

Оригинальные исследования

О СИЗЫХ Т.П. -
УДК 616.514 (048,8)

НОВЫЕ ДАННЫЕ О ПАТОГЕНЕЗЕ ПСЕВДОАЛЛЕРГИЙ

Т.П. Сизых.

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор - акад. МТА и АН ВШ д.м.н., проф. А.А. Майборода, кафедра факультетской терапии, зав. - д.м.н. Ф.И. Белялов)

Резюме. Накопленные нами научные факты на протяжении последних 20 лет, дали новые воззрения на механизмы развития псевдоаллергических состояний, что и отражено в статье.

Наибольшее значение в генезе аспириновой астмы придается нарушению метаболизма арахидоновой кислоты [22,23,24,28,29]. Аспириновая бронхиальная астма (АА) является классическим представителем псевдоаллергии, которая наиболее изучена. Аспирин, другие жаропонижающие ненаркотические обезболивающие, НПВС, растительные салицилаты, пищевой краситель - тартразин, бензойная кислота блокируют ключевой фермент - циклооксигеназу [22,26,27], в связи с чем ее расщепление идет по липоксигеназному пути с образованием лейкотриенов (ЛТ). Данная теория патогенеза АА подтверждена многими экспериментальными исследованиями [21,27], клиническими наблюдениями и обнаружением у данных больных повышенного уровня биологически активных веществ, в частности ЛТ. Созданы антилейкотриеновые препараты [23]: антагонисты цистениновых рецепторов и ингибиторы синтеза ЛТ [19]. Последние снижают частоту приступов удушья, потребности в (32-агонистах короткого действия и повышают достоверно ОФВ1 [28]. Эффективность глюкокортикостероидов (ГКС) в фазу обострения АА также связана с подавлением синтеза не только цикло-, но и липоксигеназного пути распада арахидоновой кислоты за счет ингибирования фосфолипазы А2, а, следовательно, и синтеза ЛТ и простагландинов [20]. Однако на настоящее время остаются не изученными причины и механизмы такого дефектного метаболизма ксенобиотиков, биологически активных веществ (БАВ) у части человечества, страдающих АА. Что касается этиологии и патогенеза других псевдоаллергических состояний (крапивницы, анафилактического шока и др.) они остаются еще менее изученными, нежели АА. Тому свидетельство отсутствие высокочувствительных методов диагностики и лечения псевдоаллергических состояний, что свидетельствует о недостаточном уровне знаний их причин и патогенеза. Предложенные тесты: аспириновый, тартразиновый - мало чувствительны, особенно на ранних до- и клинических стадиях проявления псевдоаллергий. Диагностическая чувствительность этих тестов становится значима при выраженном развернутом тяжелом варианте течения АА.

На протяжении последних двух десятков лет нами изучались функции печени у больных с ал-

лергическими заболеваниями и псевдоаллергическими состояниями, так как нами было установлено у всех больных АА, хронической крапивницей наличие клинико-биохимических признаков поражения печени [17]. Предполагалось, что причиной тому являлись описторхоз, вирусные гепатиты. Однако в дальнейшем эти версии были сняты, т.к. распространенность их среди больных, страдающих АА, крапивницей была не чаще, чем у больных atopической бронхиальной астмой или аллергической крапивницей [14,18]. Более того, были обнаружены отличительные клинико-биохимические синдромы поражения печени у больных с псевдоаллергиями, нежели у больных вирусными гепатитами [6]. Так при АА отмечено снижение: поглотительной способности гепатоцита (по данным динамической сцинтиграфии, повышенный уровень только непрямого билирубина); активности ферментов монооксигеназ, цитохрома Р-450 - биотрансформационной (увеличено время полураспада антипирина и снижение его клиренса); синтетической (снижение холинэстеразы, холестерина, фибриногена) и выделительной (по данным динамической у-сцинтиграфии) функций печени. У них не наблюдался полный цитолитический синдром, который свойственен вирусным гепатитам, но всегда отмечалось достоверное легкое повышение уровня фермента АЛТ, вероятно, за счет несостоятельности мембран клеток, при нормальном содержании АСТ и не выраженный холестаз. При хронических же вирусных гепатитах регистрировался выраженный полный цитолитический синдром (повышение АСТ и АЛТ), холестаз и мезенхимально-воспалительный синдромы. Стало понятным, что это два разных патологических процесса: при АА - метаболический гепатоз, при вирусных - инфекционный гепатит [10]. Подобные АА нарушения функций печени позже были зарегистрированы у больных анафилактическим шоком [5], крапивницей и отеком Квинке [14]. Выявленные при псевдоаллергических состояниях нарушения функций печени нами названы аспириновым гепатозом, т.к. маркером его клинического проявления является аспирин, другие препараты, естественные салицилаты, обладающие свойством ингибировать циклооксигеназный путь распада арахидоновой кислоты у лиц с заведомо дефектным ее метаболизмом.

Встал вопрос, каковы же причины и механизмы развития данного гепатоза, который отслеживается в 100% случаев у больных с псевдоаллергическими состояниями?

В ходе клинического наблюдения и клико-генеалогических исследований был установлен факт высокой частоты наследования однотипных клинических проявлений псевдоаллергии среди кровных родственников больных АА. Клико-генеалогическое исследование провели 34 пробандов и их 111 родственников, больных АА, у которых было подтверждено наличие положительных аспиринового и антипиринового тестов. Дали согласие на обследование 85 (76,6%) родственников. Зарегистрировано наследование АА в 50% случаев в каждом потомстве с наибольшей частотой по линии мать - дети (91,3%), чем отец - дети (8,7%). При этом чаще этот признак передавался от матери к дочери, чем от матери к сыну [13,18]. Антипириновый тест позволяет подтвердить наличие или отсутствие энзимопатии в системе монооксигеназ, а, следовательно, и извращенный путь метаболизма арахидоновой кислоты, БАВ, ксенобиотиков и др.

Сегрегационный анализ по методу Вайнберга позволил у них установить аутомно-доминантный тип наследования АА [18]. В условиях урбанизации, индустриализации, загрязнения среды обитания человека, обрушившего шквала ксенобиотиков, пищевых красителей, ароматизаторов, консервантов, всевозможных добавок и др., происходит срыв адаптации к экологическим факторам, структур и функции мутантного гена [9], в нашем случае - к недостаточности цитохрома Р-450. Проявляется это на организменном, индивидуальном уровне патологическими псевдоаллергическими состояниями, т.е. идиосинক্রазией.

Тоже прослеживается клинически при крапивницах, отеке Квинке, побочных действиях лекарственных веществ.

Изучение биотрансформационной функции печени у больных с различными клиническими вариантами псевдоаллергии позволило выявить одну и ту же закономерность - это снижение активности ферментных систем микросомальных оксигеназ [5,7,10,11,13,14,17,15,18]. Как видим из таблицы, при всех вариантах псевдоаллергии (АА, анафилактический шок, разных клинических вариантах псевдоаллергических крапивниц) отслеживаются достоверно одинаковые изменения: удлинение времени полураспада антипирина и снижение его клиренса по отношению к здоровым больным, к истинным аллергическим заболеваниям и хроническому гепатиту. При последних, подобных изменений не обнаружено. Обращает внимание, что даже при неразвернутой форме АА (когда у больных имеется круглогодичная риносинусопатия и/или крапивница в сочетании с гепатобилиарным синдромом с указанием или без - на непереносимость естественных и синтетических салицилатов) также найдено существенное снижение активности ферментов монооксигеназ (цитохрома Р-450) с удлинением периода полураспада

антипирина и снижением его клиренса [18]. Обращает внимание, что достоверных различий по показателям ТЛ антипирина и его клиренса при различных вариантах псевдоаллергических состояний не обнаружено. Отсутствие подобных изменений в системе монооксигеназ при хронических вирусных гепатитах [14] еще раз подтверждает, что последние не лежат в основе развития гепатобилиарного синдрома у больных псевдоаллергией. Природа выявленных нарушений лежит в уникальной, универсальной биотрансформационной функции печени, т.е. в системе ферментов микросомальных оксидаз и они не зависят от тяжести и давности процесса. Степень тяжести псевдоаллергических состояний напрямую связана с функциональным состоянием вовлеченных органов-мишеней, включившихся в саногенез [2].

Итак, главный дефект метаболизма при АА, анафилактическом шоке, различных клинических вариантах крапивниц обусловлен наследственной энзимопатией в ферментах систем микросомальных оксидаз, встроенных в мембраны эндоплазматического ретикулума, ответственных за биотрансформацию (детоксикацию) и удаление из организма низкомолекулярных ксенобиотиков, в т.ч. лекарственных веществ, БАВ (гистамина, лейкотриенов и др.), метаболитов бактериальной флоры, гормонов и веществ, образующихся в результате распада тканей [18]. Биологическая роль систем ферментов микросомальных оксидаз сводится к превращению жирорастворимых веществ в водорастворимые т.к. последние менее токсичны и быстрее выводятся из организма. В то время как жирорастворимые ксенобиотики, БАВ и др. для организма более токсичны и накапливаются в крови, лимфе и биомембранах. При аспириновом гепатозе, клинически проявляющемся псевдоаллергией, идет накопление промежуточных продуктов обмена, токсических веществ, которые сами непосредственно оказывают повреждающее действие на ткани, приводят к несостоятельности мембран клеток и не иммунной либерации клетками: тучными, эозинофилами, тромбоцитами, нейтрофилами биологически активных веществ. В свою очередь, из-за сниженной поглотительной функции гепатоцитов, медленной биотрансформации БАВ, последние длительно циркулируют, накапливаясь в крови, лимфе, способствуя торпидному прогрессирующему течению не иммунного воспалительного псевдоаллергического процесса. Система ферментов микросомальных оксидаз ответственна за I этап детоксикации печени.

Второй этап детоксикации в печени складывается из конъюгации метаболитов ксенобиотиков, гормонов, БАВ и др. с глюкуроновой кислотой и глутатионом. Проведенные в нашей клинике в начале 90-х годов у больных АА исследования системы ферментов метаболизма глутатиона также выявили и на II этапе детоксикации значимые нарушения [4,10,12]. Так, у всех больных АА, при любой степени тяжести, даже при интермитти-

Таблица.

Средние величины показателей биотрансформации антипирина печенью у больных с различными псевдоаллергическими состояниями и в группах сравнения

Группы	п	Период полувыведения (Т/г) антипирина, час	Клиренс антипирина, мл/мин
Здоровые	37	10,8±0,62	40,3±0,13
Аллергические заболевания			
Экзогенная БА	22	11,0±0,79	38,7±0,92
Эндогенная БА, ИЗБА	20	10,5±0,56	32,1±0,85
Анафилактический шок	4	11,85±0,59	40,84±2,58
Крапивница аллергическая	5	11,22±0,29	41,55±2,86
Псевдоаллергические состояния			
Неразвернутая аспириновая БА	35	17,3±1,04 (а, б)	28,2±0,61 (а, б)
Аспириновая астма:			
Легкое течение	13	16,1±1,58 (а, б)	29,5±3,39 (а, б)
Средней тяжести	29	16,4±0,86 (а, б)	26,9±1,92 (а, б)
Тяжелое течение	16	20,1±1,88 (а, б)	22,5±1,73 (а, б)
Анафилактоидный шок	17	17,68±0,61 (а, б)	26,17±1,10 (а, б)
Крапивница псевдоаллергическая:			
- Пищевая (естественные салицилаты и др.)	32	14,78±0,26 (а, б)	31,78±1,39(а, б)
- Лекарственная (салицилаты, НПВС и др.)	36	15,12±0,29 (а, б)	31,64±1,56 (а, б)
- Физическая (холодовая, дермографическая, механическая и др)	18	15,08±0,33 (а, б)	27,52±1,3 (а, б)
- идиопатическая	10	15,34±0,56 (а, б)	28,83±1,74 (а, б)
- контактная	17	15,51±0,8 (а, б)	30,77±2,15 (а, б)
- инсектная	7	14,44±0,12 (а, б)	33,96± 1,90(а, б)
Хронический вирусный гепатит, неполная ремиссия	41	11,97±0,11	40,26±0,26

Примечанием - получены достоверные различия с группой здоровых, б - соответственно с группой аллергических заболеваний.

рующем течении, как в фазу обострения, так и в фазу ремиссии, в плазме и эритроцитах была найдена низкая активность фермента глутатионпероксидазы (ГП). Это свидетельствует о снижении антипероксидной защиты тканей, о низкой устойчивости их к ксенобиотикам, избыточном образовании ЛТ-Д4 и увеличении катаболизма глутатиона. Следовательно, у больных даже в дебюте АА снижен процесс конъюгации метаболитов. При средней степени тяжести АА в обе фазы еще найдено повышение активности фермента глутатионтрансферазы (ГТ) в эритроцитах, что может вести к накоплению ЛТ-С4. Однако в плазме активность ГТ была снижена, что косвенно говорит о появлении в плазме ингибитора этого фермента. Кроме того, в плазме повышена активность гаммаглутамил-трансферазы (ГГТ) не зависимо от фазы и степени тяжести течения АА, что говорит о повреждении покровного секретирующего эпителия - желчного и бронхов. При атопической лс БА была увеличена активность глутатион-редуктазы в плазме, чего не наблюдалось при АА. Только в фазу обострения и при средней степени тяжести АБА зарегистрировано снижение активности ГП в эритроцитах и повышение активности ГГТ в плазме.

Итак, у больных АА наблюдается снижение конъюгации метаболитов ксенобиотиков, БАВ и

др. веществ глутатионом, накопление активных форм ЛТ и снижение общей глутатионпероксидной активности - антипероксидной защиты, что должно вести к накоплению перекиси водорода, органических пероксид и активации ПОЛ [3,24].

Таким образом, в статье рассматривается гипотеза патогенеза псевдоаллергий. Генетически детерминированная по аутосомно-доминантному типу энзимопатия систем ферментов микросомальных оксидаз и глутатиона извращают процесс метаболизма арахидоновой кислоты, ксенобиотиков, промежуточных метаболитов обмена веществ и др., что ведет к замедлению процессов детоксикации как на I этапе - окисления, так и на II - конъюгации, накоплению активных форм ЛТ, метаболитов ксенобиотиков, продуктов ПОЛ и др., хроническому нарушению метаболического гомеостаза, не иммунной либерации биологически активных веществ клетками (тучными, эозинофилами, нейтрофилами, тромбоцитами), повреждению эпителия желчного и бронхов. Организм в условиях создавшейся постоянной интоксикации, накопления продуктов дефектного метаболизма в целях саморегуляции, устойчивости саногенеза вовлекает системы и органы, способные метаболизировать и экскретировать накопившиеся токсические вещества [2]. Это прежде всего слизи-

стые и кожные покровы, легкие, желудочно-кишечный тракт, почки. Волдырь, удушье, шок (анафилактический), побочные реакции на лекарства развиваются в ответ на естественную реакцию саморегуляции (feed-back) органов-мишеней при постоянно извращенном метаболическом гомеостазе, вследствие наследственно обусловленного аспиринового гепатоза - энзимопатии моно-

оксигеназ, ингибиции универсальной биотрансформационной функции печени. Данное научное воззрение на этиологию и патогенез псевдоаллергий позволило разработать высокочувствительные методы диагностики, в т.ч. на доклинической стадии и позволяют предложить этио- и патогенетические принципы лечения.

THE NEW DATA ON PSEUDOALLERGIC PATHOGENESIS

T.P. Sizikh

(Irkutsk State Medical University)

We accumulate scientific data for the 20 years. These data shows the new views on the mechanism of development of pseudoallergic conditions. They are discussed in the article.

Литература

1. Адо А.Д., Макроносова М.А., Перламутров Ю.Н. Аллергия и лейкотриены // Клиническая медицина. - 1995. - №12. - С.9-12.
2. Анохин П.Г. Очерки по физиологии функциональных систем. - М., 1975. - 349 с.
3. Баглушкин С.А. Показатели протеиназно-ингибиторной системы и ПОЛ у больных с разными формами бронхиальной астмы: Автореф. дис... канд. мед. наук. - Барнаул, 1995. - 20 с.
4. Бардымова Т.П. Активность ферментов метаболизма глутатиона у больных бронхиальной астмой. Дисс. ... канд. мед. наук. - Иркутск, 1995. - 175 с.
5. Давыдова А.В. Распространенность анафилактического шока в структуре аллергических заболеваний и псевдоаллергических состояний, его клиника и диагностика. Дисс. ... канд. мед. наук. - Иркутск, 1998. - 122 с.
6. Ефимова Н.Ю. Функциональное состояние печени у больных бронхиальной астмой. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Барнаул, 1994. - 17 с.
7. Иванов В.В. Патологическая физиология с основами клеточной и молекулярной патологии. - Красноярск, 1994. - 315 с.
8. Жихарев С.С., Кожемякин А.Л., Субботина Т.Ф. Роль ПОЛ в нарушении регуляторных систем клеточного уровня при бронхиальной астме // 19 Всесоюзный съезд терапевтов: Тез. докладов. - М., 1987. - С.197-198.
9. Семинский И.Ж. Экологическая генетика (Лекция 10) // Сиб. мед. журнал. - 2003. - №1. - С.94-97.
10. Сизых Т.П. Патогенез аспириновой астмы // Сиб. мед. журнал. - 2002. - №2. - С.5-7.
11. Сизых Т.П., Ефимова Н.Ю. Роль печени в патогенезе аспириновой бронхиальной астмы // Печень, стресс, экология: Сб. научных трудов. - Иркутск, 1994. - С.88-92.
12. Сизых Т.П., Колесниченко Л.С., Бардымова Т.П. Исследование активности ферментов метаболизма глутатиона у больных разными формами бронхиальной астмы // Сб. тезисов 3-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. - СПб, 1992. - С.421.
13. Сизых Т.П., Никонова М.А. Клиника аспириновой тетрады и ее неразвернутых вариантов течения // Сиб. мед. журнал. - 2001. - №2. - С.26-31.
14. Сизых Т.П., Сафроненко Н.К., Солонго Б. Клинико-функциональные особенности течения хронических вирусных гепатитов в зависимости от состояния биотрансформационной функции печени (Сообщение 2) // Сиб. мед. журнал. - 2003. - №3.
15. Сизых Т.П., Сафроненко Н.К. Состояние биотрансформационной функции печени у больных крапивницами (Сообщение 3) // Сиб. мед. журнал. - 2003. - №4. - С.20-25.
16. Сизых Т.П., Сафроненко Н.К. Клинико-биохимические особенности течения аллергических и псевдоаллергических вариантов крапивниц // Сиб. мед. журнал. - 2003. - №5. - С.46-52.
17. Смирнова С.В., Сизых Т.П., Алексейцева С.П. Значение хронического гепатита в развитии хронической крапивницы. Тезисы конференции гастроэнтерологов. Актуальные вопросы гастроэнтерологической патологии в различных климато-географических зонах. - Якутск, 1983. -
18. Ыйыс-88ва М.А. Распространенность, клинические аспекты аспириновой астмы среди жителей города и села в Иркутской области. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Томск, 2001. - 30 с.
19. Israel E., Fischer A.R., Rosenberg M.A. et al. The pivotal role of 5-lipoxygenase products in the reaction of aspirin-sensitive asthmatics to aspirin. // Am Rev Respir Dis. - 1993. - Vol. 148. - P.1447-1451.
20. Kaliner M. Mechanisms of glucocorticosteroid action in bronchial asthma // J. Clin. Immunol. - 1985. - Vol.76, N.2. - P.321-329.
21. Knapp H.R., Sladec K., Fitzgerald A. Increased excretion of leukotriene E4 during aspirin-induced asthma // J. Lab. Clin. Med. - 1992. - Vol.119, N.1. - P.48-51.
22. Mapp C.E., Corona P.C., De Marzon, Fabbri L. Persistent asthma due to isocyanates // Ibid. - 1988. - Vol.137, N.10. - P.1326-1329.
23. Lee T.H. Mechanism of bronchospasm in aspirin-sensitive asthma (Ed) // Am. Rev. Respir. Dis. - 1993. - Vol.148, N.6. - P. 1442-1443.
24. Plaza V., Prat J., Rosello J., et al. Vives - Corrons J.L., Picano C. In vitro release of arachidonic acid metabolites, glutathione peroxidase and oxygen-free radicals from platelets of asthmatic patients with and without aspirin intolerance // Thorax - 1995. - May. - Vol.50, N.5. - P.490-496.
25. 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.
26. Szczerlik A. The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma // Eur. Respir. J. - 1990. - Vol.3, N.5. - P.588-593.
27. Szczerlik A., Gryglewski R., Czerniawska-Musik G. Clinical patterns of hypersensitivity to non-steroidal antiinflammatory drugs and their pathogenesis // Allergy Clin Immunol. - 1977. - Vol.60, N.5. - P.276-284.

28. Taylor M.L., Misson L., Stewart G.A., Thompson P.J. Differential expression of platelet activation markers in aspirin-sensitive asthmatics and normal subjects // Clin. Exp. Allergy - 1996. - Vol.26, N.2. - P.202-215.
29. Vane J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs // Nature. London. - 1971. - Vol.231. - P.232-235.

О СОЛОНГО Б., СИЗЫХ Т.П., НОСКОВА Л.К., РАСТОМПАХОВА Т.А., ДУДИНА Е.Н.,
ТИГУНЦЕВА О.Д., МАКАРОВА С.В. -
УДК 616-Q08.9:[616.248+616.36-002-022.6]

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ПОЛ-АОС У БОЛЬНЫХ АСПИРИНОВОЙ И АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ОСТРЫМ И ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ

*Б. Солонго, Т.П. Сизых, А.К. Носкова, Т.А. Растомпахова, Е.Н. Дудина,
О.Д. Тигунцева, С.В. Макарова.*

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор - акад. МТА и АН ВШ д.м.н., проф. А.А. Майборода, кафедра факультетской терапии, зав. - д.м.н. Ф.И. Белялов; ЦНИЛ, зав. - д.м.н. О.А. Макаров; Иркутская областная клиническая больница, гл. врач - П.Е. Дудин; городская инфекционная клиническая больница, гл. врач - засл. врач Л.И. Губанова)

Резюме. Исследование состояния перекисного окисления липидов (ПОЛ) - антиоксидантной системы (АОС) сыворотки крови больных аспириновой бронхиальной астмой (АА) установило более значительную и длительную активацию этих процессов, даже в фазу ремиссии среднем и тяжелом её течении. При неразвернутом варианте, при интерметтирующим и легкой степени тяжести персистирующего течения АА в фазу ремиссии концентрация промежуточного продукта ПОЛ - диеновых конъюгатов значимо повышена, при нормальном содержании его конечного продукта - малонового диальдегида. Антиоксидантная активность снижена у больных при всех вариантах течения, фазах и степенях тяжести. С утяжелением степени тяжести АА не зависимо от варианта течения нарастает уровень содержания продуктов ПОЛ как ДК, так и МДА, и ещё более значимо снижается АОА. У больных АА выявленные изменения состояния системы ПОЛ - АОС более выражены нежели при atopической бронхиальной астмой и вирусном гепатите как в фазу ремиссии, так и обострения при остром, так и хроническом, за исключением периода разгара острого гепатита средней степени тяжести (по концентрации ДК).

Бронхиальная астма (БА) 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 [5,7,11,15,16].

С 1992 г. в нашей стране, как и во всем мире используется классификация БА, разработанная Международным консенсусом [14]. Существует и патогенетическая классификация, согласно которой выделяют экзогенную (атопическую) и эндогенную (псевдоаллергическую) формы БА [8]. К одному из вариантов эндогенной формы относится аспириновая астма (АА).

Аспириновая астма - отдельный неиммунный клиничко-патогенетический вариант БА, при котором одним из бронхоконстриктивных факторов у больного являются аспирин и/или НПВП [14]. В 90-х годах Т.П. Сизых и Н.Ю. Ефимова показали, что при всех вариантах АА в 100% случаев наряду классических её симптомов (приступы удушья, непереносимость аспирина и/или других НПВП, риносинусит, часто полипозный) выявляется еще один синдром - гепатобилиарный, в связи с чем применим термин аспириновая тетрада. При этом

установлено, что гепатобилиарный синдром проявляется нарушением биотрансформационной, гепатодепрессивной, холестатической, поглотительной, выделительной функций печени. Авторами отмечено, что ведущим механизмом формирования АА 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 [4]. При этом, данных за инфекционные и другие гепатиты у исследуемых больных АА не было обнаружено. У больных хроническими вирусными гепатитами были обнаружены иные клиничко-биохимические синдромы (цитолитический, мезенхимально-воспалительный) коих у больных АА не было найдено [9]. Это свидетельствует не о вторичном происхождении наблюдаемого поражения печени при АА, а о первичном не инфекционной природы, т.е. о гепатозе.

Открытие активных форм кислорода, являющихся триггерами свободнорадикального окисления липидов, привлекло к себе внимание ученых практически во всех областях медицины, в том числе пульмонологов и аллергологов [3]. Клинические исследования, проведенные у больных с неспецифическими заболеваниями легких, подтвердили, что интенсивность перекисного окисле-