенезу. Гіперчутливість, або непереносимість ацетилсаліцилової кислоти, до останнього часу пояснювали неімунологічними механізмами, оскільки визначити сенсибілізацію до вказаного препарату ні при бронхіальній астмі, ні при назальному поліпозі не вдавалося. Етіопатогенез пов'язували з порушенням метаболізму арахідонової кислоти, а причиною цього порушення вважали прийом аспірину або інших нестероїдних протизапальних препаратів.

В результаті проведених досліджень «розшифрований» біохімічний фенотип захворювання, який полягає в тому, що первинне, генетично детерміноване і не стимульоване аспірином зниження активності ферменту циклооксигенази закономірно призводить до активації «обхідних шляхів» метаболізму арахідонової кислоти і накопичення їх активних метаболітів, біологічні ефекти яких є основними етіопатогенетичними ланками розвитку хронічного еозинофільного запалення в слизовій оболонці респіраторного тракту і формування хронічного поліпозного риносинуситу і бронхіальної астми.

Ключові слова: *аспіринова тріада, арахідонова кислота, біохімічний фенотип.*

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень

Проблема патогенезу, діагностики та лікування хронічного риносинуситу (ХРС) та бронхіальної астми (БА) за останні десятиріччя набула особливої гостроти і є однією з актуальних проблем сучасної медицини. Ця група захворювань, досить часто поєднаних, відноситься до числа широко розповсюджених, має тенденцію до прогресивного і злоякісного перебігу. Постійно зростає кількість осіб, що отримують системну кортикостероїдну терапію та рівень їх інвалідизації. Хронічний РС в поєднанні з БА, як правило, включає наявність назального поліпозу.

ХРС з поліпозом носа від 25 до 65% випадків супроводжується непереносимістю ацетилсаліцилової кислоти [3, 4, 6, 7, 8]. У переважній більшості випадків поліпоз на фоні непереносимості аспірину асоціюється з бронхіальною астмою. Поліпоз носа з бронхіальною астмою і непереносимістю аспірину носить назву “Аспіринова тріада” (АТ) або синдром Відаля чи Самтера [3, 9]. “Аспіринова тріада” відома ще з

1911р. [10]. За даними Namilos DL (2001), астма і гіперчутливість до аспірину асоціюється з хронічним гіперпластичним синуйтом і назальним поліпозом в 62% випадків. Частота непереносимості до аспірину у здорових людей становить 1% [10].

З клінічної точки зору АТ – хронічне рецидивуюче запальне захворювання дихального тракту, яке супроводжується дифузною інфільтрацією еозинофільними гранулоцитами усіх шарів слизової оболонки, а просвіт носової порожнини, бронхів і бронхіол заповнений слизом, що містить велику кількість еозинофілів. Запальний процес зберігається навіть за відсутності значних клінічних проявів [1, 2, 5, 6, 7, 12]. Проте етіологія і патогенез такого запального процесу до кінця не з'ясовані.

Мета даного дослідження полягала у з'ясуванні біохімічного фенотипу аспіринової тріади.

Матеріал і методи. В дослідження включено 60 осіб, хворих на аспіринову тріаду. Діагноз підтверджувався клінічно і шляхом проведення розробленого нами назального комп'ютерно-томографічного тесту з аспірином (патент України № 78328). Контрольну групу склали 30 здорових осіб. Всі досліджувані обстежені з використанням клініко-біохімічного методу.

Результати і обговорення

Гіперчутливість або непереносимість до ацетилсаліцилової кислоти до останнього часу пояснювалась неімунологічними механізмами, оскільки визначити сенсibiliзацію до вказаного препарату ні при БА, ні при РС не вдалось. Таку парадоксальну дію аспірину пов'язували із порушенням метаболізму арахідонової кислоти, а причиною його порушення вбачали у прийомі аспірину або інших не стероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Але клінічні прояви АТ виникають у хворих при відсутності прийому даних препаратів, а, навіть, одноразовий їх прийом приводить до різкого погіршення перебігу вже існуючої патології.

Сьогоднішній концептуальний підхід до АТ полягає у погляді на її етіопатогенез, як метаболічної хвороби (ензимопатії). Принципова позиція патогенезу АТ як метаболічної хвороби, полягає у первинному, генетично-детерміновану дефекті ключового ферменту метаболізму ненасичених жирних кислот, зокрема арахідонової – циклооксигенази (рис.1). Клініко-біохімічний метод дозволив визначити біохімічний фенотип організму при АТ – від первинного продукту гена (функція ЦОГ) до кінцевих метаболітів. Розшифрування біохімічного фенотипу хвороби дала можливість виділити головну ланку патогенезу – “генетичний блок” фізіологічного метаболізму АК з наступним порушенням ланцюга біохімічних процесів (рис.1). Як наслідок – порушення функції ЦОГ, блокується циклооксигеназний шлях метаболізму жирних кислот (зокрема арахідонової). Будь-яка блокада характеризується тим, що всі продукти до рівня блоку не беруть участі в обміні, а накопичуються. Накопичення продуктів обміну речовин вище генетичної блокади приводить до інактивації фосфоліпаз, які приймають участь в метаболізмі фосфоліпідів клітинних мембран. Накопичені продукти організм прагне мета-

болізувати і шукає для цього обхідні шляхи. Найбільш важливі з них – активація ліпооксигеназ та ферментів перекисного окислення. Цей пошук закінчується накопиченням великої кількості лейкотрієнів (ЛТ), вільних радикалів, ліпоперекисів та ін. У фізіологічних умовах інтенсивність обхідних процесів невелика, в крові визначається тільки слідові значення їх метаболітів. В патологічних умовах інтенсифікація процесів перекисного окислення жирних кислот є одним з універсальних механізмів пошкодження клітинної мембрани [1]. ЛТ, як продукти ліпоксигеназного шляху, проявляють виразні біологічні ефекти. Вони викликають спазм гладкої мускулатури і регулюють локальний кровоплин, знижуючи артеріальний тиск. Суміш лейкотрієнів С₄, Д₄ і Е₄ до розшифрування була відома під назвою повільнореагуючої субстанції анафілаксії – SRS-A, що викликає розвиток запальної реакції, яка зберігається довгий час і асоціюється із наявними в гістологічних препаратах активацією ендотелію і набряком. В дихальних шляхах лейкотрієни викликають скорочення гладком'язевих клітин, посилюють проникність судин та індукують утворення слизистого секрету [11]. Крім того, ЛТ є потужним еозинофільним хемоатрактантом – еотаксином. Еотаксини відіграють основну роль у вибірковій міграції еозинофілів *in vivo* та *in vitro*. Фактично, в контексті хронічного запалення і поліпозного росту було продемонстровано, що еотаксини відповідають за накопичення еозинофілів в запальних тканинах, особливо в тканинах багатих ІЛ-5 [3]. Просочування і накопичення плазмених білків в тканинах поряд з еозинофільним запаленням, як проявами біологічних ефектів лейкотрієнів, є основною патогенетичною ланкою поліпозного росту. Крім того, накопичення фосfolіпідів і еотаксинів (зокрема лейко-трієнів) реалізовує механізми затримки апоптозу, а саме ці процеси є провідними в формуванні поліпозного росту.



Рис.1 Схема «біохімічного фенотипу» хворого на аспіринову тріаду

В умовах посиленого синтезу, а також відсутності антагоністичного впливу простагландинів, лейкотрієни реалізують свій біологічний ефект в тканинах, причому переважно в слизовій оболонці дихального тракту. Ці ефекти через відповідні патохімічні і патофізіологічні механізми, які в даному конкретному випадку мають свої особливості, проявляються у розвитку алергієподібного хронічного запального процесу по всій площині дихального тракту. Власне, цьому запаленню і відводиться основна патогенетична роль у розвитку “аспіринової тріади” або аспіринового риносинуситу з назальним поліпозом чи аспіринової астми у хворих, в яких класична тріада не спостерігається.

Особливістю патогенезу метаболічних хвороб є не тільки інтоксикація метаболітами вище генетичної блокади і обхідного шляху, а і дефіцит очікуваних після генетичної блокади продуктів, зокрема простагландинів. Посилене накопичення ЛТ при відсутності антагоністичного впливу ПГ, сприяє швидкій реалізації їх біологічних ефектів в тканинах, особливо в слизовій оболонці респіраторного тракту. У хворих розвивається картина РС, спочатку не продуктивного, а потім поліпозного. Бронхіальна астма, яка, як правило, розвивається на фоні РС, набуває безперервно-прогресивного перебігу із схильністю до частих астматичних статусів. Патогенез АТ як метаболічного захворювання чітко обґрунтовує прогресивний, тяжкий, рецидивуючий перебіг як поліпозу, так і бронхіальної астми, який пов’язаний з безперервним накопиченням агресивних метаболітів. Власне цими процесами і пояснюється резистентність захворювання до традиційних методів лікування.

В перебігу будь-якого метаболічного захворювання є метаболічні кризи, які провокуються так званими ініціюючими факторами. При АТ таким чинником є ацетилсаліцилова кислота. Загальновідомо, що її прийом значно погіршує перебіг захворювання, зокрема закладання носа і бронхоспазм, аж до розвитку тяжкого астматичного стану. У пацієнтів, в яких діагноз АТ не встановлений, прийом аспірину викликає клінічну маніфестацію захворювання. Враховуючи особливу тяжкість симптомів РС і БА в таких випадках, треба говорити про розвиток у хворих метаболічного кризу, який на жаль розцінюється сьогодні як реакція гіперчутливості на прийом аспірину.

Висновки

Таким чином, патологічний процес, індукований первинним дефектом алеля, полягає у розвитку метаболічного, алергієподібного хронічного запального процесу по всій площині дихального тракту, якому відводиться основна патогенетична роль у розвитку аспіринової тріади. Патологічний процес набуває цілісності з деякими індивідуальними варіаціями, оскільки тяжкість і швидкість розвитку метаболічних хвороб взагалі і аспіринової тріади зокрема, залежить від генотипу організму і умов зовнішнього середовища.

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень полягають у розробці нових підходів до діагностики і ефективного лікування цього надзвичайно

важкого захворювання. На основі відомостей, отриманих в рамках вивчення особливостей біохімічного фенотипу, а, відповідно, і закономірностей формування та перебігу АТ, як метаболічної хвороби, можлива розробка питань подолання медикаментозної (стероїдної) резистентності у хворих на поліпоз носа, бронхіальну астму, з'ясування етіопатогенезу захворювань бронхо-легеневої, травної, згортальної і інших систем у пацієнтів, що тривало приймають препарати саліцилової кислоти, подолання аспіринової резистентності у хворих кардіологічного профілю.

Література

1. Нейко Є.М. Бронхіальна астма: клініко-генетичні аспекти патогенезу, діагностики лікування, профілактики / Є.М.Нейко, Н.В.Чернюк, Л.Є.Ковальчук. – К.: Здоров'я. – 2003. – С. 166.
2. Нейко Є.М. Бронхіальна астма: визначення, етіопатогенез, сучасна класифікація: Методичні рекомендації / Є.М.Нейко, Р.М.Думка, Р.І.Яцишин. – Івано-Франківськ. – 1998. – С. 11.
3. Vachert C. Современная диагностика и лечение синусита и полипоза носа / С.Vachert, К.Hormann, R.Mosges // Ринологія. – 2004. – №1. – С. 47-66.
4. Попович В.І. Комплексна оцінка клініко-інструментальних та цитогенетичних показників при патології верхніх дихальних шляхів і хронічному обструктивному захворюванні легень / В.І.Попович, Н.В.Чернюк, Л.Є.Ковальчук // Ринологія. – 2006. – №1. – С. 3-9.
5. Shapiro G.G. Introduction and definition of sinusitis. / Rachelefsky G.S. // J Allerg Clin Immunol. – 1992. – 90:c.417-418
6. Clement PAR. Bluestone CD, Gordts F, Lusk RP, Otten FWA, Goossens H, Scadding GK, Takahashi H, van Buchem L, van Cauwenberge P, Wald ER: Management of rhinosinusitis in children. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. – 1998. – 124: c.31-34
7. Hamilos DL: Chronic sinusitis. J Allergy Clin Immunol. – 2000. – 106: С.213-227
8. (1999) Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in population-based study / J.Hedman, J.Kaprio et al. // Int. J. Epidemiol 1999. – 28. – P. 717-772.
9. Samter M. Intolerance to aspirin: clinical studies and consideration to its pathogenesis / Beers R.F. // Ann. Intern. Med. – 1968. – Vol.69. – P. 975.
10. Moloney J.R. Nasal polyps and bronchial asthma / J.R.Moloney, Collins J. // Br.J.Dis. Cest. – 1977. – Vol.71. – P. 1.
11. Henderson W.R.IV. The role leukotvienes in inflammation // Ann. Intevn. Med. – 1994. – Vol.121 – P.686; Henderson W.R.IV. 1994.
12. Busse N.W. Eosinophils in asthma / J.B.Sedgwick // Aun. Allergyn. – Vol.68. – №3. – P. 286-290.

Стаття надійшла до редакційної колегії 18.12.2011 р.

Рекомендовано до друку докт.мед.наук, професором Клименком А.О.

THE BIOCHEMICAL PHENOTYPE OF THE ASPIRIN TRIAD**A. M. Erstenyuk, V. I. Popovych, I. V. Koshel, R. N. Fishchuk***Ivano-Frankivs'k national medical university;**76000, Ivano-Frankivs'k, st. Galich, 2;**e-mail: popovychvasyl@gmail.com*

In the article the modern conceptual opinion upon etiopathogenesis of the aspirin triad as the metabolic disease with the changes of etiopathogenesis is expressed. The hypersensitivity and intolerance of acetylsalicylic acid up to the present are explained by the nonimmune mechanism. Thus, the sensitivity to the given preparation neither in bronchial asthma nor in nasal poliposis was not defined. The etiopathogenesis was connected with the disorders in the metabolism of the arachidonic acid and the cause of such disorders was believed to be connected with the aspirin use or the use of the other nonsteroidal anti-inflammatory preparations.

As the result of investigations, the biochemical phenotype of the diseases was established. Primary genetically determined and nonstimulated by the aspirin use the reduction of the activity of cyclooxygenase enzyme activates the "go round ways" of the arachidonic acid's metabolism and the accumulated active metabolites. Their biological effects are the main etiopathogenetic links of chronic eosinophile inflammation in the mucosa of the respiratory tract and the formation of chronic poliposis of rhinosinusitis and the bronchial asthma.

Key words: *aspirin triad, arachidonic acid, biochemical phenotype.*