

Т.А. Перцева, член-корреспондент НАМН України, д.м.н., профессор, Е.В. Мироненко, к.м.н., кафедра факультетської терапії Дніпропетровської державної медичної академії

Аспириновая астма

Салициловая кислота является одним из ключевых лекарственных средств на всем протяжении истории медицины. Так, еще в V веке до нашей эры Гиппократ использовал горький порошок из коры ивы для облегчения боли. Священник Эдмунд Стоун в XVIII веке обнаружил полезное вещество в коре ивы, которое позднее стало известно как салицин.

Аспирин, впервые синтезированный в Германии в 1897 г. Феликсом Хоффманом, сегодня наиболее широко применяемый препарат в мире. В США фармацевтические фирмы производят около 200 т ацетилсалициловой кислоты (АСК) в год. Американцы потребляют от 75 до 150 млн таблеток в день. В среднем взрослый человек принимает около 60 таблеток АСК в год. Почти для всех этих потребителей АСК является в известной мере безопасным лекарством. Иначе обстоят дела с лицами, страдающими астмой.



Т.А. Перцева

В 1903 г. Franke (Германия) описал у себя аллергическую реакцию в виде ларингоспазма и шока после приема АСК. В 1905 г. Barnett сообщил о двух случаях затрудненного дыхания при приеме АСК. В 1919 г. Francis выявил зависимость между полипозным ринитом и гиперчувствительностью к АСК. В 1922 г. Widal впервые установил зависимость между непереносимостью АСК и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), полипозным риносинуситом и бронхиальной астмой (БА). В 1968 г. Samter и Beers снова описали этот симптомокомплекс, который назвали «аспириновой триадой».

Аспириновая астма – клинико-патогенетический вариант БА, обусловленный непереносимостью АСК и других НПВП. Нередко аспириновая астма сочетается с атопической, однако она может наблюдаться и как изолированная форма заболевания.

Частота выявления аспириновой астмы среди больных БА составляет от 9,7 до 30% (Szezklik, 1992). Аспириновая астма возникает, как правило, в возрасте от 30 до 50 лет, чаще болеют женщины.

Нет убедительных данных о наследственной предрасположенности к аспириновой БА. Однако исследования в этой области проводятся, так как имеются данные о нескольких семьях с сочетанием БА и непереносимости АСК. Lockey et al. в 1973 г. наблюдал две семьи, в одной из которых заболеваемость аспириновой астмой напоминала ауто-сомно-рецессивный тип наследования, а Von Maur et al. в 1974 г. описал семейный случай с предположительно ауто-сомно-доминантным типом наследования. Miller в 1971 г. описал случай у сестер. Jinnai et al. в 2004 г. исследовал генотипы 198 больных аспириновой астмой и 274 лиц контрольной группы и обнаружил корреляцию заболевания с однонуклеотидной заменой гуанина на аденин в 5'-конце промотора гена рецептора простагландина E (PTGER2, 14q22) в зоне, ответственной за связывание с белком STAT1, активирующим транскрипцию. Akahoshi et al. в 2005 г. обнаружил связь аспириновой астмы и однонуклеотидной замены в гене маркера активации T1-хелперов (TBX21, 17q21.3). Эта же мутация коррелирует и с полипозом носа.

Патогенез

В основе аспириновой астмы лежит нарушение метаболизма арахидоновой кислоты под влиянием АСК и других НПВП. После их приема из арахидоновой кислоты мембраны клеток под влиянием активации 5-липоксигеназного пути образуются лейкотриены (ЛТ), вызывающие бронхоспазм. Одновременно угнетается циклооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты, что ведет к уменьшению образования простагландина E (бронходилататора) и увеличению простагландина F2a (бронхоконстриктора).

Установлена также роль тромбоцитов в развитии аспириновой астмы. У таких больных наблюдается повышенная активность тромбоцитов, что усугубляется в присутствии АСК. Активация тромбоцитов сопровождается повышенной их агрегацией, увеличенным выделением из них серотонина и тромбоксана. Под влиянием избытка серотонина усиливается секреция бронхиальных желез и отек слизистой оболочки бронхов, что также способствует бронхоконстрикции. Как известно, вызванная НПВП блокада циклооксигеназы приводит к угнетению продукции простагландина H2. Авторы тромбоцитарной теории предполагают, что снижение уровня данного простагландина играет важную роль в активации тромбоцитов у больных аспириновой астмой.

Клетки, участвующие в воспалении дыхательных путей, вырабатывают различные медиаторы, которые оказывают непосредственное воздействие на гладкие мышцы бронхов, сосуды и секретирующие слизь клетки, а также посылают сигналы другим клеткам, тем самым активируя их и привлекая в очаг воспаления. Среди различных медиаторов, вызывающих сокращение гладких мышц бронхов, наиболее значение имеют цистеиновые лейкотриены. Эти вещества могут также вызывать отек и гиперреактивность бронхов, изменять секрецию слизи.

Так называемая медленно реагирующая субстанция анафилаксии (МРСА) была открыта Felberg и Kellaway в 1938 г., когда эти исследователи ввели яд кобры в легкие морских свинок и показали, что при этом наблюдается спазм бронхов, не связанный с действием гистамина, который возникал медленнее и продолжался более длительно. Хотя еще в 1960-х годах Brockhurst и соавт. сделали вывод о том, что вещество МРСА является исключительно важным медиатором аллергии, Samuelsson и соавт., установившим структуру МРСА, пришлось дожидаться появления более качественных аналитических методов для ее расшифровки. После того как выяснилось, что МРСА является лейкотриеном, были предприняты значительные исследовательские усилия для понимания биологических свойств лейкотриенов и разработки лекарственных препаратов, являющихся их антагонистами или ингибиторами синтеза.

Лейкотриены синтезируются из арахидоновой кислоты, которая высвобождается при иммунологической или неиммунологической стимуляции различных клеток, участвующих в воспалении. Арахидоновая кислота может подвергаться дальнейшим метаболическим превращениям с помощью как циклооксигеназной системы с образованием простагландинов и тромбоксанов, так и системы ферментов 5-липоксигеназы с образованием лейкотриенов. Для функционирования 5-липоксигеназы требуется связанный с мембраной белок, называемый 5-липоксигеназ-активирующим белком. Он, по-видимому, является контактным белком для арахидоновой кислоты. Как

только 5-липоксигеназа превратит арахидоновую кислоту в лейкотриен, она разрушается и инактивируется. Естественным промежуточным продуктом в ходе функционирования ферментной системы 5-липоксигеназы является ЛТ A4 – нестабильный эпоксид, который затем, соединяясь с водой, может превращаться неэнзиматическим путем в дигидроксикислый ЛТ B4 или, соединяясь с глутатионом, – в цистеиновый ЛТ C4, который далее с помощью γ -глутамилтрансферазы превращается в ЛТ D4 и затем с помощью дипептидазы – в ЛТ E4, который подвергается дальнейшему метаболизму. У человека небольшая, но постоянная часть ЛТ E4 экскретируется в неизменном виде с мочой, благодаря чему возможно контролировать выработку лейкотриенов при БА и других заболеваниях.

Разные клетки синтезируют ЛТ B4 и цистеиновые лейкотриены в различных соотношениях. Синтезировать ЛТ C4 способны эозинофилы, базофилы, тучные клетки и альвеолярные макрофаги. Нейтрофилы синтезируют преимущественно ЛТ B4.

Рецепторы для ЛТ B4 и для цистеиновых лейкотриенов различны. Основная роль ЛТ B4, по-видимому, состоит в привлечении и активации клеток, участвующих в воспалении, в первую очередь нейтрофилов и эозинофилов. ЛТ B4, как считается, имеет важное значение в развитии гнойного воспаления, ревматоидного артрита и других воспалительных заболеваний. Однако его роль в патогенезе БА вызывает сомнения и остается неясной. Показано, что при БА антагонисты рецепторов к ЛТ B4 не оказывают влияния на раннюю и отсроченную фазы реакции на провокацию антигеном.

Подчеркивая роль цистеиниллейкотриенов в патогенезе аспириновой астмы, следует отметить повышенное содержание ЛТ E4 (приблизительно в 3-6 раз) в моче и C4 в назальном секрете в сравнении с другими вариантами БА. Провокация АСК резко повышает количество ЛТ E4 и C4 в моче, назальном секрете и бронхиальном лаваже.

В подавляющем большинстве работ не было выявлено участия реактинового механизма в развитии аспириновой астмы. Имеются лишь единичные сообщения об обнаружении специфических иммуноглобулинов E к дериватам АСК.

Клиническая картина и диагностика

Выделяют несколько клинических вариантов аспириновой астмы: так называемую чистую аспириновую астму, аспириновую триаду и сочетание непереносимости НПВП с атопической БА. При первом варианте симптомы астмы возникают только после приема НПВП, развиваются очень быстро и нередко создают угрозу для жизни больного. Аспириновая триада (синдром Samter) – самый тяжелый вариант аспириновой интолерантности – проявляется анафилактоидной реакцией на НПВП, приступами астматического удушья и образованием носовых полипов.

Сезонные обострения ринита и БА сменяются персистирующим течением, и, несмотря на элиминацию аллергенов, отмечается постоянное прогрессирование болезни и рефрактерность к общепринятым методам лечения.

До 10% больных аспириновой астмой реагируют на экзоаллергены, то есть страдают одновременно атопической формой заболевания. Клиническая картина в этих случаях отличается от чисто экзогенной формы – не выражена сезонность обострений, нет четкого эффекта элиминации аллергенов, специфическая гипосенсибилизация осуществляется с трудом и, как правило, мало эффективна.

Можно узнать об эффективности применения таблеток теофедрина для купирования приступа удушья у больного БА. Пациенты с аспириновой астмой обычно указывают либо на неэффективность теофедрина, либо на его двухстадийное действие – вначале наступает купирование или ослабление приступа удушья (действие входящего в его состав эфедрина), а через 40-60 мин бронхоспазм вновь нарастает из-за присутствия в теофедрине амидопирина и фенацетина.

У части больных приступы удушья могут быть связаны с употреблением в пищу природных салицилатов, а также консервированных с помощью АСК продуктов.

Следует отметить, что у некоторых больных реакция на АСК маскируется препаратами, получаемыми по поводу БА и аллергии.

Переносимость разных НПВП различна. По ряду данных, наиболее выраженная реакция наблюдается при приеме индометацина. Использование гидрокортизона гемисукцината также может провоцировать бронхоконстрикцию у пациентов, страдающих аспириновой триадой. Наиболее безопасными препаратами для пациентов с непереносимостью НПВП являются парацетамол и салсалат. Они лишь в редких случаях могут вызывать побочные реакции в высоких дозах (для парацетамола – 1000 мг, для салсалата – 2000 мг). Маловероятны реакции на салициловую кислоту (не путать с ацетилсалициловой) и магниевую соль холина трисалицилата.

При лабораторных исследованиях у пациентов обычно обнаруживают эозинофилию периферической крови, особенно в период астматических приступов, аномальную толерантность к глюкозе (неспецифическую для этих больных), снижение свертываемости крови. Содержание IgE, как правило, в норме. Рентгенологически гиперпластический пансинусит выявляют у 85-95% больных, имеющих полный симптомокомплекс.

Провокационные пробы

У большинства больных БА можно избежать применения АСК и других

НПВП, и провокационные пробы проводить им не стоит.

Однако при наличии у больных БА или крапивницы и при необходимости применения АСК и других НПВП, особенно если есть подозрение на непереносимость АСК, следует проводить пероральную провокационную пробу. Она также необходима у пациентов с сосудистыми заболеваниями, требующими назначения антитромбоцитарных препаратов, или у больных с сопутствующими воспалительными процессами мышц и скелета, ревматизмом.

В настоящее время не существует стандартных общепринятых методик проведения провокационной пробы на чувствительность к АСК, при которой необходимо соблюдать некоторые предосторожности.

Если в анамнезе имеются указания на предшествующие тяжелые реакции типа ангионевротического отека или анафилаксии, пробу следует проводить в условиях клиники.

Типичный ответ на вводимое вещество может заключаться в остром полнокровии с последующим профузным, коротким по продолжительности насморком и возникающим через час и более выраженным астматическим приступом, необычным по продолжительности и нечувствительности к бронхолитикам.

Многие исследователи отметили и использовали для терапии тот факт, что после проведения провокационной аспириновой пробы возникает рефрактерный период, который длится в течение недели и характеризуется отсутствием отрицательных реакций на АСК. Рефрактерный период можно поддерживать повторными приемами АСК, и в предварительных исследованиях было отмечено парадоксальное замедленное расширение бронхов при введенной однажды поддерживающей дозе. Таким образом, перед проведением пробы больные должны тщательно избегать приема АСК и перекрестно реагирующих препаратов.

Провокационная проба считается положительной, если объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) снижается более чем на 30% от исходного значения. Результаты пробы считаются сомнительными при снижении ОФВ₁ на 20-30% или если симптомы появляются, когда ОФВ₁ снизился менее чем на 20%.

У этих больных можно провести следующий этап пробы спустя неделю при большей дозировке АСК. Результаты провокационной пробы считаются отрицательными, если в период процедуры не возникали никакие симптомы и ОФВ₁ снизился менее чем на 20%.

Лечение

Как показывают наблюдения за клинической картиной аспириновой БА, тяжесть заболевания диктует необходимость длительного (в течение нескольких лет) использования ингаляционных кортикостероидных препаратов. Кортикостероиды являются в настоящее время наиболее эффективными средствами, воздействующими на воспаление дыхательных путей при БА. Одна из основных точек приложения кортикостероидов – подавление высвобождения лейкотриенов посредством синтеза липокортина, специфического белка, блокирующего активность фосфолипазы А2 и препятствующего таким образом высвобождению арахидоновой кислоты – источника синтеза лейкотриенов.

В течение нескольких последних лет широкое распространение получили антилейкотриеновые препараты. Одни из них блокируют рецепторы лейкотриенов, другие ингибируют фермент липоксигеназу и снижают синтез лейкотриенов. Зафирлукаст

и монтелукаст – мощные, высокоселективные антагонисты пептидных ЛТ С4, D4, E4. Их действие обуславливается прочной блокадой лейкотриеновых рецепторов. Эти препараты ослабляют ранние и поздние фазы аллергического воспаления: они эффективно предотвращают вызываемые лейкотриенами повышение проницаемости сосудов, приток эозинофилов в легкие, снижают гиперреактивность бронхов и тем самым способствуют прекращению приступов БА.

Таким образом, использование антилейкотриеновых препаратов при БА является патогенетически оправданным, а совместное их применение с ингаляционными кортикостероидами часто позволяет снизить дозы последних. Вместе с тем, как показывает клинический опыт, монотерапия антилейкотриеновыми препаратами при тяжелых формах астмы, в том числе при аспириновой астме, является недостаточной. Необходимо сочетание этих двух групп препаратов для успешного лечения данной формы БА.

Наиболее эффективным методом лечения аспириновой астмы является десенситизация АСК, при успешном осуществлении которой наступает клиническая стабилизация течения заболевания, подтверждаемая отрицательными результатами аспириновых тестов. Десенситизация – это способ формирования толерантности к НПВП у больных аспириновой астмой с помощью микропровокаций ацетилсалициловой кислотой или другими антициклооксигеназными препаратами. Также как и провокационные тесты с АСК, десенситизация может проводиться лишь в специализированном лечебном заведении. Существуют различные методики десенситизации АСК. Например, с 2-3-часовым интервалом больному назначают последовательно 3, 30, 60, 100, 150, 325 и 650 мг АСК. При более быстром способе больному дают АСК через каждые 30 мин. Десенситизированным считается больной, который без ущерба для здоровья способен принять 650 мг АСК. Подобные методики нередко заканчиваются тяжелым обострением БА, поэтому предпочтительнее начинать десенситизацию с минимальных доз, увеличивая их через сутки.

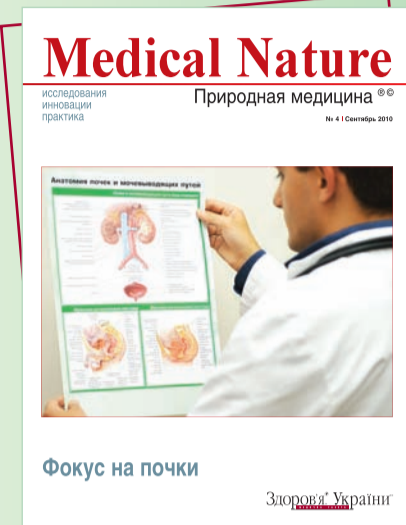
Следует обратить внимание и на то, что применяемый у взрослых больных метод лечения аспириновой астмы путем десенситизации малыми дозами АСК у детей неприемлем в связи с опасностью развития грозных осложнений.

Для уменьшения чувствительности больного к НПВП и в случаях плохой переносимости десенситизации назначается гемосорбция, а через неделю после нее можно продолжать начатую патогенетическую терапию. При относительно невысокой чувствительности больного к АСК (доза, провоцирующая снижение показателей бронхиальной проходимости не менее чем на 15%, – 100 мг препарата и более) осуществление гемосорбции полностью десенситизирует больного аспириновой астмой к НПВП. При высокой чувствительности (доза АСК – менее 10 мг) до начала десенситизации рекомендуется осуществить 1-2 процедуры гемосорбции с недельным интервалом, а затем приступить к десенситизации.

При наличии язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки можно попытаться десенситизировать больного аспириновой астмой с помощью ингаляций или инъекций ацетилсалицилата лизина (АЛ). Начальная доза выбирается во время проведения провокационной пробы с АЛ (ингаляционно или внутримышечно).

Список литературы находится в редакции.

Вышел свежий номер



Подписаться на журнал «Природная медицина» можно в любом отделении «Укрпочты»

Подписной индекс журнала – 49292

В январе выйдет следующий номер Medical Nature/ «Природная медицина», посвященный вопросам воспалительных заболеваний