

УДК 517.925.3

АСПРИНОВИЙ РИНОСИНУЇТ ЯК МЕТАБОЛІЧНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ

**В. І. Попович, Л. Є. Ковальчук, Г. М. Ерстенюк,
В. М. Рижик, І. В. Кошель**

*Івано-Франківський національний медичний університет;
76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2; тел. +380 (342) 50-12-68*

У статті йдеться про те, що знання особливостей формування і перебігу аспринової тріади, як метаболічної хвороби, дасть змогу ранньої діагностики і ефективного лікування, що спрямовуватиме порушений метаболізм у потрібне русло.

Ключові слова: риносинусит, бронхіальна астма, метаболізм, діагностика, лікування.

В останні роки спостерігається значний ріст захворюваності носа та приносних пазух як в абсолютних числах, так і в структурі загальної ЛОР захворюваності. В Україні за останні роки ріст захворюваності на риніти, риносинусити та ринофарингіти сягнув до 489,9 на 100000 населення [1]. Аналогічна тенденція спостерігається і в інших країнах. Так, К. Albegger (1982 р.) повідомляє, що на синусити страждає 5-10% населення. В Німеччині протягом одного року (2000-2001 рр.) діагноз синуситу ставився 6,3 млн. разів, з них 2,3 млн. – хронічний (9). Аналогічні дані представлені і в США: в 1997 році розповсюдженість синуситів в популяції складала 15%.

Якщо розглядати структуру хворих, госпіталізованих в ЛОР стаціонар, то слід зазначити, що протягом останніх десятиліть приріст хворих з запальними захворюваннями носа і пазух становив 1,5-2% на рік і досягнув 52% [2]. В ЛОР клініці ІФДМУ частка хворих на риносинусити в 2004 р. становила 50-52% [10]. Актуальність вивчення проблеми риносинуситів (РС) обумовлена ще й тим, що вона виходить за рамки оториноларингології і тісно пов'язана з бронхолегеневою патологією. Риносинусит часто стає відправним пунктом в розвитку хронічного бронхіту, пневмонії і бронхіальної астми [5, 7, 8].

Бронхіальна астма (БА) поряд з РС є однією з найпоширеніших хронічних хвороб бронхолегеневої системи. За даними міжнародних епідеміологічних досліджень, поширеність БА в різних регіонах світу становить 5-15%. Частота розвитку в Україні становить 6,6-10% [5]. Як і у випадку РС також спостерігається значний ріст захворюваності на БА. У 1987 році на XII Міжнародному конгресі з БА підкреслювалось, що в деяких регіонах США захворюваність сягає 20-30%, а у Франції з 5-6 млн хворих на алергічні захворювання у 75% спостерігались ураження органів дихання і здебільшого переважали випадки БА [26].

Проблема патогенезу, діагностики та лікування РС та 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 кортикостероїдну терапію.

На сучасному етапі загальноприйнята концепція щодо запальної природи РС [14, 15]. Аналогічно, запальна концепція стосується і БА. З клінічної точки зору БА – хронічне рецидивуюче запальне захворювання бронхіального дерева і навіть за відсутності клінічних проявів запальні процеси зберігаються. Відповідно до сучасного уявлення в основі ХРС і БА лежить хронічний запальний процес, який супроводжується дифузною інфільтрацією еозинофільними гранулоцитами усіх шарів слизової оболонки, а слиз, що її вкриває містить велику кількість еозинофілів [16, 6, 5, 48].

Проте етіопатогенез такого запального процесу до кінця не з'ясований. Сьогодні є певна ясність відносно імунологічних механізмів, які перебігають за I, III або IV типом гіперчутливості [22, 34, 45, 50]. Реакція антиген-антитіло відбувається в слизовій оболонці дихальних шляхів, незалежно від того, за яким типом перебігає алергічна реакція. В результаті цієї реакції розвивається ланцюг наступних одна за одною фаз (імунологічна, патохімічна і патофізіологічна), що визначають клінічну картину. Більш загадковими продовжують залишатись неімунологічні механізми. Диференціація імунологічних і неімунологічних механізмів важка, проте для останнього характерним є непостійність проявів і дозозалежні ефекти.

Хронічний РС в поєднанні з БА, як правило, включає наявність назального поліпозу. Клінічно термін “поліпоз носа” об'єднує всі види поліпозу носа, які локалізуються в зоні гратчастої кістки, середнього носового ходу, середньої носової раковини і виглядають як сіро-блакитні випинання [17, 18, 19]. На відміну від БА, при назальному поліпозі визначна роль алергії взагалі, а до інгаляційних алергенів зокрема, не так давно була надто перебільшена, оскільки вважалось, що тканинна еозинофілія пов'язана з еозинофілією крові у atopічних пацієнтів. На сьогодні роль алергії у виникненні поліпозу носа досить сумнівна, оскільки у алергиків поліпоз носа зустрічається досить рідко. Розповсюдженість носових поліпів у цієї категорії хворих становить від 5 до 12 % [20, 21].

Патогенетично велика кількість тканинних еозинофілів, на фоні нормального їх вмісту в крові, пояснюється підвищеною трансендотеліальною міграцією і пригніченням програмованої клітинної смерті (аптозу) еозинофілів. Ключова роль в цьому процесі відводиться хемокинам – речовинам, що індукують хемотаксис еозинофілів. Основним представником еотаксинів є білок RANTES, який секретується в підслизовому шарі дихальних шляхів. Він індукує хемотаксис еозинофілів, трансендотеліальну міграцію, утворення активних радикалів. Одночасно продукуються ліпідні медіатори запалення, що є пусковим моментом

для трансендотеліальної міграції і порушення апоптозу еозинофілів [22, 23, 49].

Таким чином, морфологічні прояви ураження слизової оболонки, а також механізми їх розвитку при бронхіальній астмі, хронічному риносинуситі з (або без) назальним поліпозом практично ідентичні. Імовірно, це зумовлено спільністю будови і функції слизової оболонки всього респіраторного тракту, а також спільними для обох нозологічних форм патогенетичними процесами. Це дало підстави класикам оториноларингології РС з поліпозом трактувати як “астму носової порожнини”.

Клінічно хронічний РС з поліпозом носа, який характеризується еозинофільним запаленням, супроводжується непереносимістю ацетилсаліцилової кислоти від 25 до 65% випадків [16, 24, 9, 15, 11]. В переважній більшості випадків поліпоз на фоні непереносимості аспірину асоціюється з бронхіальною астмою. Поліпоз носа з бронхіальною астмою і непереносимістю аспірину носить назву “Аспіринова тріада” або синдром Відаля чи Самтера [9, 28]. “Аспіринова тріада” відома ще з 1911 р. [29].

Непереносимість ацетилсаліцилової кислоти, як правило, поєднується з хронічним, часто поліпозним риносинуситом і неатопічною БА середньоважкого чи важкого перебігу, яка вимагає призначення глюкокортикоїдів [25, 26]. Хронічний риносинусит з рецидивуючим поліпозом, як правило, передує бронхіальній астмі. Пацієнт хворіє на риносинусит протягом кількох років до першого епізоду реакції, викликаной прийманням аспірину чи препарату, що містить саліцилати. Реакція супроводжується посиленням закладеності носа, ринореєю і часто ін’єктованістю склер, виникає впродовж кількох годин після прийому препарату, а бронхообструктивний синдром, що розвивається у таких хворих, може призвести до розвитку астматичного статусу і навіть до летального наслідку [41].

За даними Hamilos DL (2001) астма і гіперчутливість до аспірину асоціюється з хронічним гіперпластичним синуситом і назальним поліпозом в 62% випадків. Носові поліпи зустрічаються у 40-80% хворих з гіперчутливістю до аспірину, а у 15-49% хворих на поліпоз зустрічається аспіринова алергія [24, 31]. Частота непереносимості до аспірину у здорових людей становить 1% [29]. Аспіриновий поліпоз надзвичайно рідко зустрічається у дітей [32, 33].

Аналізуючи характер непереносимості до ацетилсаліцилової кислоти у хворих з ураженням органів дихання, D. Stevenson і співавт. прийшли до висновків, що:

- підвищена чутливість є набутим станом і зберігається при утриманні від прийому препаратів;
- ці препарати викликають розвиток патологічних процесів у верхніх і нижніх дихальних шляхах;
- у деяких пацієнтів можуть з’являтися симптоми ураження тільки носа і/або очей в один період часу і повна класична астматична тріада в інший час [36].

Гіперчутливість або непереносимість ацетилсаліцилової кислоти сьогодні пояснюється неімунологічними механізмами, оскільки визначити сенсибілізацію до вказаного препарату ні при БА, ні при РС не вдається. Таку парадоксальну дію аспіріну пов'язують із його здатністю впливати на метаболізм арахідонової кислоти.

Арахідонова кислота відноситься до групи жирних кислот, що входять до складу ліпідів і виконують надзвичайно важливі функції – енергетичну, пластичну і пов'язану з ними синтетичну. Жирні кислоти (ЖК) метаболізуються в організмі кількома шляхами: β -окислення жирних кислот, біосинтез жирних кислот і тригліцеридів та перетворення ненасичених жирних кислот. Як енергетичний матеріал жирні кислоти використовуються в процесі β -окислення з утворенням ацетил СоА з подальшим метаболізмом у цитратному циклі [34]. Недостатність ацил СоА-дегідрогенази проявляється рецидивуючими нападами Рейє-подібного синдрому, який, як відомо, етіо-патогенетично пов'язаний з прийомом ацетилсаліцилової кислоти [46]. При метаболізмі ліпідів утворюються поліненасичені жирні кислоти (линолева, ліноленова та арахідонова). Ці кислоти відносяться до категорії незамінних і умовно об'єднані в групу під назвою «вітамін F». Незамінні жирні кислоти входять до складу різноманітних ліпідів. Одна із їх функцій – пластична – полягає в участі у процесі побудови біологічних мембран, які складають опірний скелет тваринних і рослинних клітин. Біологічна роль незамінних жирних кислот до кінця прояснилась тільки з відкриттям нового класу біологічно активних сполук – простагландинів, простациклінів, тромбоксанів і лейкотрієнів, оскільки ЖК слугують матеріалом для їх синтезу. Через це вони є регуляторами життєво важливих функцій і процесів гомеостазу. Серед всіх ненасичених жирних кислот найбільшу фізіологічну роль відіграє арахідонова кислота.

Арахідонова кислота постує в організм з продуктами харчування, або утворюється із мембранних фосфоліпідів як прямий продукт дії ферменту фосфоліпази А, або супутній продукт перетворень, індукованих фосфоліпазою С. Цей процес відбувається постійно, як відображення фізіологічних апоптотичних процесів в організмі. Процес руйнування клітинних мембран і утворення арахідонової кислоти посилюється при активації різних типів клітин, особливо тих, що приймають участь в розвитку запалення, тому продукти подальшого перетворення арахідонової кислоти – ейкозаноїди – відносяться до розряду медіаторів запалення [22, 45]. Найбільш принциповим є роздвоєння шляхів метаболізму арахідонової кислоти, що каталізуються двома ферментами: циклооксигеназою (ЦОГ) і 5-ліпооксигеназою (ЛОГ).

ЦОГ і ЛОГ працюють в умовах конкурентних (за субстрат) взаємовідносин. Циклооксигеназний шлях вважається більш біологічно доцільним, оскільки не пов'язаний із затратами енергії і тому є основним, приводить до утворення простагландинів (ПГ) і тромбоксанів із нестабільних проміжних продуктів – ендоперекисних простагландинів W2 і H2. Ліпооксигеназний шлях метаболізму, пов'язаний із енергозатратами

і тому біологічно мало доцільний, призводить до утворення лейкотрієнів (ЛТ) і 5-ГЕТЕ (5-гідроксіеїкозатетраєноат) через проміжні етапи: 5-ГПЕТЕ і лейкотрієн А₄. ПГ і ЛТ в багатьох відношеннях альтернативні за своїми біологічними ефектами. Загальними їх властивостями є переважна дія на судинну стінку, гладкі м'язи і значний хемотаксичний ефект.

ПГ як продукти циклооксигеназного шляху метаболізму представлені кінцевими продуктами ПГ-Д₂ і їх ефекти проявляються скороченням гладких м'язів дихального тракту і кишечника, судинорозширюючою дією, а також яскравими проявами, що характеризують запальну реакцію. Тромбоксан А₂ викликає звуження бронхів, а також агрегацію тромбоцитів з вивільненням їх ферментів і інших активних факторів, що відіграють роль у запаленні. Простациклін – ПГ-І₂ – ще один продукт циклооксигеназного шляху – реалізує свою дію через ц-АМФ, сильно розширює судини, збільшує їх проникність, інгібує агрегацію тромбоцитів. Поряд з брадикіном, простациклін обумовлює больові відчуття при запаленні. Тому ацетилсаліцилова кислота, яка інгібує циклооксигеназу та попереджує надмірне вивільнення простагландинів і тромбоксанів, проявляє виразний протизапальний і анальгезуючий ефект.

ЛТ, як продукти ліпоксигеназного шляху метаболізму, також проявляють виразні біологічні ефекти. Вони викликають спазм гладкої мускулатури і регулюють локальний кровотік, знижуючи артеріальний тиск. Суміш лейкотрієнів С₄, Д₄ і Е₄ до розшифрування була відома під назвою повільнореагуючої субстанції анафілаксії SRS-A, викликає розвиток запальної реакції, яка зберігається довгий час і асоціюється із активацією ендотелію і набряком, що спостерігаються при прийомі гістологічних препаратів [25]. В дихальних шляхах лейкотрієни викликають скорочення гладком'язевих клітин, посилюють проникність судин і індукують утворення слизистого секрету [37]. Крім того, ЛТ є потужним еозинофільним хемоатрактантом – еотаксином. Еотаксини, поряд з RANTES, 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 у запальних тканинах. Просочування і накопичення плазмових білків в тканинах поряд з еозинофільним запаленням, як проявами біологічних ефектів ЛТ, є основною патогенетичною ланкою поліпозного росту. Велику кількість ЛТ виявлено в назальних змивах і лаважній рідині у хворих на цілорічний алергічний риніт і бронхіальну астму [9].

В умовах посиленого синтезу, а також за 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.

Зважаючи на те, що не доведені імунологічні (алергійні) механізми аспіринової гіперчутливості, причини порушення метаболізму арахідонової кислоти не виявлено. Сьогодні їх вбачають у прийомі аспірину або інших НПЗП. Але порушення обміну арахідонової кислоти з запуском всього метаболічного ланцюга по ліпооксигеназному його шляху виникає у хворих за відсутності прийому даних препаратів, а одноразовий їх прийом призводить до різкого погіршення перебігу вже існуючої патології. Тому мова може йти про конститутивну недостатність ЦОГ. За даними нечисленних експериментальних досліджень у нокаутних мишей із зруйнованим геном 5-ЛОГ розвиток та загальний стан нормальні, однак існує резистентність до деяких форм запалення [35]. В зв'язку з цим розвиток астми, вазомоторного риніту пов'язують із можливим нокаутом гена ЦОГ. Вважається, що функція гена полягає в управлінні синтезом певного білка. Наявні геномні порушення ведуть до кількісного чи якісного порушення в синтезованому білковому продукті, зокрема ферменті, а відтак, – до зміни або порушення ланцюга певних метаболічних процесів, детермінованих цим ферментом. У вузькому, в рамках розглядуваної проблеми, розумінні йдеться про генетично детерміновану ензимопатію ферментів, що приймають участь в метаболізмі жирних кислот, зокрема арахідонової.

Згідно сучасних наукових поглядів на молекулярну патологію, можна виділити кілька груп порушень формування і функціонування білкових молекул [53, 54]. Генетичні події, які призводять до таких порушень, можуть бути різноманітними. Перша їх група пов'язана з генетично обумовленим дефіцитом того чи іншого білка (ферменту), з порушенням перебігу детермінованих цим ферментом процесів. Друга група пов'язана з тими чи іншими мутагенними замінами в амінокислотному складі білка, що призводить до зміни генетичного коду. В результаті цих змін настає зниження, або повна відсутність функціональної активності ферменту, а це призводить до розвитку патологічного процесу. Ці дві групи геномних порушень, для яких характерна зміна “анатомії” чи відсутність генів, доволі легко діагностуються сучасними методами. Проте спроби знайти ген, що детермінує розвиток АТ не досягли успіху. Була лише одна спроба пояснити ці процеси з точки зору геномних порушень була після визначення надмірної продукції лейкотрієн-С(4)-синтетази, детермінованої геном ОМІМ 208550,р, у хворих на АТ. Третя група молекулярних дисфункцій пов'язана з порушенням формування структури генетично правильного білка. Молекулярні механізми формування структури (фолдинга) білка називають другою половиною геному, і вони пов'язані з дисфункцією генів-регуляторів [52]. Функція цих генів реалізується через епігенетичні механізми [13]. Тому до сьогодні не виявлено прямі дефекти “геномної анатомії”, оскільки, зважа-

ючи на особливу роль метаболізму жирних кислот в організмі, вони є, очевидно, несумісними з життям.

В рамках молекулярної медицини ензимопатії – найбільш вивчена група моногенних захворювань. Ензимопатії, за яких розшифрований дефект ферменту, поділяються на хвороби обміну ліпідів, вуглеводів, пуринів, піримідинів, глікогену та інші і називаються метаболічними хворобами [54]. Метаболічні хвороби (МХ) відносяться до спадкових хвороб обміну і займають одне з чільних місць серед генетично детермінованих захворювань людини. МХ – це геномні порушення, при яких мутації або зміни функції генів призводять до патохімічних порушень і, як наслідок, до маніфестації розгорнутої клінічної і біохімічної картини хвороби. МХ є індивідуально відносно рідкісними, але загальна їх частота за різними даними складає від 1:3000 до 1:500 новонароджених.

Принципові позиції патогенезу МХ можна представити так: дефектний аллель → патологічний первинний продукт (кількісно чи якісно) → порушення ланцюга біохімічних (метаболічних) процесів → патологія клітини → патологія органів → патологія організму.

Патогенез МХ, пов'язаної з порушенням обміну ліпідів, зокрема ненасичених жирних кислот, імовірно обумовлений генетично детермінованим патологічним ефектом аллеля, що полягає в продукуванні аномального первинного продукту – ферменту циклооксигенази. Власне, йдеться про так звані фолдингові порушення, оскільки ні відсутності, ні мутаційних змін генів не було виявлено. Таким чином, розгортаються патогенетичні механізми на молекулярному рівні. Патогенез МХ не закінчується на молекулярному рівні. Клітинний рівень патогенезу означає, що в клітинах відбуваються основні процеси, характерні для АТ. Настає порушення ланцюга біохімічних процесів – розвивається “генетичний блок”. Як наслідок, порушення функції ЦОГ; блокується циклооксигеназний шлях метаболізму жирних кислот (зокрема арахідонової). Будь-який блок характеризується тим, що всі продукти до рівня блоку не беруть участі в обміні, а накопичуються. Накопичені продукти організм також прагне переробити і шукає для цього обхідні шляхи. В зв'язку з цим активуються ліпооксигенази і ферменти перекисного окислення ліпідів. Цей пошук закінчується накопиченням сполук, які є токсичними для організму. В клітинах накопичується велика кількість лейкотрієнів, вільних радикалів, ліпоперекисів тощо. В фізіологічних умовах інтенсивність обхідних процесів невелика, в крові визначаються тільки слідові значення їх метаболітів. В патологічних умовах інтенсифікація процесів перекисного окислення жирних кислот є одним з універсальних механізмів пошкодження клітинної мембрани [5]. Накопичення продуктів обміну речовин вище генетичного блоку призводить до інактивації фосфоліпази, які приймають участь в метаболізмі фосфоліпідів клітинних мембран. Ці процеси пов'язані з фізіологічним апоптозом. Інактивація фосфоліпідів, поряд з накопиченням еотаксинів і RANTES, може бути ще одним механізмом затримки апоптозу, а ці процеси є провідними в формуванні поліпозного росту.

Особливістю патогенезу метаболічних хвороб є не тільки інтоксикація метаболітами вище генетичного блоку і обхідного шляху, а і дефіцит очікуваних після генетичного блоку продуктів, зокрема простогландинів. В умовах посиленого накопичення і за відсутності антагоністичного впливу ПГ, ЛТ реалізують свої біологічні ефекти в тканинах, причому переважно в слизовій оболонці респіраторного тракту.

Органний рівень патогенезу МХ, безумовно, є похідним від молекулярного і клітинного. Мішенню патологічного процесу стають різні органи і тканини, спочатку в результаті первинних, обмінних процесів, а пізніше і детермінованих ними вторинних, зокрема запалення. Слизова оболонка респіраторного тракту є основною мішенню цих процесів. Накопичення активних метаболітів, які, в свою чергу, є медіаторами запальних реакцій, призводить до розвитку метаболічно-детермінованого запалення. У хворих розвивається картина хронічного РС, спочатку не продуктивного, а потім – поліпозного. Бронхіальна астма, яка, як правило, розвивається на фоні РС, набуває неперервно-прогресивного перебігу із схильністю до частих астматичних статусів. Вивчення цитогенетичних характеристик епітеліоцитів всього дихального тракту свідчить про більш виразні зміни в слизовій оболонці носової порожнини в порівнянні з такими трахеобронхіального дерева [13]. Патогенез АТ як метаболічного захворювання чітко обґрунтовує прогресивний, важкий, 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 і, зокрема, гормонотерапії. Вказане лікування впливає тільки на вторинні запальні процеси і жодним чином не може вплинути на метаболічний компонент.

Особливістю метаболічних захворювань є досить широкий спектр органних уражень, оскільки порушення того чи іншого обміну не може проявлятися монопатологією. Дефіцит кінцевих продуктів циклооксигеназного шляху, зокрема простагландину і тромбоксану, зумовлює гальмування всіх функцій тромбоцитів, тобто розвитку тромбоцитопатії. Кількість тромбоцитів та показники коагулограми не виявляють відхилень від норми, а зміни виявляються тільки у процесі дослідженні агрегаційної здатності тромбоцитів [51]. У хворих на АТ практично постійно зустрічаються “малі” форми кровоточивості з носа, ясен, менорагії, незначні геморагії на шкірі. Оперативні втручання з приводу РС у цих хворих вирізняються значною кровоточивістю як під час операції, так і в післяопераційному періоді, що значно ускладнює умови їх проведення [7, 43, 44].

Дефіцит кінцевих продуктів циклооксигеназного шляху, зокрема ПГ, призводить до зниження резистентності слизової оболонки шлунку і виникнення гастропатії. Остання діагностується у переважній більшості хворих на АТ.

Як закономірний результат молекулярних, клітинних і органних порушень, відбуваються зміни і на рівні цілісного організму. Таким чи-

ном, формується ряд синдромів: назальної і бронхіальної обструкції (провідних для АТ), геморагічний, інтоксикаційний, гіпоксичний, енцефалопатичний і ін., а накопичення токсичних кінцевих продуктів перекисного окислення ліпідів приводить до прогресування важкої інтоксикації.

В перебігу любого метаболічного захворювання є метаболічні кризи, які провокуються так званими ініціюючими чинниками. Такі чинники виявлено у хворих з порушеннями всіх видів обміну, а кризи, як правило, розвиваються внаслідок їх надмірного поступлення в організм (наприклад, вживання глюкози призводить до маніфестації і декомпенсації діабету, вживання великої кількості жирів до маніфестації порушення β -окислення жирних кислот і ін.). При АТ таким чинником є ацетилсаліцилова кислота. Загальновідомо, що її приймання значно погіршує перебіг захворювання, зокрема закладеність носа і бронхоспазм аж до розвитку важкого астматичного статусу. У пацієнтів, в яких діагноз АТ не встановлено, прийом аспірину призводить до клінічної маніфестації захворювання. Враховуючи особливу важкість симптомів РС і БА в таких випадках йдеться про розвиток у хворих метаболічного кризу, який, на жаль, оцінюється сьогодні як реакція гіперчутливості на прийом аспірину.

Відмінною властивістю МХ є наявність безсимптомного періоду, який триває різний час у різних хворих при всіх видах порушення обміну. Як відомо, АТ рідко зустрічається у дітей і прогресивно частішає в дорослому віці. Проте цілком очевидно, що ознаки захворювання мають неспецифічний характер і проявляються з самого початку «помилки обміну». Такі хворі мають певний анамнез, коли декілька років тому їм було встановлено діагноз хронічного алергійного або вазомоторного риніту, хронічного бронхіту, обструктивного захворювання легень і минає доволі багато часу, поки не сформується повний, характерний для АТ симптомокомплекс. А пізня діагностика призводить до маніфестації захворювання в за давнених стадіях і ранній інвалідації хворих.

Таким чином, в цілому взаємозв'язок патогенетичних процесів при аспіриновій тріаді проявляється одночасно на молекулярному, клітинному, органному і організменному рівнях. Патологічний процес індукований дефектом аллеля, набуває цілосності з деякими індивідуальними варіаціями, оскільки важкість і швидкість розвитку МХ залежить від генотипу організму і умов зовнішнього середовища. Розуміння особливостей формування і перебігу АТ як метаболічної хвороби дасть змогу ранньої діагностики і, відповідно, проводити своєчасне і ефективне лікування – патогенетичну терапію, яка спрямовує порушений метаболізм у потрібне русло.

Література

1. Заболотний Д.І. Основні показники діяльності ЛОР-служби України. – Київ, 2005.

2. Заболевания носа и околоносовых пазух / Г.З.Пискунов, С.З.Пискунов, В.С.Козлов, А.С.Лопатин. – М.: Коллекция “Совершенно секретно”. – 2003. – С. 208
3. Пискунов Г.З. Полипоз носа // Рос.ринология. – 2003. – №2. – С.10-13
4. Albegger K. Die Sinusitis // Wien. Med. Wschr. – 1982. – Bd. 132, № 6. – P. 121-127.
5. Нейко Є.М., Чернюк Н.В., Ковальчук Л.Є. Бронхіальна астма: клініко-генетичні аспекти патогенезу, діагностики лікування, профілактики. – К.: Здоров'я. – 2003. – С. 166.
6. Бронхіальна астма: визначення, етіопатогенез, сучасна класифікація: Методичні рекомендації / Є.М.Нейко, Я.Р.Думка, Р.І.Яцишин і ін. – Івано-Франківськ, 1998. – С. 11.
7. Хронический бронхит и бронхиальная астма. Некоторые аспекты подготовки к хирургическим вмешательствам / Г.И.Гарюк, А.М.Шевченко и др. // ЖВНГХ. – 2004. – №3. – С. 27-28.
8. Диденко В.И., Гусаков А.Д., Диденко В.В. Хронические риносинуситы и бронхиальная астма. Проблемы реабилитации больных // Матеріали Х з'їзду оториноларингологів. – Судак, 2005. – С. 90-91.
9. Bachert C., Normann K., Mosges R. Современная диагностика и лечение синусита и полипоза носа // Ринологія. – 2004. – №1. – С. 47-66.
10. Попович В.І., Бачинський І.В., Ванченко В.М. Аналіз госпіталізованої запальної патології додаткових пазух носа // ЖВНГХ. – 2004. – №5. – С. 57-58.
11. Попович В.І., Чернюк Н.В., Ковальчук Л.Є. Комплексна оцінка клініко-інструментальних та цитогенетичних показників при патології верхніх дихальних шляхів і хронічному обструктивному захворюванні легень // Ринологія. – №1. – 2006. – С. 3-9.
12. Епігенетична регуляція активності генів епітеліальних клітин слизової оболонки носової та ротової порожнини / В.І.Попович, Л.Є.Ковальчук, Н.В.Чернюк та ін. // Ринологія. – №1. – С. 14-19.
13. Комп'ютерно-томографічна семіотика та диференційна діагностика поліпозного риносинуситу / В.М.Рижик, П.Ф.Дудій, В.І.Попович, М.І.Бачинська, В.М.Ванченко // Променева діагностика та променева терапія. – 2007. – №4. – С. 24-20.
14. Shapiro G.G., Rachelefsky G.S. Introduction and definition of sinusitis. J Allerg Clin Immunol. – 1992. – 90. – С. 417-418.
15. 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. – С. 31-34.
16. Hamilos DL: Chronic sinusitis. J Allergy Clin Immunol. – 2000.– 106. – С. 213-227.
17. Larsen P.I., Tingsgaard P.K., Harcourt J., Sofsrud G., Tos M. Nasal polyps and their relation to polyps / Hypertrophic polypoid mucosa in the paranasal sinuses. A macro-, endo-, and microscopic study of autopsy materials // Am J Rhinol. – 1998. – 12. – С. 45-51.

18. Stammberger H. The evolution of functional endoscopic sinus surgery // *Ear Nose Throat J.* – 1994. – 73(7). – С. 451-455.
19. Stammberger H., Posawetz W. Functional endoscopic sinus surgery. Concert, indications and results of the Messerklinger technigue // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 1990. – 247(2). – С. 63-76.
20. Гогунська І.В., Забродська Л.В., Заболотна Д.Д., Смагіна Т.В., Нестерчук В.І. Сучасні підходи до діагностики та лікування алергічних захворювань дихальних шляхів // *Ринологія.* – 2006. – №2. – С. 3-10.
21. Lipworth B.J., White P.S. Allergic inflammation in the unified airway: start with the nose // *Thotrax.* – 2000. – V.58. – №10. – P. 878-881.
22. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – М.: 000 „Медицинское информационное агенство”. – 2003. – С. 604.
23. Иммунология и аллергология для ЛОР врачей: Руководство для врачей / Под ред Д.К.Новикова. – М.: МИФ. – 2006. – С. 512.
24. Hedman J., Kaprio J. et al. (1999) Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in population-based study. *Int. J. Epidemiol* 1999. – 28. – P. 717-772.
25. Патерсон Р., Лесли К.Грэммер, Пол А.Гринбергер. Аллергические болезни. Диагностика и лечение. – 2000. – С. 734.
26. Регада М.С. Бронхіальна астма. – Львів. – 2005. – 136 с.
27. Hamilos DL: Non infectious inusitis. *Allergy Clin Immunol Int.* – 2001. – 13. – С. 27-32.
28. Samter M., Beers R.F. Intolerance to aspirin: clinical studies and consideration to ist pathogenesis // *Ann. Intern. Med.* – 1968. – Vol.69. – P. 975.
29. Moloney J.,R., Colins J. Nasal polyps and bronchial asthma// *Br.J.Dis. Cest.* – 1977. – Vol.71. – P. 1.
30. Hedman J., Kaprio J. et al. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in population-based study. *Int. J. Epidemiol.* – 1999. – 28. – С. 717-772.
31. Settipane G.A. et al. A critical evaluation of aspirin challenge in patients with nasal polyps // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1982. – Vol.69. – С. 148.
32. English G.M. Nasal polyps and sinusitis // *Allergy Principles and Practices* / Eds. E. Middleton et al. – St. Louis: Mosby, 1983. – P. 12-15.
33. Cuyier J.P., Monaghan A.J. Cystic fibrosis and sinusitis // *J.Otolaryngol.* – 1989. – Vol.18. – P. 173.
34. Патофизиология. Под. ред. В.В. Новицкого и Е.Д. Гольдберга. – Томск, 2001. – 716 с.
35. Ганонг В.Ф. Клиническая биохимия. – 2002. – 708 с.
36. Stevenson D.D., Pleskow W.W. Deseusitization to acetylsalicylic acid (ASA) in ASA-sensititis / asthma // *PAR Pseudoallergic reactions. In volvevement of drugs and Chemicals*, Karger, Basel, 1982. – V.3. – P. 133-156.
37. Henderson W.R.Iv. The role leukotvienes in inflammation // *Ann.Intevn.Med.* – 1994. – Vol.121. – P. 686; Henderson W.R.Iv. – 1994.

38. Stevenson D.D. Diagnosis, prevention, and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *J.Allergy Clin. Immunol.* – 1984. – Vol.74. – P. 617.
39. Stevenson D.D., Simon R.A. Sensitivity to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Allergy Principles and Practices* / Eds. E. Middleton et al. - 4th ed. – St. Louis: Mosby, 1993. – P. 17-47.
40. Клиническая алергология: Руководство для практических врачей / Под.ред. акад. РАМН, проф. Р.М. Хаитова. – М: МЕД пресс-информ, 2002. – С. 254.
41. Weber R.W. et.al. Incidence of bronchoconstriction due to aspirin, azo dyes, nonazo-dyes and preservatives in a population of perennial asthmatics // *Ibid.* – P.32
42. Pleskow W.W. et.al. Aspirin-sensitive rhinosinusitis/asthma: spectrum of adverse reactions to aspirin// *Ibid.* – 1983. – Vol.71. – P. 574.
43. Системная кортикостероидная терапия в лечении больных с полипозным риносинуситом ассоциированным с бронхиальной астмой и непереносимостью ацетилсалициловой кислоты / В.И.Щербул, Л.М.Омерова и др. // Матеріали Х з'їзду отоларингологів. – Судак. – 2005. – С. 164.
44. Метилпреднизолон (медрол) в лечении больных с аспириновой триадой / В.И.Щербул, Л.М.Омерова и др. // *ЖВНГХ.* – 2006. – №5. – С. 191-192.
45. Ярилин А.А. Основы иммунологии. – М.: Медицина. – 1999. – 608 с.
46. Порушення мітохондріального бета-окислення жирних кислот: Методичні рекомендації / Дж.Коффман, О.Я.Гречаніна, Р.Б.Богатирьова та ін. – Харків, 2007. – №23-24. – С. 124-138.
47. Сидоренко В.Н. Клиническая алергология. – К.: Здоров'я, 1991. – С. 264.
48. Busse N.W., Sedgwick J.B. Eosinophils in asthma // *Aun. Allergyn.* – Vol.68. – №3. – P. 286-290.
49. Бронхиальная астма / Под ред.Чугалина А.Г.: в 2 т. – М.:Агар, 1997.
50. Болезни органов дыхания: Руководство для врачей в 4 т. / Под об.ред. Н.Р. Палеева. – М.: Медицина, 1989.
51. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гомеостаза. – М.: Ньюдиамед, 2001. – 296 с.
52. Gierash L.M., King J. Protein folding: deciphering the second half of the genetic code / *Amer. Assn. for Advancement.* – 1990. – 334 p.
53. Молекулярная патология белка / Под ред. член-кор АМН Украины, проф. Д.И.Заболотного. – К.: Логос. – 2008. – 236 с.
54. Спадкові хвороби обміну: Методичні вказівки / О.Я.Гречаніна, Ю.Б.Гречаніна, О.П.Здібська і співавт. – Харків, ХНМУ, 2007. – 32 с.

ASPIRIN RINOSINOUIT AS METABOLIC DISEASE

**B. I. Popovich, L. E. Covalchouc, G. M. Erstenyoc,
V. M. Rigic, I. V. Coshel**

*Ivano-Frankivs'k national medical university;
76000, Ivano-Frankivs'k, st. Galich, 2; ph. +380 (342) 50-12-68*

In the article the question is that knowledge of features of forming and motion of aspirin triad, as metabolic illness, will give possibility of early diagnostics and effective medical treatment which sends the broken metabolism in a necessary river-bed.

Key words: *rinosenouit, bronchial asthma, metabolism, diagnostics, medical treatment.*