

В.І. Попович, д.м.н., професор, О.М. Герич, І.В. Кошель, М.М. Семотюк, кафедра оториноларингології з курсом хірургії голови та шиї Івано-Франківського національного медичного університету

## Реакція носових поліпів на антилейкотриєнову терапію у хворих на аспіринову тріаду



В.І. Попович

**Проблема патогенезу, діагностики та лікування хронічного риносинуситу, зокрема поліпозного, та бронхіальної астми (БА) за останні десятиріччя набула особливої гостроти і є однією з особливо актуальних у сучасній медицині. Ця група захворювань, досить часто поєднаних, належить до числа доволі поширених, має тенденцію до прогресивного і злоскісного перебігу. Постійно зростає кількість осіб, які отримують системну кортикостероїдну терапію, та рівень їх інвалідизації. Аспіринова тріада (АТ) є одним із найтяжчих клініко-патогенетичних варіантів ураження дихальних шляхів. Діагноз встановлюють на основі анамнезу захворювання (реакції на нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), наявності поліпозу носа та БА). У деяких випадках проводять так звані провокаційні аспіринові тести, основна мета яких – визначити гіперчутливість до ацетилсаліцилової кислоти чи її похідних.**

За даними D.L. Hamilos (2001), БА і гіперчутливість до аспірину асоціюються з хронічним гіперпластичним синуситом і назальним поліпозом у 62% випадків. Носові поліпи зустрічаються у 40-80% пацієнтів із гіперчутливістю до ацетилсаліцилової кислоти, а у 15-49% хворих на поліпоз виявляють аспіринову алергію. Пацієнти з АТ – це найчастіше жінки віком 30-40 років. Поліпозний риносинусит (ПРС) у складі АТ порівняно з іншими формами відрізняється більш тяжким і рецидивуючим перебігом, поширенням патологічного процесу на всі додаткові пазухи носа і меншою ефективністю консервативного та хірургічного лікування.

Згідно із сучасними поглядами АТ належить до групи метаболічних хвороб – моногенних порушень, у разі яких дисфункція генів спричиняє низку патохімічних розладів і, як наслідок, призводить до маніфестації розгорнутої клінічної та біохімічної картини захворювання. Принципова позиція щодо патогенезу АТ як метаболічної хвороби ґрунтується на ключовій ролі у цьому процесі генетично детермінованого дефекту конститутивної циклооксигенази (ЦОГ) – ключового ферменту метаболізму ненасичених жирних кислот, зокрема арахідонової (рис. 1).

Підходи до лікування АТ як метаболічної хвороби дещо відрізняються від загальноприйнятих. Це пов'язано з тим, що метаболічні порушення є хронічними захворюваннями, які втягують до патологічного процесу різні органи і системи і відрізняються прогресивним, тяжким перебігом. Як і в терапії інших, добре вивчених хвороб, можна виділити три підходи до лікування АТ як стану порушеного метаболізму жирних кислот: етіологічний, патогенетичний, симптоматичний.

Етіологічна терапія будь-якої патології є найбільш оптимальною, оскільки вона усуває першопричину захворювання і повністю вилючає його. На жаль, для жодного метаболічного порушення ще не розроблено методу корекції генетичних дефектів, тобто генної молекулярної терапії. Тому труднощі етіотропного лікування АТ загалом та назального поліпозу зокрема очевидні. Однак у межах етіологічних підходів слід виключити фактори, що зумовлюють прогресування БА й поліпозу, основними серед яких є прийом аспірину чи інших НПЗП, а також вживання продуктів, які містять природні саліцилати.

Лікування будь-яких захворювань за принципом втручання в патогенез завжди ефективне. Для патогенетичної терапії станів, пов'язаних з порушенням метаболізму, використовують принципово нові підходи, засновані на досягненнях молекулярної та біохімічної генетики. Необхідною умовою для можливості їх реалізації є розшифровка

біохімічного фенотипу захворювання, тобто знання порушених ланок обміну, всіх біохімічних механізмів, за якими розвивається генетично детермінований патологічний процес, – від аномального генного продукту до клінічної картини захворювання. Природно, що саме на цій підставі можна цілеспрямовано втручатися в патогенез хвороби, а така терапія фактично рівнозначна етіологічній, оскільки, хоча й не усувається першопричина, тобто мутантний ген, ланцюг патологічного процесу і, відповідно, патологічний фенотип (хвороба) не прогресує і набуває контрольованого перебігу. На сьогодні зрозуміло, що головним фактором, який визначає ефективність лікування і прогноз захворювання, є адекватність фармакотерапії саме цього компонента.

У разі застосування патогенетичних підходів до терапії АТ виходять з того, що існує «генетичний блок» генів-регуляторів продукції конститутивної ЦОГ (ЦОГ-1) (рис. 1). За цією подією слідує пошук інших шляхів перетворення субстрату – арахідонової кислоти, оскільки фізіологічний (оптимальний) шлях заблокований. Пошук і включення «обхідних шляхів» метаболізму арахідонової кислоти призводить до накопичення токсичних метаболітів, зокрема лейкотриєнів, біологічні ефекти яких є основними факторами розвитку хронічного еозинофільного запалення і вираженої інтоксикації, які в цьому випадку мають вторинний (метаболічно детермінований) характер. Таким чином, у розвитку і прогресуванні АТ визначальну роль відводять лейкотриєнам – продуктам «обхідного шляху» метаболізму арахідонової кислоти під дією ліпоксигенази. Цистеїніл-лейкотриєни (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>), що накопичуються в значних концентраціях, за своєю біологічною активністю істотно (в 1 тис. разів) перевищують гістаміноподібні ефекти і мають виражену прозапальну дію за рахунок високої проникливості судин, набряку слизової оболонки, гіперсекреції слизу. Вони стимулюють хемотаксис та адгезію еозинофілів і, що особливо важливо, проліферацію, що поряд із білковим просочуванням є основним патогенетичним механізмом формування поліпозу на тлі аспіринової непереносимості.

Кортикостероїдні препарати безпосередньо не пригнічують утворення лейкотриєнів, не мають суттєвого впливу на лейкотриєновий механізм запалення і, відповідно, не настільки ефективні при АТ, як при інших механізмах формування БА та поліпозу, зокрема за участю Ig-E-залежних механізмів. На лейкотриєновий механізм запалення досить ефективно впливають антилейкотриєнові препарати. На сьогодні найбільшого розповсюдження набули антагоністи рецепторів до цистеїнових лейкотриєнів.

В експериментальних дослідженнях показано, що антагоністи рецепторів лейкотриєнів зменшують кількість запальних клітин (лімфоцитів та еозинофілів) у бронхоальвеолярній рідині. Продемонстровано, що in vitro антагоністи цистеїніл-лейкотриєнів конкурують із лейкотриєном D<sub>4</sub> за зв'язок із рецепторами, які присутні в мембранах легеневи клітин морських свинок і людини. Антагоністи лейкотриєнів блокують лейкотриєни D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub>, під їх впливом зменшується концентрація медіаторів запалення в зоні його розвитку, а також вони блокують ефекти, що виникають під впливом аспірину.

У низці клінічних досліджень доповнення антагоністами лейкотриєнів терапії аспіринової астми сприяє вираженому порівняно з плацебо покращенню об'єктивних показників пикової швидкості видиху, зменшенню нічних нападів. Антилейкотриєнові препарати добре переносяться хворими, не викликають серйозних ускладнень. Важливою є та обставина, що ці засоби приймають 1-2 рази на добу.

На жаль, на сьогодні немає достатніх даних про ефективність згаданих препаратів для лікування поліпів загалом і при АТ зокрема.

Метою дослідження було визначити ступінь регресії поліпів носа у хворих на АТ, які отримують протиастиатичну терапію із включенням антагоністів лейкотриєнових рецепторів.

### Матеріали та методи

До участі в дослідженні залучили 45 пацієнтів (30 жінок і 15 чоловіків) віком від 25 до 65 років. Усі обстежені хворі на БА середнього чи тяжкого перебігу в поєднанні з хронічним рецидивуючим ПРС і перебували на стаціонарному лікуванні в центрі клінічної медицини Івано-Франківського національного медичного університету. Діагностику захворювання проводили на підставі скарг пацієнтів, даних анамнезу захворювання, загальноклінічних методів обстеження (загальний аналіз крові, сечі, біохімічний аналіз крові), спірометрії, риноендоскопії носа, даних спіральної комп'ютерної томографії (СКТ) та запропонованого СКТ-тесту з аспірином (патент на корисну модель № 68530).

Під час вивчення анамнезу у 25 (55,5%) пацієнтів було чітко визначено гіперчутливість до аспірину чи інших нестероїдних протизапальних засобів (диклофенаку, індометацину). У відповідь на застосування зазначених лікарських засобів у хворих спостерігалися посилення закладеності носа, ринорея і часто ін'єкція склер, що виникали впродовж кількох годин після прийому препарату. Посилення бронхообструктивного синдрому, що розвивався у таких пацієнтів, часто призводило до розвитку астматичного статусу, який вимагав високодозової системної стероїдної терапії.

Для підтвердження діагнозу АТ у 20 обстежених з відсутністю значимих даних в анамнезі щодо гіперчутливості до аспірину було проведено аспіриновий тест. Підставами для виконання цього дослідження були наявність у хворого поєднання БА та поліпозного пансинуситу (за клініко-рентгенологічними даними), рецидивний і тяжкий характер перебігу. Позитивний аспіриновий тест отримано у всіх 20 відібраних пацієнтів (100%). Усі хворі перенесли дослідження задовільно. Через 1,5-2 год після інсуфляції аспірину в носову порожнину посилювалися явища назальної обструкції, у 7 пацієнтів розвинулася назальна ринорея. Ці симптоми ставали максимально вираженими на 5-6-й годині дослідження, після чого поступово, без додаткового лікування регресували.

Після встановлення діагнозу АТ (хронічний ПРС, БА, непереносимість НПЗП) усім хворим було призначено лікування. За принципом його призначення пацієнтів розподілили на дві групи. Хворим першої (дослідної) групи (n=23) стандартне комплексне лікування (бронхомуколітики, антигістамінні препарати, інгаляційна терапія топічними ендотрахеальними (БА) та ендоназальними (хронічний ПРС) глюкокортикостероїдами) доповнили антилейкотриєновою терапією (монтелукаст у дозі 10 мг 1 раз на добу). До другої групи увійшли 22 пацієнти, яким лікування проводили тільки за традиційною методикою.

Результати терапії оцінювали через місяць на основі аналізу динаміки клінічних симптомів за чотирибальною шкалою: I – відсутність скарг і об'єктивних симптомів під час дослідження; II – незначні прояви; III – виражені прояви; IV – відсутність позитивної динаміки від проведеного лікування. Розміри і поширення поліпів у носі оцінювали за результатами риноендоскопічного обстеження з використанням чотириступеневої шкали: I ступінь – поліпи не візуалізуються, але наявні при СКТ-дослідженні; II ступінь – поліпи візуалізуються в середньому носовому ході; III ступінь – поліпи візуалізуються за межами середніх носових ходів; IV ступінь – поліпи обтурують порожнину носа. На жаль, перелічені методи не дають змоги об'єктивно оцінити ступінь регресії поліпів, оскільки навіть якщо під час ендоскопії носа поліпи не візуалізуються, це не виключає їх наявності в пазухах чи у глибоких структурах латеральної стінки носа. Тому для аналізу результатів лікування хворим проводили повторну СКТ «зони інтересу», що зменшувало променеве навантаження на пацієнтів, при цьому оцінювали зміни в порожнині носа і приносних пазух шляхом вимірювання товщини та визначення денситометричних показників слизової оболонки порожнини носа, ширини просвіту загальних носових ходів (відстань між носовою перегородкою і краєм нижньої носової раковини), а також порівнювали їх із даними попередньої СКТ.

Продовження на стор. 52.

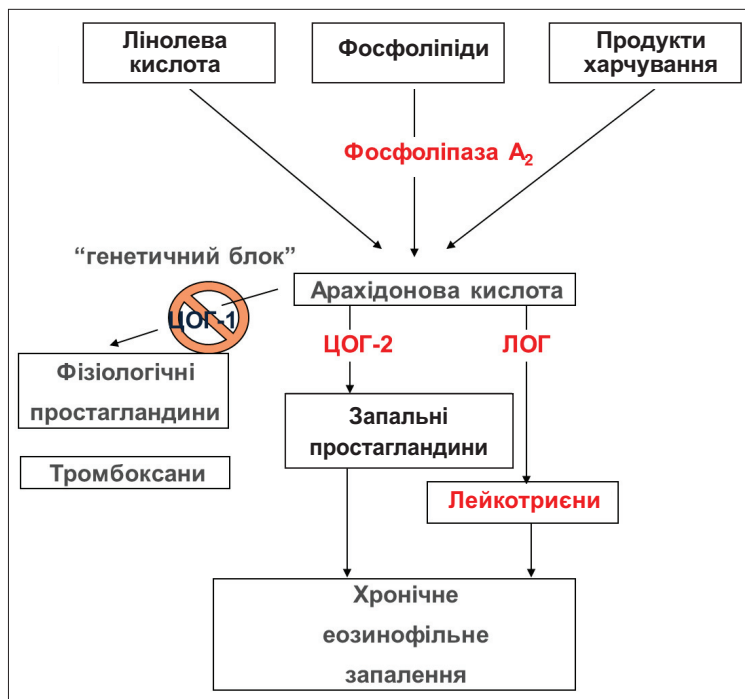


Рис. 1. Принципова схема етіопатогенезу АТ



**В.І. Попович, д.м.н., професор, О.М. Герич, І.В. Кошель, М.М. Семютюк, кафедра оториноларингології з курсом хірургії голови та шиї Івано-Франківського національного медичного університету**

## Реакція носових поліпів на антилейкотриєнову терапію у хворих на аспіринову тріаду

Продовження. Початок на стор. 51.

### Результати та обговорення

Оцінка оториноларингологічних скарг пацієнтів на початку дослідження показала, що найчастішими з них були:

- порушення носового дихання або його повна відсутність;
- слизові виділення з носа;
- зниження нюху;
- періодичний головний біль;
- підвищена втомлюваність.

У всіх 23 хворих дослідної групи (100%) було визначено III ступінь вираження клінічних симптомів за чотириступеневою шкалою (рис. 2). Під час риноендоскопії у 14 пацієнтів (60,8%) реєстрували III ступінь і в 9 хворих (39,2%) – IV ступінь поширення поліпозу з «подушкоподібним» набряком слизової оболонки в усіх відділах носової порожнини (рис. 3).

За даними оцінки клінічних симптомів до лікування за чотириступеневою шкалою у всіх 22 пацієнтів другої групи (100%) встановлено III ступінь вираження клінічних проявів (рис. 2). Під час риноендоскопії у 12 хворих (54,5%) було визначено III ступінь і в 10 (45,5%) – IV ступінь поширення поліпозу (рис. 3). Назальні поліпи поєднувалися з наявністю «подушкоподібного» набряку слизової оболонки в усіх відділах носової порожнини.

За результатами СКТ-обстеження приносних пазух у пацієнтів обох груп реєстрували гіперпластичні зміни слизової оболонки та наявність поліпозної тканини в носовій порожнині і всіх приносних пазухах. Таким чином, у хворих обох груп основні клінічні та риноендоскопічні ознаки були співставними.

Під час проведення етапної оцінки ефективності лікування (через 30 днів) у пацієнтів першої (дослідної) групи спостерігали покращення клінічних проявів (зменшення чи відсутність виділень з носа, полегшення носового дихання, відсутність потреби в судинозвужувальних препаратах). Динаміку клінічних симптомів за чотирибальною шкалою у 19 (69,6%) хворих оцінено у два бали, що відповідає незначним проявам, а в 4 (30,4%) – в один бал (відсутність скарг) (рис. 2). Розміри та поширення поліпів за результатами риноендоскопічного обстеження у 5 хворих (21,7%) оцінено як III ступінь поліпозу, що відповідає наявності поліпів у межах середнього носового ходу, у 12 (52,2%) – як II ступінь, у 6 (26,1%) – як I ступінь (поліпозна тканина

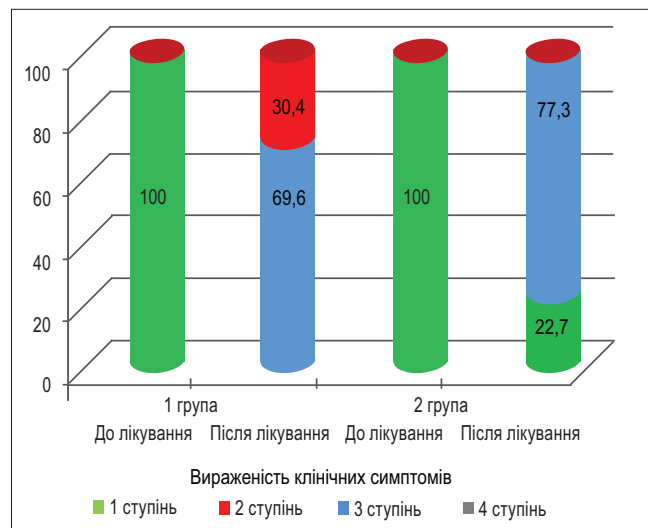


Рис. 2. Динаміка клінічної симптоматики, %

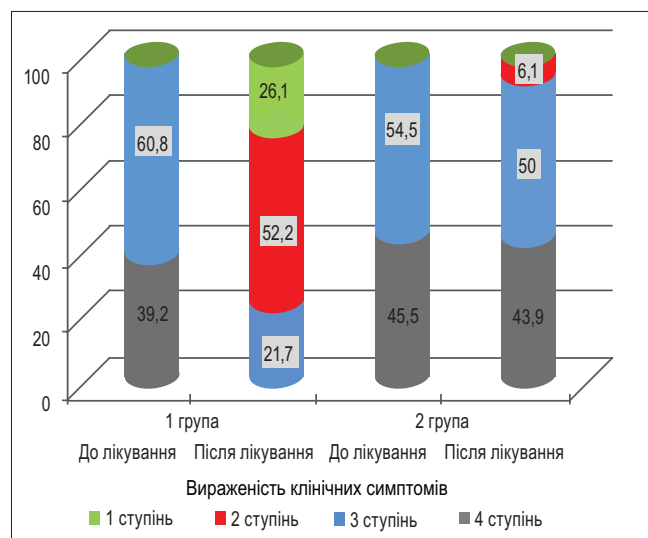


Рис. 3. Динаміка показників риноендоскопії обстежених пацієнтів, %

не візуалізується) (рис. 3). У жодного пацієнта не визначали IV ступеня поширення поліпозу. Під час ендоскопії виявлено також значну регресію «подушкоподібного» набряку слизової оболонки в усіх відділах носової порожнини, що сприяло значному полегшенню носового дихання у всіх хворих цієї групи. За даними контрольного СКТ-обстеження «зони інтересу», спостерігалася позитивна динаміка патологічного процесу (зменшення об'єму поліпозної тканини в носових ходах, зменшення набряку слизової оболонки, збільшення просвіту загальних носових ходів). Також у пацієнтів дослідної групи на тлі проведеного лікування відмічено позитивну динаміку клінічних проявів БА.

Яскравою ілюстрацією ефективності лікування із включенням антилейкотриєнової терапії у пацієнтів першої групи є такий клінічний випадок. Хвора Ф., 42 роки, на момент звернення скаржилася на значне утруднення носового дихання, відсутність нюху, слизові виділення з носа, головний біль. Під час передньої риноскопії носові ходи повністю обтуровані поліпозною тканиною. На СКТ обидві носові порожнини, приносні пазухи наповнені гіперплазованою слизовою оболонкою та поліпозною тканиною сумарною щільністю 40-46 од. Н. (рис. 4).

Під час контрольного огляду через місяць спостерігалася позитивна динаміка клінічних симптомів: покращення носового дихання та нюху, значне зменшення слизових виділень з носа та головного болю. При ендоскопії слизова оболонка рожева, носова перегородка в середньому положенні, у загальних носових ходах – незначна кількість слизу. Справа середній носовий хід вільний від поліпозної тканини, природне співв'язує верхньощелепної пазухи приховане вільним краєм гачкоподібного відростка. Зліва в середньому носовому ході візуалізуються залишкові поліпи, що відповідає II ступеню поліпозу. Контрольна СКТ «зони інтересу»: просвіт загальних носових ходів збережений, пневматизація верхньощелепних пазух не порушена, права половина лобової пазухи пневматизована, у лівій – гіперплазія слизової оболонки (рис. 5). У зв'язку з позитивною динамікою процесу хворій продовжено консервативне лікування.

Аналізуючи результати контрольного огляду пацієнтів другої групи (n=22), слід зазначити, що практично у всіх

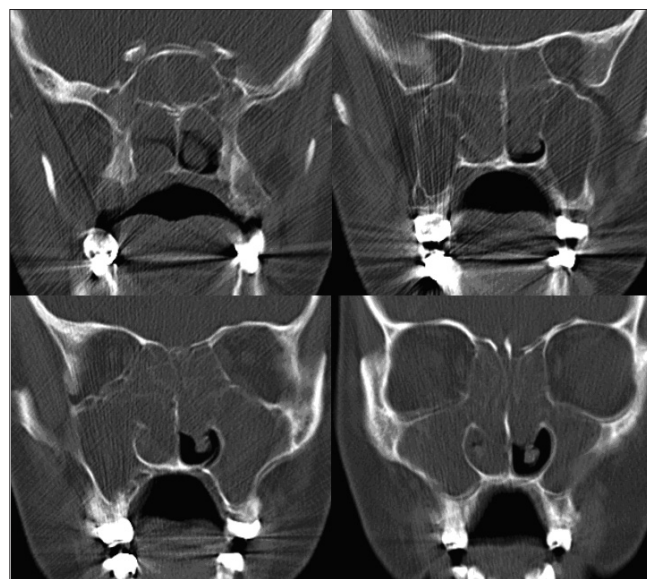


Рис. 4. СКТ лицьового скелета у фронтальній проекції пацієнтки Ф. до лікування. Хронічний поліпозний риніт, пансинусит



Рис. 5. СКТ пацієнтки Ф. через місяць лікування. Лівобічний гіперпластичний фронтит

обстежених також спостерігалася слабо позитивна динаміка отоларингологічних симптомів захворювання, а саме: покращення носового дихання, зменшення виділень з носа, зменшення виразності головного болю, покращення сну. Динаміку клінічних симптомів за чотирибальною шкалою у 17 пацієнтів (77,3%) оцінили у два бали, у 5 (22,7%) – у три бали. Покращення стану в першу чергу було пов'язано зі зменшенням «подушкоподібного» набряку слизової оболонки носової порожнини, оскільки під час риноендоскопічного обстеження розміри поліпозних розростань практично у всіх хворих залишилися незмінними: у 9 пацієнтів (43,9%) – IV ступінь, в 11 (50%) – III ступінь, у 2 (6,1%) – II ступінь поширення поліпів (рис. 3). За даними контрольних СКТ спостерігалася відсутність вираженої регресії поліпозного процесу на тлі зменшення набряку слизової оболонки і збільшення просвіту загальних носових ходів. Також у пацієнтів контрольної групи унаслідок проведеного лікування відмічено позитивну динаміку клінічних проявів БА.

Ілюстрацією результатів терапії хворих другої групи слугує такий клінічний випадок. Пацієнт О., 51 рік, на момент звернення – скарги на значне утруднення носового дихання, відсутність нюху, слизові виділення з носа. Під час передньої риноскопії – носові ходи обтуровані поліпозною тканиною. На СКТ обидві носові порожнини, верхньощелепні пазухи, комірочки решітчастого лабіринту наповнені гіперплазованою слизовою оболонкою та поліпозною тканиною (рис. 6). Під час контрольного огляду через місяць спостерігалася покращення носового дихання, зменшення виділень з носа. Риноскопія: просвіт носових ходів збільшився унаслідок зменшення набряку слизової оболонки і незначного зменшення розмірів поліпозних розростань у просвіті носової порожнини. Середні носові ходи з обох боків повністю обтуровані поліпами. За даними контрольної СКТ розміри поліпозних розростань залишилися незмінними (рис. 7).

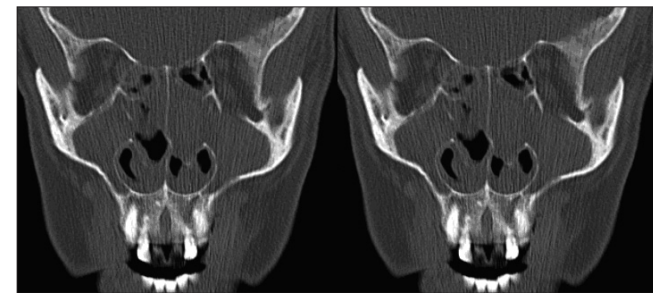


Рис. 6. СКТ пацієнтки О. до лікування. Двобічний хронічний поліпозний риніт, гайморит, етмоїдит



Рис. 7. СКТ пацієнтки О. через місяць лікування

Оскільки регресія назальних поліпів була незначною, результати консервативного лікування вважалися негативними, і хворому запропоновано хірургічне втручання. Таким чином, проведена терапія було оцінено як передопераційну підготовку.

У всіх пацієнтів обох груп у процесі лікування не спостерігалася жодних небажаних проявів лікування: алергічних реакцій, головного болю, порушення сну, розладів з боку шлунково-кишкового тракту та гепатобілярної системи. У всіх хворих відмічено добру переносимість призначеної терапії.

### Висновки

У результаті проведеного комплексного лікування пацієнтів дослідної групи, хворих на АТ, з додатковим використанням антагоністів лейкотриєнових рецепторів на тлі позитивної динаміки астматичного процесу спостерігалася значне зменшення ринологічних клінічних проявів та виражена регресія поліпів за даними риноендоскопічного обстеження і СКТ. У пацієнтів другої (контрольної) групи призначене лікування сприяло покращенню як астматичних, так і основних ринологічних клінічних симптомів. Проте на підставі даних об'єктивних методів оцінки (риноендоскопії та СКТ) було доведено, що, незважаючи на позитивну суб'єктивну динаміку, лікування практично не вплинуло на розміри поліпозних розростань у порожнині носа та приносних пазухах.

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про високу ефективність (понад 80%) антилейкотриєнової терапії у комплексному лікуванні хворих на АТ з назальним поліпозом.

Перспектива подальших досліджень. Перспективною є можливість використання антилейкотриєнових препаратів для лікування пацієнтів з АТ з метою зменшення темпів поліпозного росту.

Список літератури знаходиться в редакції.