

43. Reister F., Heyl W., Kaufmann P. et al. Trophoblast invasion in pre-eclampsia // Zentralbl. Gynakol. - 1999. - Vol.121, N.12. - P.587-590.
44. Simon C., Dominguez F., Remohi J. et al. Embryo Effects in Human Implantation. Embryonic Regulation of Endometrial Molecules in Human Implantation // Ann. N. Y. Acad. Sci. - 2001. - Vol.943. - P.1-16.
45. Stiltz L., Valenzuela J.P., Salvatierra A.M. et al. The expression of α_v and β_3 integrin subunits in the normal human Fallopian tube epithelium suggests the occurrence of a tubal implantation window // Hum. Reprod. - 1998. - Vol.13, N.10. - P.2916-2920.
46. von-Rango U., Classen-Linke I., Kertschanska S. et al. Effects of trophoblast invasion on the distribution of leukocytes in uterine and tubal implantation sites // Fertil. Steril. - 2001. - Vol.76, N. 1. - P.116-124.
47. Zhou Y., Fisher S., Janatpour M. et al. Human Cyto-trophoblasts Adopt a Vascular Phenotype as They Differentiate. A Strategy for Successful Endovascular Invasion? // J. Clin. Invest. - 1997. - Vol.99, N.9. - P.2139-2151.

О СОЛОНГО Б. -
УДК 616.248(048.8)

АСПИРИНОВАЯ АСТМА

Б. Солонго.

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор - акад. МТА и АН ВШ д.м.н., проф. А.А. Майборода)

Резюме. В статье представлен анализ литературных данных по проблеме аспириновой астмы (АА). Современные методы лечения, которые применяют при АА, не изменяют ее торпидное тяжелое, прогрессирующее течение. Это показывает, что вопросы этиологии и патогенеза, все ещё остаются недостаточно изученными и решенными.

Бронхиальная астма является одной из главных проблем здравоохранения большинства экономически развитых стран, что связано с высокой ее распространенностью, продолжающимся ростом заболеваемости, прогрессирующим течением, высоким уровнем утраты трудоспособности и инвалидизации, увеличением смертности, а также значительными финансовыми затратами и потерями государства и человека [15,16,68].

В последние десятилетия во всем мире отмечается устойчивая тенденция к росту аллергической заболеваемости, и, в частности, бронхиальной астмы [6,15,21,30,34]. Последние 15 лет характеризуются почти двукратным увеличением случаев бронхиальной астмы и поллиноза [39]. По разным регионам России число больных БА и аллергодерматозами за последние 14 лет увеличилось на 65%, а при сплошном обследовании ряда промышленных районов за последние 10 лет в 2-3 раза [8,21].

По определению Международного консенсуса (1992) бронхиальная астма (БА) - это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором участвуют различные виды клеток, включая тучные клетки и эозинофилы. У предрасположенных лиц этот процесс вызывает развитие синдромов, связанных с распространенной, но не постоянной обструкцией дыхательных путей, которая часто обратима, спонтанно или под влиянием терапии, а также сопровождается гиперреактивностью дыхательных путей к различным внешним раздражителям [43].

До настоящего времени проблемы БА являются недостаточно изученными. Этиология и патогенез сложны, вариабельны в каждом конкретном случае. Отсутствие общепринятых, научно подтвержденных, трактовок некоторых деталей пато-

генеза приводят к разногласиям в оценке ряда методов терапии [2].

Полиморфизм проявлений привел к высказыванию ряда авторов [2,17], что бронхиальная астма является синдромом, включающим различные формы заболеваний, каждое из которых имеет свои причины, механизмы развития и свои клинические проявления. Уже в 1997 г. специалисты из клиники респираторных заболеваний Ph. Godart и соавт. [45], среди которых находится соавтор Международного консенсуса Y. Bousquet пришли к заключению, что БА является синдромом, который объединяет группу заболеваний, развивающихся у предрасположенных людей под влиянием аллергенов, инфекций, псевдоаллергенов, и характеризуется гиперреактивностью бронхов, обратимой их обструкцией с клиническими проявлениями в виде приступов экспираторного удушья и эозинофилией [17].

Кроме того, описаны клинические проявления, сходные с приступами БА при узелковом периартериите [25], как синдром особого эозинофильного гранулематоза, также при карциноиде, инородном теле бронхов, саркоидозе, сердечной астме [14].

Существует множество классификаций БА. Так, Rackemann (1918) выделял экзогенную (приходящую извне, связанную с неинфекционными агентами) и эндогенную (обусловленную внутренними факторами - инфекционные очаги, рефлексорные формы бронхоспазма, психосоматическая форма). А.Д. Адо и П.К. Булатов разделили БА на инфекционно-аллергическую и неинфекционно-аллергическую [2]. П.Н. Юренев (1971) с соавт. выделяли болезнь *suí generis* и синдромальную - вторичную - на фоне предрасполагающего хронического воспалительного заболевания брон-

холегочного аппарата и варианты без явной связи с аллергией [33].

С 1992 г. в нашей стране, как и во всем мире используется классификация БА, разработанная Международным консенсусом. Согласно этой классификации выделяют интермиттирующую и персистирующую формы течения БА и предусматриваются 4 степени тяжести [15,43]. Существует и патогенетическая классификация, согласно которой выделяют атопическую и псевдоатопическую формы БА [17]. Одним из вариантов псевдоатопической формы астмы является аспириновая астма.

Аспириновая астма (АА) - отдельный немунный клинико-патогенетический вариант БА, при котором одним из бронхоконстриктивных факторов у больного являются аспирин и/или НПВП [43]. Другими распространенными терминами АА являются аспириновая триада, аспирин-индуцированная астма, аспириновая тетрада.

Аспирин является одним из распространенных препаратов во всем мире. Впервые в 1902 г. описаны крапивница и отек Квинке от аспирина [59], в 1903 г. Franke описал у себя реакцию, связанную с приемом аспирина, в виде ларингоспазма и шока. В 1905 г. Dfrnett сообщил о двух случаях затрудненного дыхания на аспирин. В 1919 г. Fransis выявил зависимость между полипозным риносинуситом и гиперчувствительностью к аспирину. В 1922 г. Widal впервые установил зависимость между непереносимостью аспирина, полипозным риносинуситом и БА. В 1968 г. Samter и Beers снова описали этот симптомокомплекс, который назвали "аспириновой триадой" [7,12,37,57,59]. К аспириновой триаде относят: приступы удушья, непереносимость аспирина и/или других НПВП, риносинусит, часто полипозный [2,3,12,26,37,46,49,56,57,63]. Однако необходимо отметить, что полностью развернутый синдром аспириновой триады наблюдается не всегда. У больных бронхиальной астмой с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты может не быть полипоза носа и/или риносинусита. Астматическая триада в "классическом" варианте обнаруживается в 48-71% случаев АА [31].

В 90-х годах Т.П. Сизых и Н.Ю. Ефимова показали, что при всех вариантах АА в 100% случаев выявляется еще один синдром - гепатобилирный, в связи с чем применим термин аспириновая тетрада. При этом они установили, что гепатобилирный синдром проявляется нарушением холестатической, гепатодепрессивной, биотрансформационной, поглотительной, выделительной функций печени. Авторами отмечено, что ведущим механизмом формирования аспириновой астмы является аспириновый гепатоз в результате энзимопатии в системе монооксигеназ (цитохром Р-450) гепатоцитов. Аспирин же лишь биологический маркер аспиринового гепатоза, т.к. является ингибитором монооксигеназ [10,19].

Как правило, течение АА тяжелое, торпидное, прогрессирующее, приводящее к ранней инвалидизации и кортизолзависимости. [2,12,26,31,59,63]. Есть данные, что 4-10% взрослых больных астмой имеют непереносимость аспирина и других НПВП [46,50], хотя некоторые авторы указывают цифру до 28% [37,65].

В нашей клинике работой М.А. Никоновой установлено, что распространенность аспириновой тетрады и ее неразвернутых вариантов течения среди жителей города и села Иркутской области составила $15,8 \pm 1,5$ на 1000, достигая максимального уровня в городе с высоким уровнем техногенного загрязнения - $26,8 \pm 4,4$ на 1000 и минимального в селе с наименьшим уровнем загрязнения окружающей среды - $10,8 \pm 1,8$ на 1000. Распространенность только развернутой аспириновой тетрады среди городских жителей также выше, чем среди сельских ($13,7 \pm 2,4$ на 1000 против $5,0 \pm 0,4$ на 1000), как и ее неразвернутых вариантов течения ($13,0 \pm 2,2$ на 1000 против $5,7 \pm 0,5$ на 1000) [15].

По данным многих авторов [12,15,31,59] АА долгое время считалось болезнью людей среднего возраста с преимущественным распространением среди женщин. В дальнейшем выяснилось, что это также и педиатрическая проблема. Распространенность АА среди детей старше 11 лет такая же, как и у взрослых [31]. Среди детей - около 2% наблюдается непереносимость аспирина и НПВП, а сочетание непереносимости аспирина и НПВП с атопической БА - в 12-28% [40]. Чаще первые симптомы появляются на 3 или 4 декаде жизни [36,47,65]. Но АА может возникать и в очень раннем возрасте. Описан случай АА у годовалого ребенка [55]. Однако, полипоз носа появляется только в 3 или 4 декаде [59].

М.А. Никоновой проведен сеграционный анализ по методу Вайнберга и установлено, что тип наследования АА аутосомно-доминантный. Вероятность наследования аспириновой тетрады составляет 50%. Частота наследования по линии мать-дети значительно выше, чем отец-дети (91,3% против 8,7%). Чаще наблюдается переход данного заболевания от матери к дочери, чем от матери к сыну. Преобладает тяжелое течение АА, что подтверждается в 71,7% случаев от 3 до 5 и более приступов удушья в сутки, с длительностью приступа в 77,3% от 15 минут до часа [15].

Реакции гиперчувствительности к аспирину делят на три типа: тип А - респираторный синдром встречается в 15% случаев, который включает в себя собственно астму и риносинусит; тип В - составляет около 75% и представлен крапивницей и отеком Квинке; и тип С - включает некоторые другие клинические проявления (мультиформную эритему, синдром Стивенса-Джонса, синдром Лайела) [37,59], хотя по мнению других авторов [53] тип С представлен сочетанием типов А и В.

АА характеризуется упорным течением. Чаще заболевание дебютирует с длительного ринита, который в 20-25% случаев постепенно переходит НПВП. Нередко приступы удушья возникают после хирургического вмешательства. В отдельных случаях полипозом поражаются другие слизистые. Назальные симптомы плохо поддаются терапии. Нередко первому приступу удушья предшествуют годы непрерывно рецидивирующего хронического ринита [12]. Чаще у больных первым симптомом является ринит, возникающий в 3 декаду жизни, после вирусной инфекции. Ринит сопровождается аносмией, ринореей. Позже развиваются полипы, БА и непереносимость аспирина [36].

Выделяют три типа клинического течения АА в зависимости от сочетания разных вариантов БА с непереносимостью НПВП и полипозом носа. Первый тип характеризуется возникновением с 12-18 летнего возраста рецидивирующего полипоза носа с последующим развитием атопической БА, а непереносимость НПВП появляется через 1,5-2 года. При втором типе возможны два варианта развития АА: 1. В 30-50 лет возникает полипоз носа, а затем спровоцированная приемом НПВП астма; 2. У больных инфекционно-зависимой БА возникает полипоз носа, а на 2-4 году заболевания присоединяется непереносимость НПВП. Третий тип АА начинается с удушья, спровоцированного приемом НПВП в возрасте старше 30 лет, а полипоз присоединяется значительно позже [50]. J. Sturtevant [65] описывает развитие АА следующим образом: на фоне длящегося годами легкого недомогания, заложенности носа, чихания, ринореи появляются приступы легкого кашля с небольшим количеством мокроты, в ближайшие месяцы к ним присоединяются приступы удушья и непереносимость НПВП. Часто у больных АА на прием НПВП кроме приступа удушья развиваются высыпания по типу крапивницы и отека Квинке. Есть данные, что у некоторых аспириночувствительных больных поражаются только верхние дыхательные пути (ринорея, чихание, носовая обструкция), без развития астмы [46].

Таким образом, симптомы АА формируются на протяжении некоторого времени, в среднем на протяжении 10 лет от появления полипоза, и с определенной последовательностью развития патологических синдромов: вазомоторный ринит, полипоз носа, БА, непереносимость аспирина, проявляющаяся при его употреблении приступами удушья, резкой заложенностью носа [15,37,57,60].

Обычно больные АА не переносят несколько препаратов различных химических групп [54]. У больных с непереносимостью аспирина и других НПВП часто развиваются псевдоаллергические реакции с искусственными добавками к пищевым продуктам. Современная промышленность широко использует различные пищевые добавки (около 2500-2700) [42] из которых особую роль играют консерванты, антиоксиданты, различные красители

в полипозную риносинусопатию. Около половины больных с полипозной риносинусопатией со временем начинают реагировать удушьем на прием ли [41]. Наибольшее распространение получил тартразин, метабисульфит, бензойная кислота, глютамат натрия. Чаще в пищевой промышленности применяют салицилаты при изготовлении напитков, сыров, маргаринов, варения, горчицы, консервированной рыбы и др. Салицилаты содержатся во многих овощах и фруктах: земляника, персики, виноград, яблоки, вишня, абрикосы, малина, слива, томаты, картофель, огурцы и др. [11]. Среди больных АА в 10-30% случаев наблюдается непереносимость желтого красителя тартразина, который используется в качестве наполнителя в пищевых продуктах, лекарствах, косметике [15]. В большинстве случаев непереносимость тартразина, также как и непереносимость НПВП, проявляется в виде астматических приступов, крапивницы, отека Квинке, фотосенсибилизации [13,15]. Имеются аналогичные данные для бензоата натрия (применяется для обработки пищевых продуктов в качестве консерванта), наркотических препаратов и местных анестетиков [15]. Однако существует и другое мнение, например J.Slapke и соавт. [31,37,63] не считают непереносимость тартразина характерной для больных АА. Для дифференциальной диагностики пищевой аллергии и извращенной реакции на тартразин В.Ф. Куры проводила провокационную пробу с тартразином [13].

Реакция на аспирин у больных АА относится к неиммунным, псевдоаллергическим, протекает по типу идиосинкразии. Непереносимость НПВП различна, что зависит от антициклооксигеназной активности препарата, его дозы и чувствительности больного. Высокой циклооксигеназной активностью обладают: салицилаты (салициловая и ацетилсалициловая кислота), полициклические кислоты (индометацин, толметин), ненасыщенные жирные кислоты (диклофенак, ибупрофен, кетопрофен, тиапрофеновая кислота), эноловые кислоты (пироксикам). Еще в 1919 г. Francis отметил, что парацетомол, фенацетин не вызывают реакции у лиц с непереносимостью аспирина [12].

Как известно, кожные тесты с лизин-аспирином отрицательные, а попытки выделить антитела против ацетилсалициловой кислоты не успешны.

Существующие теории патогенеза АА противоречивы. В последние годы стало абсолютно ясно, что повышенная аспириновая чувствительность связана с нарушением метаболизма арахидоновой кислоты (рис.1) [3,5,10,12,15,20,28,31,36,37,63]. Арахидоновая кислота (АК) высвобождается из мембранных фосфолипидов под воздействием фосфолипазы А₂ (ФА₂). Высвобожденная АК может подвергаться в дальнейшем метаболическим превращениям как с помощью циклооксигеназ системы с образованием простагландинов и тромбоксанов, которые участвуют в поддержании гомеостаза, регулируют процессы воспаления. Так с помощью системы ферментов 5-липоксигена-

зы (ЛО) АК переходит в 5S-гидро-перекиси-6, 8-транс-11, 14-цис-эйкозатетраеновую кислоту (5-НЕРЕТЕ). Тот же фермент катализирует переход 5-НЕРЕТЕ в лейкотриен А₄ (ЛТ А₄). ЛТ А₄ может

трансформироваться в лейкотриен В₄ (ЛТ В₄) под воздействием гидролазы, либо в лейкотриен С₄ (ЛТ С₄) путем конъюгации с глутатионом под воз-



Рис. 1. Схема метаболизма арахидиновой кислоты

действием глутатионтрансферазы (ГТ). ЛТ С₄ далее с помощью гаммаглутатион-трансферазы (ГГТ) превращается в лейкотриен Д₄ (ЛТ Д₄) и затем с помощью дипептидаз в лейкотриен Е₄ (ЛТ Е₄), который подвергается дальнейшему метаболизму. Три последних называют цистеин-содержащие лейкотриены (ЛТ С₄, Д₄, Е₄), которые являются мощными бронхоконстрикторными веществами, сходный эффект наблюдается у простагландина F_{2α} (ПГ F_{2α}) и тромбоксана А₂. Противоположным действием обладают простагландин и простагландин Е₂ (ПГ Е₂). Эти простаноиды имеют также провоспалительную активность. Из продуктов липоксигеназного пути провоспалительной активностью обладает ЛТВ₄, который вызывает хемотаксис лейкоцитов, способствует хемотаксису и хемотаксису эозинофилов, повышенной проницаемости сосудов [3,5,10,12,22,31,37, 63]. В начале 70-х годов была признана важная роль ПГ в патогенезе АА. Было показано, что аспирин и те НПВП, которые, как правило, вызывают перекрестную гиперчувствительность у больных АА, обладают общим свойством - они ингибируют синтез ПГ [13,32]. Н.А. Дидковский с соавт. установили, что у больных АА более высокая степень чувствительности к простагландину серии nF2α,

чем у больных с другими формами БА. В результате их исследования были установлены, коэффициент чувствительности к ПГ F_{2α}, который был равен при АА 3,8±0,26, а при атопической БА - 2,74±0,22 и инфекционно-зависимой БА - 1,36±0,64 (p<0,05) [9]. Следовательно, если у больных атопической и инфекционно-зависимой БА соответственно у 2 из 4 обследованных проба с простагландином была отрицательной, то все больные аспириновой БА оказались высокочувствительны к указанному медиатору.

Новый класс высокоактивных медиаторов - лейкотриены, так же как и ПГ, являются производными АК и были открыты в 1979 г. Р. Borgeat и В. Samuelsson. Лейкотриены играют важную роль в патогенезе многих заболеваний. Их находят в большом количестве в крови, моче, мокроте, слизистых у больных с особенно тяжелыми формами БА, атопического дерматита, аллергического ринита, а также при ревматоидном артрите, псориазе, неспецифическом язвенном колите [3,32]. Наиболее признанной теорией патогенеза АА в настоящее время является циклооксигеназный блок биотрансформации АК, индуцированный аспирином обусловленный дефектом фермента циклооксигеназа, и как следствие этого усиленного мета-

болизма арахидоновой кислоты по альтернативному-липоксигеназному пути [36,37,59,63]. В результате увеличивается синтез ЛТ С₄, Д₄, Е₄, которые вызывают отек слизистой бронхов и бронхоспазм [37,59,61,63]. Действие на бронхи ЛТ выражается в мощном бронхоспазме, которое в 1000-5000 раз превышает действие гистамина, и в 10 раз действие метахолина по стимуляции секреции слизи [3]. В настоящее время считают, что основным медиатором при БА является медленно реагирующая субстанция анафилаксии (МРС-А), представляющая собой цистеинсодержащие ЛТ [67]. В 1938 г. Feblеr и Kellaway при воздействии яда кобры обнаружили медленно реагирующую субстанцию анафилаксии (МРС-А) в легочной ткани [3,12]. В 1960 г. Brockehurst и др. сделали заключение, что МРС-А - исключительно важный медиатор аллергии, а J. Samuelsson и его коллеги установили структуру МРС-А [12]. В 1964 г. А.Д. Адо и Л.М. Ишимова исследовали условия образования и выделили МРС-А из легких сенсibilизированных животных. При воздействии антигенов практически постоянно в перфузате изолированного препарата легких обнаруживается МРС-А и гистамин, причем антигистаминные препараты не снимают бронхоспазма [1]. Во время приступа БА активность МРС-А повышается более в 1000 раз [52].

Подчеркивая роль цистеин-лейкотриенов в патогенезе АА, следует отметить повышенное содержание ЛТ Е₄ (приблизительно в 3-6-10 раз) в моче и ЛТ С₄ - в назальном секрете у больных АА в сравнении с другими вариантами БА. Хотя содержание ЛТ Е₄ высокое у больных АА, однако корреляционной связи не найдено между содержанием ЛТ Е₄ и ОФВ₁. Однако провокация аспирином резко повышает количество ЛТ С₄ и ЛТ Е₄ в моче, в назальном секрете и бронхиальном лаваже [12,37,63]. А. Szczeklity, M. Sanak (2000) отметили у больных АА усиленную продукцию цистеинил-лейкотриенов гиперэкспрессию ЛТ С₄ - синтазы в бронхах, что авторы объясняют генетическим полиморфизмом гена ЛТ С₄ - синтазы (5-липок-сигенза). Последний обнаруживается в 70% у больных с АА [63,64].

Большой интерес представляет также тромбоцитарная теория патогенеза АА [12]. Было обнаружено, что тромбоциты больных АА в отличие от тромбоцитов здоровых активируются *in vitro* под действием НПВП, что проявляется дегрануляцией этих клеток с выбросом цитотоксинов и провоспалительных медиаторов. Другие клетки периферической крови не активируются под действием НПВП *in vitro*. Как известно, вызванная НПВП блокада ЦО приводит к угнетению продукции простагландина Н₂. Авторы тромбоцитарной теории предполагают, что снижение уровня данного простагландина играет важную роль в активации тромбоцитов у больных АА [12].

Под влиянием фактора активации тромбоцитов, интерлейкина-8 (ИЛ-8), ЛТВ₄ в сочетании с ИЛ-3 и гранулоцитарно-макрофагальным коло-

нистимулирующим фактором (GM-CSF) происходит накопление гранулоцитов в шоковых органах и их активация. В результате высвобождаются провоспалительные цитокины (ИЛ-5, ИЛ-8, GM-CSF), которые вызывают хемотаксис и активацию эозинофилов, нейтрофилов и других эффекторных клеток, а также выброс липидных медиаторов, в результате развивается повышение проницаемости сосудов, отек, бронхо- и вазоконстрикция. Помимо того, индуцируются вещества, обладающие повреждающим действием на ткани - лизосомальные ферменты, активные формы кислорода, главный катионный белок, эозинофильный катионный белок. Обнаружена прямая корреляционная зависимость в острый период БА между выраженностью эозинофилии в крови и содержанием провоспалительных эйкозаноидов (ЛТ В₄, простаглицлин и ТХ) [22]. Число эозинофилов в крови больных с АА выше в 4 раза, чем у лиц с БА, хорошо переносящих аспирин, и в 15 раз у лиц без астмы. Кроме того, у больных АА в дыхательных путях увеличена экспрессия ИЛ-5, который участвует в стимуляции, активации, созревании и выживании эозинофилов [54].

Т.П. Сизых считает, что в основе АА лежит аспириновый гепатоз - генетически по аутосомно-доминантному типу детерминированная энзимопатия системы цитохромов гепатоцитов и ферментов метаболизма глутатиона, вызывающая извращенный метаболизм АК с избыточной продукцией активных форм лейкотриенов, что клинически реализуется под влиянием неблагоприятных условий окружающей среды обитания человека и его образа жизни. Это подтверждается рядом исследований, проведенных в нашей клинике [20]. Н.Ю. Ефимовой (1994) в 68,8% случаев при неразвернутой АА и в 90,4% - при ее развернутой форме установлен производственный контакт с гепатотоксичными веществами. При комплексном исследовании функций печени обнаружено поражение печени в 100% случаев у больных АА [10]. В результате биохимического исследования выявлено снижение синтетической (уменьшение холинэстеразы, альбуминов, соотношения альбумины/глобулины), и повышение холестатической (увеличение щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы, билирубина, холестерина) функции печени. Кроме того, скорость захвата радиофармпрепарата гепатоцитами у этих больных более всего снижена и эти нарушения функциональной активности клеток печени достоверно возрастают пропорционально увеличению степени тяжести заболевания, которые показывают еще и снижение поглотительно-выделительной функции печени. При исследовании биотрансформационной функции печени с помощью антипиринового теста было установлено удлинение времени полувыведения (Т_{1/2}) и снижение клиренса антипирина (С₁. ант), которые свидетельствуют о снижении активности монооксигеназной системы, в том числе цитохрома Р-450 в 1,5 и 1,7 раза в отличие от здоровых и больных atopической бронхиаль-

ной астмой (АБА) [10,22]. При этом данных за инфекционные и другие гепатиты у исследуемых больных АА не было обнаружено. У больных хроническими вирусными гепатитами обнаружены иной клинико-биохимические синдромы (цитолитический, мезэнхимально-воспалительный) коих у больных АА не было найдены [18]. Это свидетельствует не о вторичном происхождении наблюдаемого поражения печени при АА, а о первичном поражении печени не инфекционной природы, т.е. о гепатозе.

Кроме того, сотрудником нашей клиники Т.П. Бардымовой обнаружен своеобразный каскад изменений в системе ферментов глутатиона у больных АА при разной степени тяжести течения, в т.ч. и при легкой, и даже в фазу ремиссии [5,20]. Найдено в обе фазы (обострение и ремиссии) АА снижение активности глутатион-пероксидазы (ГПО) в сочетании с высоким уровнем гамма-глутамил-трансферазы (ГГТ), снижение у них глутатион-трансферазной активности в плазме и повышения ее в эритроцитах относительно здоровых. Последние данные подтверждают наличие у больных АА напряжения функционирования АОС и нарушения биотрансформации ксенобиотиков, в т.ч. и аспирина, особенно, на фоне снижения активности цитохрома Р-450, что имеет место при АА. Это подтверждается наличием дефицита селена в крови у больных АА, так как глутатион - пероксидаза - селен-содержащий фермент.

Выявленные изменения в системе монооксигеназ и ферментов глутатиона свидетельствуют о значительных системных нарушениях защиты организма больного АА от активных форм кислорода (АФК) и его вторичных продуктов, о значимых нарушениях метаболизма ксенобиотиков, продуктов обмена веществ, биологически активных веществ, в т.ч. эйкозаноидов, синтеза ДНК, процессов пролиферации.

Таким образом, нарушения в системе монооксигеназ и ферментов глутатиона, ответственных за метаболизм эндо- и экзогенных веществ, в т.ч. медиаторов воспаления, ведет к снижению клиренса их печенью, и как следствие к хроническому нарушению метаболического гомеостаза - метаболическому синдрому, длительной циркуляции в повышенной концентрации продуктов протеолиза, АФК, гидроперекисей, лейкотриенов.

Работа Л.Г. Смольковой, проведенная в нашей клинике подтвердила наличие метаболического синдрома у больных АА не только в фазу обострения, но и в ремиссию. Поскольку она обнаружила повышенный уровень низко- и среднемолекулярных веществ в эритроцитах и плазме крови. Нарастание их концентрации подтверждается тесной корреляционной связью со степенью тяжести болезни [20,23].

Другим сотрудником нашей клиники С.А. Багдушкиным (1995) выявлен выраженный дисбаланс и более высокие концентрации продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови у

больных БА, сочетающейся с патологией печени [4].

Полученные результаты наших исследований последних 15 лет по АА позволяют полагать, что нарушение биотрансформационной функции печени ведет к недостаточно полному метаболизму аспирина, НПВП, антипиретиками системами ферментов монооксигеназ и глутатиона, их аккумуляции в организме, к повышению концентрации в крови эйкозаноидов и других метаболитов, нарушению метаболического гомеостаза, интоксикации. Если учесть, что ферменты глутатиона - активные участники метаболизма арахидоновой кислоты, то вероятно, этим можно объяснить механизм повышения концентрации эйкозаноидов у больных АА.

Существует еще ряд теорий патогенеза АА: наличие функциональной недостаточности нейтрофилов, нарушение реакции связывания комплекса, гистамин-медиатора, опосредующий побочные реакции на НПВП. Также отводится определенное значение в формировании АА изменению метаболизма микроэлементов, таких как кальций, магний, селен, медь и цинк [15,26,27,29].

Предположить АА можно на основании данных анамнеза, однако верифицировать диагноз можно только при наличии признака, подтверждающего аспириновую непереносимость. Наиболее достоверными считаются провокационные тесты с аспирином и НПВП. У 85% больных АА провокационные пероральные пробы с аспирином положительные [64,66]. Среди провокационных проб наибольшее распространение получил тест с дробными, постепенно возрастающими дозами внутрь аспирина, что является необходимым условием для предупреждения осложнений. Пероральные тесты сопряжены с риском тяжелых реакций, поэтому некоторые авторы отдают предпочтение ингаляционным и назальным тестам с лизин-аспирином [15,31,37,38,51]. Провокация с аспирином сопровождается нарушением дыхания и вызывает появление в моче цистеинил-ЛТ [37,63]. Н.П. Княжевская предлагает для диагностики АА оценивать эффективность теофедрина: терапия либо неэффективна, либо имеются двухфазный эффект - сначала наступает улучшение, а затем - ухудшение состояния больного [12]. В последнее время разрабатывается лабораторная диагностика АА, связанная с определением ЛТ E_4 в моче и ЛТ C_4 в назальном лаваже [12,58,62,63].

В настоящее время в лечении БА, в том числе и аспириновой, основная роль отводится длительному приему противоастматических противовоспалительных лекарств, с применением ступенчатого подхода в подборе препарата, доз, способа приема их, при котором интенсивность терапии увеличивается по мере нарастания степени тяжести астмы [12,37,48]. Больным АА требуются высокие поддерживающие дозы ингаляционных кортикостероидов, необходимо также длительное лечение назальных симптомов топическими стероидами. Часто приходится прибегать и к назначению

системных стероидов [9,12,31]. По последним данным больные АА в 79% случаев от всех форм получают длительно глюкокортикостероиды (ГКС) внутрь или ингаляционно. Из них половина находится на системном их применении. 32% - на ингаляционной ГКС (среднего доза 800-2000 мкг/сут), а около 20% - внутривенного 1 год и более [37,50,63]. Однако течение АА сохраняется торпидным и прогрессирующим, посему продолжается разрабатывание различных патогенетических подходов к терапии АА.

Применяемая элиминационная терапия, в результате ограничения контакта с непереносимыми и раздражающими факторами дает у трети больных АА хорошие и удовлетворительные результаты (Г.Б. Федосеев, 1988). Учитывая малый эффект диетических и медикаментозных ограничений и принимая во внимание то, что последние мешают нормальному образу жизни больного и не всегда удается их соблюдать, для лечения больных АА ряд авторов считают, что предпочтительнее использовать метод десенсилизации с помощью ацетилсалициловой кислоты (аспирин). Метод десенсилизации аспирином [2,9,12,24,26,31,32,35,36,37,59,62,63,], предложенный в 1983 г. Asad с соавт, Lumry с соавт, основан на феномене развития толерантности больного АА к повторному воздействию НПВП [12]. Авторы считают, что длительный прием данных препаратов истощают способность тучных клеток секретировать биологически активные вещества, в результате наступает толерантность к аспирину [26]. Кроме того, десенсилизация аспирином хорошо контролирует симптомы риносинусита и БА [44,63,64]. Вопрос о десенсилизации и поддерживающей терапии аспирином для лечения больных АА до сегодняшнего дня изучается, обсуждается. Вместе с тем механизмы десенсилизации неизвестны, к сожалению до сих пор не разработаны четкие показания и противопоказания к десенсилизации больных АА [3102]. А.Г. Чучалин с соавт. отметили, что положительный эффект от десенсилизации аспирином у больных АА проявлялся уже через 2 месяца и сохранялся в течение 2,5 лет. Однако авторы сообщают, что у 6 из 20 (33,3%) больных пришлось отказаться от намерения довести десенсилизацию до конца. Причинами сего были прогрессирование течения астмы (у 2 больных), желудочно-кишечные проблемы (у 2), характерологические особенности (у 2). По клиническим признакам эти больные не отличались от тех, которые были успешно десенситивизированы. Авторы сделали вывод, что десенсилизация аспирином является патогенетически оправданным и эффективным методом терапии АА [24,31,32]. Г.Б. Федосеевым с соавт. при проведении десенсилизации аспири-

ном больным АА получили отличный и хороший эффект в 71,4% случаев [26]. Несомненно, результаты лечения десенсилизации лиц с АА в значительной мере определяются своевременным установлением диагноза, знанием механизмов развития заболевания и больше всего зависит от тяжести заболевания. Однако накопленный опыт по данному методу показывает возможность его применения только при начальных проявлениях непереносимости НПВП в виде рино-конъюнктивального синдрома и при легком, персистирующего течения АА [26,44,59,63,64].

Как один из методов лечения используется гемосорбция. После ее применения на 7-10 день наступает клиническое улучшение с положительными изменениями в функциональном состоянии бронхорецепторного аппарата и со снижением чувствительности бронхов к ПГ F_{2a} [9].

В последнее время появился новый класс - противовоспалительных противоастматических препаратов - антагонисты лейкотриеновых рецепторов (zafirlukast, montelukast, pranlukast), антагонисты 5-липоксигеназы (zileuton) [3,12,31,37,44,48,59,63]. Результаты исследования указывают на то, что эти препараты быстро устраняют базальный тонус дыхательных путей, создаваемый лейкотриенами, вследствие хронической активации 5-липоксигеназной ферментной системы. В проведенных исследованиях подключение zafirlukast к терапии АА вызывает возрастание ОФВ₂, показателей пиковой скорости выдоха в утренние и вечерние часы, уменьшение числа ночных приступов удушья по сравнению с группой плацебо [36,37,50,59,63,64]. Zafirlukast эффективен как при монотерапии, так и в сочетании с другими препаратами, используемыми в качестве базовой терапии астмы. Исследования также показали хороший эффект антагонистов лейкотриенов в комбинации с ингаляционными и пероральными глюкокортикостероидами.

Таким образом, АА в основном является дисметаболической, без существенной роли в ее формировании аллергических процессов. В последнее время появились новые методы лечения и новые препараты, которые влияют на патогенетическое звено АА, но они не изменили её прогрессирующее, тяжелое, торпидное течение. У половины больных течение АА тяжелое, кортикоидозависимое, в 30% случаев - среднетяжелое, которое можно контролировать ингаляционными ГКС и только в 20% - легкое, интермиттирующее течение. Не смотря на большой интерес учёных, разных медицинских специальностей к проблеме АА, многие этио-патогенетические аспекты, все ещё остаются нерешенными.

ASPIRIN-INDUCED ASTHMA

B. Solongo.

(Irkutsk Medical University)

The analysis of literary data on the problem of aspirin-induced asthma (AIA) is presented in the article. It has been revealed that the modern methods, using in treatment of AIA, do not change its torpid severe progressing course. It shows, that the problems of etiology and pathogenesis stay yet investigated insufficiently.

Литература

1. Адо А.Д. Общая аллергология // М.: Медицина. - 1978. - 424 с.
2. Адо А.Д. Частная аллергология // М.: Медицина. - 1978. - С.57-211.
3. Адо В.А., Мокроносова М.А., Перламутров Ю.Н. Аллергия и лейкотриены // Клиническая медицина. - 1995. - №12. - С.9-12.
4. Баглушкин С.А. Состояние протеиназно-ингибиторной системы у больных разными формами бронхиальной астмы // Дисс. ... канд. мед. наук. - Иркутск, 1995. - 160 с.
5. Бардымова Т.П. Активность ферментов метаболизма глутатиона у больных бронхиальной астмой // Дисс. ... канд. мед. наук. - Иркутск, 1995. - 175 с.
6. Биличенко Т.Н. Распространенность хронического бронхита и бронхиальной астмы (данные эпидемиологических исследований) // Пульмонология. - 1994. - №1. - С.78-83.
7. Горячкина Л.А., Куря В.Ф., Скворцова В.А. Особенности "аспириновой триады" в зависимости от форм бронхиальной астмы // Клиническая медицина. - 1985. - Т.63, №9. - С.54-57.
8. Гуцин И.В. Немедленная аллергия и противоаллергические лекарственные средства // Materia medica. - 1993. - №1. - С.7-29.
9. Дидковский Н.А., Трескунов В.К., Захаржевская Т.В. и др. Гемосорбция в лечении больных аспириновой бронхиальной астмой // Клиническая медицина. - 1989. - №12. - С.40-44.
10. Ефимова Н.Ю. Функциональное состояние печени у больных аспириновой бронхиальной астмой // Дисс. ... канд. мед. наук. - 1994. - Иркутск, 163 с.
11. Жуковский А.М., Ключев Б.В. Пищевая аллергия в практике педиатра. Обзор литературы // МРЖ. В. Педиатрия. - 1984. - №9. - С.36-44.
12. Княжевская Н.П. Аспириновая бронхиальная астма и антагонисты лейкотриенов // Рус. мед. журнал. - 2000. - Т.8, №12 (113). - С.505-509.
13. Куря В.Ф. Клинико-патогенетические особенности бронхиальной астмы в сочетании с лекарственной непереносимостью ацетилсалициловой кислоты и пиразолоновых препаратов: Автореферат дис. ... канд. мед. наук. - Москва, 1985. - 24 с.
14. Мерцалова Н.Н. К вопросу о дифференциальном диагнозе и взаимоотношении между бронхиальной астмой и заболеваниями, характеризующимися симптомами бронхоспазма. - В кн.: Материалы к V Межобластной научной конференции терапевтов. Ленинград. - 1969. - С.157-160.
15. Никонова М.А. Распространенность, клинические аспекты аспириновой астмы среди жителей города и села Иркутской области // Дисс. ... канд. мед. наук. - Томск, 2001. - 128 с.
16. Просекова Е.В., Гельцер Б.И., Шестовская Т.Н. Фармакоэкономические аспекты бронхиальной астмы // Тер. архив. - 2000. - №3. - С.53-58.
17. Пыцкий В.И. Бронхиальная астма: определение, классификация, патогенез // Рос. мед. журнал. - 2001. - №1. - С.34-41.
18. Сафроненко Н.К., Сизых Т.П., Солонго Б. и др. Состояние биотрансформационной функции печени у больных хроническими вирусными гепатитами (сообщение 1) // Сиб. мед. журн. - 2002 - №5. - С.17-23.
19. Сизых Т.П. и др. Неотложные состояния в аллергологии // В кн.: Неотложные состояния в практике врача-терапевта. - Иркутск, 1994. - С.141-151.
20. Сизых Т.П. Патогенез аспириновой астмы // Сиб. мед. журнал. - 2002. - №2. - С.5-7.
21. Смирнова С.В. Аллергия и псевдоаллергия (к вопросам о распространенности, этиологии, патогенеза, дифференциальной диагностики и терапии) // Красноярск, 1997. - 222 с.
22. Смирнов И.Е., Ксензова Л.Д., Задкова Г.Ф. и др. Изменение метаболизма арахидоновой кислоты при atopических болезнях у детей // Педиатрия. - 1998. - №4. - С.25-38.
23. Смолькова Л.Г. Некоторые аспекты метаболического статуса у больных разными формами бронхиальной астмы // Дисс. ... канд. мед. наук. - Иркутск, 1999. - 162 с.
24. Сулаквелидзе И.В. Изучение клинко-патогенетической особенности и терапии аспириновой бронхиальной астмы // Дисс. ... канд. мед. наук. - Москва, 1989. - 28 с.
25. Тареев Е.М. Коллагенозы // М.: Медицина, 1965. - 380 с.
26. Федосеев Г.Б., Плещников М.С., Нуржанова С.А., Рязанцев С.В. Особенности течения астматической триады и методы медикаментозного лечения больных с данной патологией // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. - 1988. - №4. - С.51-54.
27. Федосеев Г.Б., Эмануэль В.Л., Жихарев С.С. и др. Роль микроэлементов в патогенезе и клинике бронхиальной астмы // Клиническая медицина. - 1989. - №12. - С.44-48.
28. Федосеев Г.Б., Петрищев Н.Н., Евсюкова Е.В. Аспириновая астма (клиника, патогенез, лечение) // Тер. архив. - 1997. - №3. - С.53-58.
29. Чистяков Г.М., Чебуркин А.А., Деева Т.Ф. Псевдоаллергические реакции у детей // Педиатрия. - 1993. - №1. - С.76-80.
30. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма // М.: Медицина, 1997. - Т.2. - С.64-83.
31. Чучалин А.Г., Сулаквелидзе И.В. Проблема аспириновой астмы // Тер. архив. - 1989. - №10. - С.92-97.
32. Чучалин А.Г., Припутенова З.В., Сулаквелидзе И.В. Отдаленные результаты лечения аспирином больных аспириновой бронхиальной астмой // Тер. архив. - 1989. - №8. - С.41-43.
33. Юренев П.М., Семенович Н.И., Чучалин А.Г. Спорные вопросы классификации бронхиальной астмы // Клиническая медицина. - 1971. - Т.49, №12. - С.129-134.
34. Arrighi H.M. US mortality: 1941 to 1989 // Ann Allergy Asthma Immunol. - 1995. - Apr. - Vol.74, N.4. - P.321-326.
35. Asad S.J., Youlten L.J., Lesson M.M. Specific desensitisation in aspirin-sensitive urticaria; plasma prostaglandin levels and clinical manifestation // Clin. Allergy. - 1983. - Vol.13, N.5. - P.459-466.
36. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management // J. Allergy Clin Immunol. - 1999. - Vol.104, N1. - <http://www.mdconsult.com>.

37. Babu K.S., Salvi S.S. Aspirin and asthma // *Chest*. - 2000. - Vol.118. - P. 1470-1476.
38. Dahlen B., Zetterstrom O. Comparison of bronchial and per oral provocation with aspirin in aspirin-sensitive asthmatics // *Eur. Respir. J.* - 1990. - N.3. - P.527-534.
39. Drotau G. Depistage de moyens de prevention de l'allergie // *Immunol. Med.* - 1992. - Vol.9, N.5. - P. 173-178.
40. Fisher T.J., Guilfoile T.D., Kesarwala H.H. et al. Adverse pulmonary responses to aspirin and acetaminophen in chronic childhood asthma // *Pediatrics*. - 1983. - Vol.71, N.3. -P.313-318.
41. Frei Ph. C., Frei C., Latin J.P. L'asthme du restaurant // *Rev. med. Suisse Romande*. - 1990. - Vol.110, N.8. - P.667-669.
42. Juhlin L. Intolerance to food and drugs additives // *Allergic reaction of drug*. - Berlin e.a., 1983. - P.639-655.
43. International consensus report on diagnosis and management of asthma. Publication №№92-3091. Bethesda, Maryland 20892, USA. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health, 1992. - P.62.
44. Israel E., Fischer A.R., Rosenberg M.A. et al. The role of 5-lipoxygenase products in the reaction of aspirin-sensitive asthmatics to aspirin // *Am Rev Respir Dis*. - 1993. - Vol.148. - P.1447-1451.
45. Godard Ph., Bousquet J., Michel F.B. // *Clin Asthma Rev*. - 1997. - Vol.1, N.1. - P. 19-22.
46. Kowalski M.K. Rhinosinusitis and nasal polypsis in aspirin sensitive and aspirine tolerant patients: are they different? // *Thorax*. - 2000. - Vol.55, Suppl.2. - P.84-86. <http://www.mdconsult.com>.
47. Lamblin C., Tille-Leblond I., Darras J. et al. Sequential evaluation of pulmonary function and bronchial hyperresponsiveness in patients with nasal polyposis: a prospective study // *Am. J Respir Crit Care Med*. - 1997. - Vol.155. - P.99-103.
48. Lemanske R.F., Busse W W. Asthma // *J Allergy Clin Immunol*. - 2003. - Vol.111, №2. <http://www.mdconsult.com>.
49. Lumry W.R., Gurd J.G., Zeiger R.S. et al. Aspirin-sensitive rhinosinusitis : the clinical syndrome and effect of aspirin administration // *J. Allergy Clin Immunol*. - 1983. - Vol.71, N.6. - P.580-587.
50. McGeehan M., Bush R.K. The mechanisms of aspirin-intolerant asthma and its management // *Curr Allergy Asthma Ren*. - 2002. - Vol.2, N.2. - P.117-125.
51. Nizankowska E. et al. Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma. // *J. Allergy Clin Immunol*. - 1998. - Vol.101. - P.581-86.
52. Ohtsu H., Mue S., Tamura G et al. Measurement of SRS-A activities in plasma of asthmatic patients // *Tonokuj. Exp. Med*. - 1985. - Vol.145, N.2. - P.197-203.
53. Patriarca G., Venuti A., Bonini W. Allergy to pyrimidone (aminopirine) // *Ann Allergy*. - 1973. - Vol.31. - P.84-86.
54. Quiralte J., Blanco C., Castillo R. et al. Intolerance to nonsteroidal antiinflammatory drugs // *Allergy Clin Immunol*. - 1996. - Vol.98, N.3. - P.678-685.
55. Rodriguez E., Lopez F., Hernandez B. et al. Asthma in children and ASA intolerance // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol*. - 1993. - Nov. - Vol.3, №6. - P.315-320.
56. Samter M. Intolerance to aspirin // *Horp. Pract*. - 1973. - Vol.8, N. 12. -P.85-89.
57. Samter M., Beers R.F.J. Intolerance to aspirin: clinical studies and consideration of its pathogenesis // *Ann. Intern. Med*. - 1968. - Vol.68. - P.975-983.
58. Sampson A.P., Cowburn A S., Sladek K. et al. Profound overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from aspirin intolerant asthmatic patients // *Int. Arch. Allergy Immunol*. - 1997. - Vol.113. -P.355-357.
59. Schiavino D., Nucera E., Milani A. et al. The aspirin disease // *Thorax*. - 2000. - Vol.55, Suppl.2. <http://www.mdconsult.com>.
60. Settiani G.A. Aspirin sensitivity and allergy // *Bio-med. Pharmacother*. - 1988. - Vol.12, N.8. - P.493-498.
61. Sladek K., Szecklik A Cysteinyll leukotriene overproduction and mast-cell activation in aspirin provoked bronchospasm in asthma // *Eur. Respir. J.* - 1993. - Vol.6. -P.391-9.
62. Slepian I.K., Mathews K.P., McLean J.A. Aspirin-sensitive asthma.// *Chest*. - 1985 - Vol.87. - P.386-91.
63. Szecklik A., Stevenson D.D Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management // *J. Allergy Clin. Immunol*. - 1999. - Vol.104 -P.5-13.
64. Szczeklik A., Sanak M. Genetic mechanisms in aspirin-induced asthma // *Am. J. Respir Crit. Care Med*. - 2000. -Vol.161. -P.142-146.
65. Sturtevant J. NSAID-induced bronchospasm - a common and serious problem A report from MEDSAFE, the New Zealand medicines and medical devices safety authority // *N.Z.J.* - 1999. - Sept. - Vol.95, N.421. -P.84.
66. Stevenson D.D. Commentary: The American experience with aspirin desensitization for aspirin-sensitive rhinosinusitis and asthma // *Allergy Proc*. - 1992. - Jul.-Vol.13, N.14,-P. 185-92
67. Wasserman S.I. The mast cell and theophylline in asthma // *Amer. J. Med*. -1985. - Vol.79, N.6. - P.22-25.
68. Widall F., Abramson P., Lermoyez J. Anaphylaxis et idiosyncrasy // *Press Med*. - 1922. - Vol.30, N.2. - P.189-193.