

*В.І. ПОПОВИЧ, Л.Є. КОВАЛЬЧУК, Г.М. ЕРСТЕНЮК,
В.М. РИЖИК, І.В. КОШЕЛЬ*

«АСПРИНОВА ТРІАДА» ЯК МЕТАБОЛІЧНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ

Ів.-Франків. нац. мед. ун-т

В останні роки відмічається значний ріст кількості захворювань носа та навколونосових пазух як в абсолютних числах, так і в структурі загальної ЛОР-захворюваності. В Україні за останні роки захворюваність на риніти, риносинусити та ринофарингіти зросла і сягає 489,9 на 100000 населення (1). Аналогічна тенденція відмічається і в інших країнах. Так, Albegeer (1982) 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 р. розповсюдження синуситів в популяції складало 15%.

Якщо розглядати структуру захворювань у пацієнтів, госпіталізованих в ЛОР-стаціонар, то можна відмітити, що протягом останніх десятиліть приріст осіб із запальними захворюваннями носа і пазух складав 1,5-2% в 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, поширення БА в різних регіонах світу становить 5-15%. Частота її розвитку в Україні складає 6,6-10% [5]. Як і у випадку РС, також відмічається значний ріст захворюваності на БА. У 1987 р. на XII Міжнародному

конгресі з БА підкреслювалось, що в деяких регіонах США захворюваність сягає 20-30%, а у Франції з 5-6 млн пацієнтів з алергічними захворюваннями у 75% спостерігались ураження органів дихання і здебільшого переважали випадки БА [26].

Проблема патогенезу, діагностики та лікування при РС та БА за останні десятиріччя набула особливої гостроти і є однією з актуальних у сучасній медицині. Ця група захворювань, досить часто сполучених, відноситься до числа широкорозповсюджених, 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]. Запальна концепція також 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 [6, 5, 16, 48].

Проте етіологія і патогенез такого запального процесу до кінця не з'ясований. Сьогодні є певна ясність відносно імунологічних механізмів, які відбуваються за I, III або IV типом гіперчутливості [22, 34, 45, 50]. Реакція антиген-антитіло здійснюється в слизовій оболонці дихальних шляхів незалежно від того, за яким типом відбувається перебіг алергічної реакції. В результаті цієї реакції розвивається ланцюг слідуєчих од-

на 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 характерними є непостійність проявів і дозозалежні ефекти.

Хронічний РС в сполученні з БА, як правило, включає наявність назального поліпозу. Клінічно термін "поліпоз носа" об'єднує всі види поліпозу, які локалізуються в зоні решітчастої кістки, середнього носового ходу, середньої носової раковини і виглядають як сіро-блакитні вип'ячування [17-19]. На відміну від БА при назальному поліпозі визначна роль алергії взагалі, а до інгаляційних алергенів, зокрема, не так давно була сильно перебільшена, оскільки вважалось, що тканинна еозинофілія пов'язана з еозинофілією крові у atopічних пацієнтів. На сьогодні роль алергії у виникненні поліпозу носа досить сумнівна, бо в алергиків поліпоз носа зустрічається досить рідко. Розповсюдженість носових поліпів у цієї категорії хворих складає 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 (апоптозу) еозинофілів. Ключова роль в цьому процесі відводиться хемокінам – 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 дозволило ряду класиків 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 [9, 11, 15, 16, 24]. В переважній більшості спостережень поліпоз на фоні непереносимості аспірину асоціюється з бронхіальною астмою. Поліпоз носа з бронхіальною астмою і непереносимістю аспірину має 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 середньотяжкого чи тяжкого перебігу, що вимагає призначення глюкокортикоїдів [25, 26]. Хронічний риносинусит з рецидивуючим поліпозом звичайно передують бронхіальній астмі. Пацієнт хворіє на риносинусит протягом кількох років до першого епізоду реакції, викликаній прийомом аспірину чи препарату, що містить саліцилати. Реакція супроводжується посиленням закладання носа, ринореєю і часто ін'єкцією склер, виникає протягом кількох годин після прийому препарату, а бронхообструктивний синдром, що розвивається у таких хворих, може привести до розвитку астматичного статусу і навіть до летального наслідку [41].

За даними Hamilos DL (2001), астма і гіперчутливість до аспірину асоціюються з хронічним гіперпластичним синуситом і назальним поліпозом в 62% випадків. Носові поліпи зустрічаються у 40-80% осіб з гіперчутливістю до аспірину, а у 15-49% хворих на поліпоз спостерігається 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 Stevenson і співавтори 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 сенсibilізацію до вказаного препарату ні при БА, ні при РС не вдається. Таку парадоксальну дію аспірину пов'язують з його здатністю впливати на метаболізм арахідонової кислоти.

Арахідонова кислота відноситься до групи жирних кислот, які 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 CoA з подальшим метаболізмом у цитратному циклі (34). Недостатність ацил CoA-дегідрогенази проявляється рецидивуючими нападами Рейє-подібного синдрому, який, як відомо, етіологічно та патогенетично пов'язаний з прийомом ацетилсаліцилової кислоти [46]. При метаболізмі ліпідів утворюються поліненасичені жирні кислоти (линолева, линоленова 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 з їх функцій – пластична полягає в участі у побудові біологічних мембран, які складають опорний скелет тваринних і рослинних клітин. Біологічна роль незамінних жирних кислот (ЖК) до кінця з'ясувалася 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 фі-

зіологічну роль відіграє арахідонова кислота.

Арахідонова кислота поступає в організм з продуктами харчування або утворюється з мембранних фосфоліпідів як прямий продукт дії фермента фосфоліпази А чи супутній продукт перетворень, індукованих фосфоліпазою С (рис. 1). 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) (рис.1).

ЦОГ і ЛОГ працюють в умовах конкурентних (за субстрат) взаємовідносин. Циклооксигеназний шлях більш біологічно доцільний, оскільки не пов'язаний із затратами енергії, і тому є основним, приводить до утворення простагландинів (ПГ) і тромбоксанів із нестабільних проміжних продуктів – ендоперекисних простагландинів W_2 і H_2 . Ліпооксигеназний шлях метаболізму, пов'язаний з енергозатратами і тому біологічно мало доцільний, викликає утворення лейкотрієнів (ЛТ) і 5-ГЕТЕ (5-гідроксиейкозатетраєноат) через проміжні етапи: 5-ГПЕТЕ і лейкотрієн A_4 . 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- D_2 і їх ефекти проявляються скороченням гладких м'язів дихального тракту і кишечника, судинорозширюючою дією, а також яскравими проявами, що характеризують запальну реакцію. Тромбоксан A_2 викликає звуження бронхів, а також агрегацію тромбоцитів з вивільненням їх ферментів та інших активних факторів, що відіграють роль у запаленні. Простациклін

ПГ- I_2 – ще один продукт циклооксигеназного шляху, який реалізує свою дію через ц-АМФ, сильно розширює судини, збільшує їх проникність, інгібує агрегацію тромбоцитів. Поряд з брадикіном, простагліциклін обумовлює больові відчуття при запаленні. Тому ацетилсаліцилова кислота, яка інгібує циклооксигеназу і попереджає надмірне вивільнення простагліциклінів та тромбоксанів, проявляє виражений протизапальний і анальгезуючий ефект.

ЛТ, як продукти ліпоксигеназного шляху метаболізму, також проявляють виразні біологічні ефекти. Вони викликають спазм гладкої мускулатури і регулюють локальний кровоток, знижуючи артеріальний тиск. Суміш лейкотрієнів C_4 , D_4 і E_4 до розшифровки була відома під назвою повільнореагуючої субстанції анафілаксії – SRS-A, що викликає розвиток запальної реакції, яка зберігається довгий час, і асоціюється з активацією ендотелію і набряком, які спостерігаються в гістологічних препаратах [25]. В дихальних шляхах лейкотрієни викликають скорочення гладком'язових клітин, посилюють проникність судин та індують утворення слизового 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 процесі хронічного запалення і поліпозного росту було продемонстровано, що еотаксини відповідають за накопичення еозинофілів в запальних тканинах. Просочування і накопичення білків плазми в тканинах, поряд з еозинофільним запаленням, як проявами біологічних ефектів ЛТ є основною патогенетичною ланкою поліпозного росту. Велика кількість ЛТ виявлена в назальних змивах і лаважній рідині у хворих на цілорічний алергічний риніт і бронхіальну астму [9].

В умовах посиленого синтезу, а також відсутності антагоністичного впливу простагліциклінів 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 алергопо-

дібного 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 пацієнтів, в яких класична тріада не спостерігається.

Зважаючи на те, що імунологічні (алергічні) механізми аспіринової гіперчутливості не доведені, причин 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 ліпоксигеназному його шляху виникає у хворих при відсутності прийому даних препаратів, а одноразове їх застосування приводить до різкого погіршення перебігу вже існуючої патології. Тому мова може йти про конституційну 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 з можливим нокаутом гена ЦОГ. Вважається, що функція гена полягає в управлінні синтезом певного білка. Наявні геномні розлади ведуть до кількісного чи якісного порушення в синтезованому білковому продукті, зокрема ферменті, і далі, як наслідок, – до зміни або порушення ланцюга певних метаболічних процесів, детермінованих цим ферментом. У вузькому розумінні, в рамках проблеми, що розглядається, мова може йти про генетично детерміновану ензимопатію ферментів, що приймають участь в метаболізмі жирних кислот, зокрема арахідонової.

Згідно із сучасними науковими поглядами на молекулярну патологію, можна виділити кілька груп порушень формування і функціонування білкових молекул [53, 54]. Генетичні події, які приводять 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 мутантними

замінами в амінокислотному складі білка, що викликає зміни генетичного коду. В результаті цих змін настає зниження або повна відсутність функціональної активності ферменту, а це тягне за собою розвиток 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 мали успіху. Тільки одна спроба пояснити ці процеси з точки зору геномних порушень була зроблена після визначення надмірної продукції лейкотрієн-С [4]-синтетази, детермінованої геном ОМІМ 208550 р., який вивчили 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 цього часу не виявлені прямі дефекти «геномної анатомії», оскільки, зважаючи на особливу роль метаболізму жирних кислот в організмі, вони є, очевидно, несумісними з життям.

В рамках молекулярної медицини ензимопатії – це найбільш вивчена група моногенних захворювань. Ензимопатії, при яких розшифрований дефект фермента, розподіляються 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 визначних 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 1:500 до 1:3000 новонароджених.

Принципові позиції патогенезу МХ можна представити наступним чином: 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 алеля, що полягає в продукції аномального первинного продукту – фермента циклооксигенази (рис. 2). Власне, мова йде 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 розігруються основні процеси, характерні для АТ (рис. 2). Наступає порушення ланцюга біохімічних процесів – розвивається «генетичний блок». Як наслідок порушення функції ЦОГ, блокується циклооксигеназний шлях метаболізму жирних кислот (зокрема арахідонової). Будь-яка блокада характеризується тим, що всі продукти до рівня блокади 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 (мал. 1). Цей пошук закінчується накопиченням сполук, які є токсичними для організму. В клітинах накопичується велика кількість лейкотрієнів, вільних радикалів, ліпоперекисів і ін. 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 генетичної блокади приводить до інактивації фосфоліпаз, 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 генетичної блокади і обхідного шляху, а і дефіцит очікуваних після генетичної блокади продуктів, зокрема простагландинів. В умовах посиленого накопичення і при 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 (рис. 2). 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, приводить до розвитку метаболічно-детермінованого запалення. У хворих розвивається картина хронічного РС, спочатку не продуктивного, а потім поліпозного. Бронхіальна астма, яка, як правило, виникає на фоні РС, набуває безперервно-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 у трахеобронхіальному дереві [13]. Патогенез АТ як метаболічного захворювання чітко обґрунтовує прогресивний, тяжкий, рецидивуючий перебіг як поліпозу, так і бронхіальної астми, який пов'язаний з безперервним накопиченням агресивних метаболітів. Власне цими процесами і пояснюється резистентність захворювання до традиційних методів лікування і, зокрема, гормонотерапії. Вказане лікування впливає тільки на вторинні запальні процеси і ніяким чином не може діяти на метаболічний компонент.

Особливістю метаболічних захворювань є досить широкий спектр органних уражень, оскільки порушення того чи іншого обміну на може проявлятися монопатологією. Дефіцит кінцевих продуктів циклооксигеназного шляху, зокрема простагландину і тромбоксану, зумовлює гальмування

всіх функцій тромбоцитів, тобто розвиток тромбоцитопатії. Кількість тромбоцитів та показники коагулограми не виявляють відхилень від норми, а зміни визначаються тільки при дослідженні агрегаційної здатності тромбоцитів [51]. У хворих на АТ практично постійно зустрічаються «малі» форми кровоточивості з носа, ясен, менорагії, незначні геморагії на шкірі. Хірургічні втручання з приводу РС у цих пацієнтів характеризуються 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, веде 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 чином формується ряд синдромів: назальна і бронхіальна обструкція (провідні для АТ), геморагічний, інтоксикаційний, гіпоксичний, енцефалопатичний та ін. А накопичення токсичних кінцевих продуктів перекисного окислення ліпідів сприяє прогресуванню тяжкої інтоксикації.

В перебігу любого метаболічного захворювання є метаболічні кризи, які проявляються так званими ініціюючими факторами. Такі фактори виявлені у хворих з порушеннями всіх видів обміну, а кризи, як правило, розвиваються внаслідок їх надмірного надходження в організм (наприклад, вживання глюкози приводить до маніфестації і декомпенсації діабету, вживання великої кількості жирів – до маніфестації порушення β-окислення жирних кислот та ін.). При АТ таким чинником є ацетилсаліцилова кислота. Загальновідомо, що її прийом значно погіршує перебіг захворювання, зокрема закладання носа і бронхоспазм, аж до розвитку тяжкого астматичного стану. У пацієнтів, в яких діагноз АТ не встановлений, прийом аспірину викликає клінічну маніфестацію захворювання. Враховуючи особливу важкість симптомів РС і БА в таких випадках, треба говорити про розвиток у хворих метаболічного кризи,

який, на жаль, розцінюється сьогодні як реакція гіперчутливості на прийом аспірину.

Відмінною властивістю МХ є наявність безсимптомного періоду, який має різну тривалість у різних хворих при всіх видах порушення обміну. Як відомо, АТ рідко зустрічається у дітей і прогресивно частішає у дорослих. Проте цілком очевидно, що ознаки захворювання мають неспецифічний характер і проявляються з самого початку «помилки обміну». Такі пацієнти мають певний анамнез, коли кілька років тому їм був встановлений діагноз хронічного алергічного або вазомоторного риніту, хронічного бронхіту, обструктивного захворювання легень, і минає доволі багато часу, поки не сформується повний, характерний для АТ симптомокомплекс. А пізня діагностика

приводить до маніфестації захворювання в запущених стадіях і ранньої інвалідації хворих.

Таким чином, в цілому взаємозв'язок патогенетичних процесів при аспіриновій тріаді проявляється сумісно на молекулярному, клітинному, органному і організменному рівнях. Патологічний процес, індукований дефектом алелі, набуває цілісності з деякими індивідуальними варіаціями, оскільки тяжкість і швидкість розвитку МХ залежать від генотипу організму і умов зовнішнього середовища. Знання особливостей формування і перебігу АТ, як метаболічної хвороби, дасть змогу проведення ранньої діагностики і, відповідно, своєчасного та ефективного лікування – патогенетичної терапії, яка спрямовує порушений метаболізм у потрібне русло.

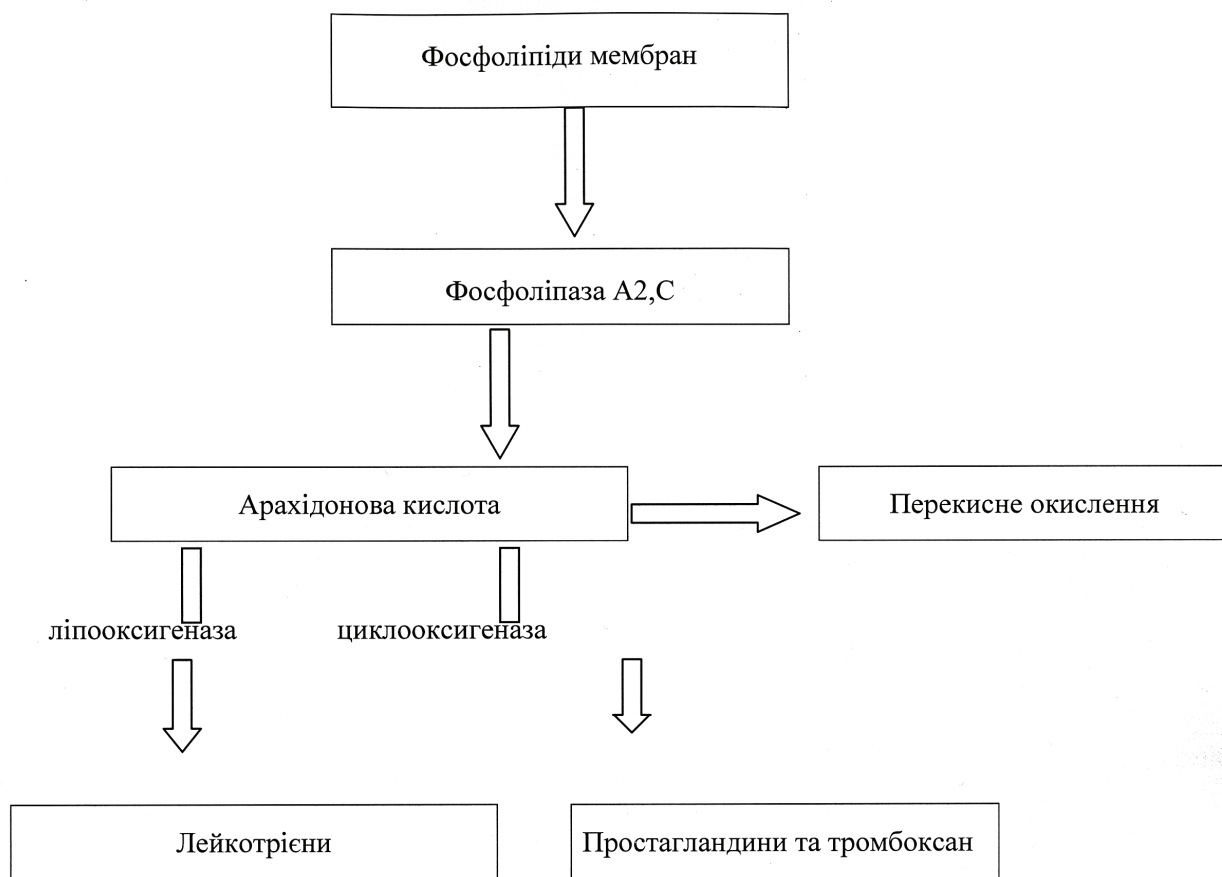


Рис. 1. Шляхи метаболізму арахідонової кислоти

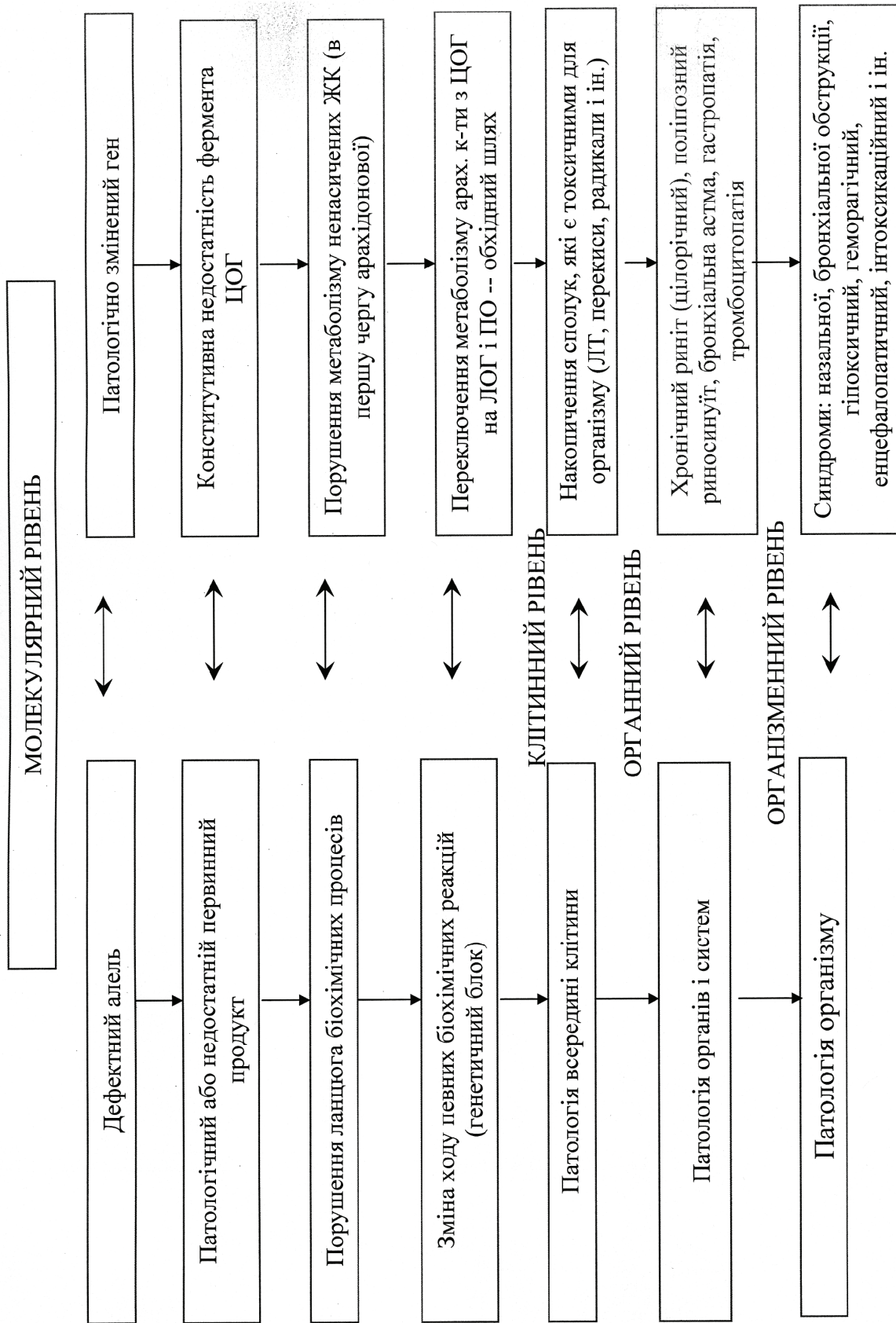


Рис. 2. Структурно-логічний взаємозв'язок патогенезу МХ і АТ.

1. Заболотний Д.І. Основні показники діяльності ЛОР-служби України. – Київ. – 2005.
2. Пискунов Г.З., Пискунов С.З., Козлов В.С., Лопатин А.С. "Заболевания носа и околоносовых пазух. – 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. Нейко Є.М., Думка Р.М., Яцишин Р.І. і ін. Бронхіальна астма: визначення, етіопатогенез, сучасна класифікація (Методичні рекомендації) // Івано-Франківськ. – 1998. – С. 11.
7. Гарюк Г.И. Шевченко А.М. и др. Хронический бронхит и бронхиальная астма. Некоторые аспекты подготовки к хирургическим вмешательствам // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 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. Vachert 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 // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 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. – 2006. – №1. – С. 3-9.
12. Попович В.І., Ковальчук Л.Є., Чернюк Н.В., Попович І.В., Фіщук Р.М. Епігенетична регуляція активності генів епітеліальних клітин слизової оболонки носової та ротової порожнини // Ринологія. – №1. – С. 14-19.
13. Рижик В.М., Дудій П.Ф., Попович В.І., Бачинська М.І., Ванченко В.М. Комп'ютернотомографічна семіотика та диференційна діагностика поліпозного риносинуситу // 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. – P.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). – P. 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). – P. 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.: ООО „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. – С. 717-772.
25. Патерсон Р., Лесли К.Грэммер, Пол А.Гринбергер Аллергические болезни. Диагностика и лечение. – 2000. – С.734.
26. Переда 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. – P.148.
32. English G.M. Nasal polyps and sinusitis // Allergy Principles and Practices/ Eds. E. Middleton et al. St. Louis: Mosby, 1983. – P.1215.

33. Cuyier J.P., Monaghan A.J. Cystic fibrosis and sinusitis // *J. Otolaryngol.* – 1989. – Vol. 18. – P.173.
34. Патологія. 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 involvement 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. 1747.
40. Клиническая алергология: Руководство для практических врачей / Под. ред. акад. РАМН, проф. Р.М. Хаитова. – М: МЕД прес-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. Щербул В.И., Омерова Л.М. и др. Системная кортикостероидная терапия в лечении больных с полипозным риносинуситом ассоциированным с бронхиальной астмой и непереносимостью ацетилсалициловой кислоты // *Матеріали Х з'їзду отоларингологів.* – Судак. - 2005. - С.164.
44. Щербул В.И., Омерова Л.М. и др. Метилпреднизолон (медрол) в лечении больных с аспириновой триадой // *Журн. вушних носових і горлових хвороб.* – №5. – 2006. – С.191-192.
45. Ярилин А.А. Основы иммунологии. М.: Медицина, 1999. – 608 с.
46. Коффман Дж, Гречаніна О.Я., Богатирьова Р.Б. і ін. Порушення мітохондріального бета-окислення жирних кислот. Методичні рекомендації. Ультразвукова перенатальна діагностика. – №23-24 (2007). – Харків, 2007. – 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.-296с.
52. Gierash L.M., King J. Protein folding: deciphering the second half of the genetic code./ *Amer. Assn. for Adwancement.* 1990. 334p.
53. Молекулярная патология белка /под ред. членкор АМН Украины, проф. Д.И. Заболотного. – К.: Логос. – 2008. – 236 с.
54. Гречаніна О.Я., Гречані на Ю.Б., Здибська О.П. і співав. Спадкові хвороби обміну. Методичні вказівки. – Харків, ХНМУ. – 2007. – 32 с.

Надійшла до редакції 11.03.09.

© В.І. Попович, Л.С. Ковальчук, Г.М. Ерстенюк, В.М. Рижик, І.В. Кошель, 2009