

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК [616.248-02:615.121.4]-036.1

Н.П.Княжеская, А.Г.Чучалин

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ АСПИРИНОВОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Кафедра госпитальной терапии п/ф РГМУ

Бронхиальная астма — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие многие клетки: тучные, эозинофилы, Т-лимфоциты. У предрасположенных лиц это воспаление приводит к повторяющимся эпизодам хрипов, одышки, тяжести в грудной клетке и кашлю, особенно ночью и/или ранним утром. Эти симптомы обычно сопровождаются распространенной, но вариабельной обструкцией бронхиального дерева, которая частично или полностью обратима спонтанно или под влиянием лечения.

Термин “аспириновая астма” (АА) обозначает определенный клинико-патогенетический вариант, когда одним из бронхоконстрикторных факторов у больного являются нестероидные противовоспалительные препараты.

История вопроса. Аспирин внедрен в клиническую практику в 1899 году как анальгетик и жаропонижающий препарат, и уже в 1903 году *dr.Franke* (Германия) описал у себя аллергическую реакцию в виде ларингоспазма и шока на прием аспирина. В 1905 году *Barnett* описал и опубликовал два случая затрудненного дыхания на прием аспирина. В 1919 году *Francis* выявил зависимость между полипозным ринитом и гиперчувствительностью к аспирину. В 1922 году *Widal* впервые установил зависимость между непереносимостью аспирина, полипозным ринитом и бронхиальной астмой. В 1968 году *Samter* и *Beers* снова описали этот симптомокомплекс, который назвали “аспириновой триадой”. С этого времени узнали много нового об эпидемиологии, клинических проявлениях и патофизиологии непереносимости аспирина и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у больных бронхиальной астмой. Ключевым вопросом является, почему только у части больных бронхиальной астмой наблюдается непереносимость НПВП. Открытие цистенил-лейкотриенов и их участие в патогенезе бронхиальной астмы во многом объясняет патогенез аспириновой триады.

Клиническая картина. Термин “аспириновая астма” используется для обозначения клинической ситуации, когда одним из бронхоконстрикторных факторов у больного являются НПВП, в том числе и ацетилсалициловая кислота. АА, как правило, складывается из

триады симптомов: полипозный риносинусит, приступы удушья и непереносимость НПВП. Нередко АА сочетается с атопической, однако она может наблюдаться и как изолированная форма заболевания. АА характеризуется тяжелым упорным течением. Больные с АА довольно часто попадают в реанимационные отделения, по данным ряда авторов, чаще, чем больные другими клинико-патогенетическими вариантами бронхиальной астмы.

Особо следует отметить течение риносинусита у данной категории больных бронхиальной астмой. Наиболее часто АА дебютирует с длительного ринита, который у 20—25% больных постепенно переходит в полипозную риносинусопатию. Проявлениями аспириновой риносинусопатии являются ринорея, заложенность носа, отсутствие восприятия запахов, боли в проекции придаточных пазух носа, головные боли, около половины больных полипозным риносинуситом со временем начинают реагировать удушьем на прием НПВП. Нередко первые приступы удушья у данной категории больных возникают после хирургических вмешательств, например полипэктомий, радикальных операций на придаточных пазухах носа и т.д. В отдельных случаях полипозом поражаются и другие слизистые — желудка, мочеполовой системы. Иногда первому приступу удушья предшествуют годы непрерывно рецидивирующего хронического ринита, при котором не удается обнаружить экзоаллергены.

Как правило, назальные симптомы протекают тяжело и плохо поддаются терапии. Обычно используются топические, а иногда и системные глюкокортикостероиды. Но терапия ими часто является недостаточно эффективной, и больным регулярно проводится хирургическое лечение.

Больные АА не переносят аспирин и другие противовоспалительные препараты и эта непереносимость проявляется в виде покраснения лица, приступа удушья, кашля, ринита и конъюнктивита, уртикарных высыпаний, отека Квинке, подъема температуры, диареи, боли в животе, сопровождающейся тошнотой и рвотой. Наиболее тяжелыми проявлениями реакции на аспирин и другие противовоспалительные препараты является астматический статус, остановка дыхания, потеря сознания и шок. Следует отметить, что непереносимость различных НПВП различна, что зависит от антицик-

лооксигеназной активности препарата и его дозы, а также от чувствительности больного. К препаратам с высокой циклооксигеназной активностью относятся салицилаты (аспирин, салициловая кислота), полициклические кислоты (индометацин, салидак, толметин), ненасыщенные жирные кислоты (диклофенак, ибупрофен, кетопрофен, тиапрофеновая кислота), эноловые кислоты (пироксикам).

Особый интерес представляет широко применяемый в клинической практике болеутоляющий и жаропонижающий препарат парацетамол. Еще в 1919 году *Francis* отметил, что фенацетин не вызывает побочных реакций у лиц с непереносимостью аспирина. По механизму действия фенацетин сходен с парацетамолом, однако в настоящее время применение фенацетина в клинической практике крайне редко в связи с выраженными побочными эффектами. Парацетамол — анагетик и антипиретик, обладающий жаропонижающим, анальгезирующим и слабым противовоспалительным действием, которое связано с влиянием препарата на центр терморегуляции в гипоталамусе и способностью ингибировать синтез простагландинов. Парацетамол обладает высокой толерантностью и не вызывает бронхоспастических реакций. Однако, начиная терапию парацетамолом у больных аспириновой астмой, следует назначить больному не более 500 мг (1/2 таблетки) и наблюдать за пациентом в течение 2—3 часов, т.к. у 5% больных этот препарат может вызывать приступ удушья.

Эпидемиология. Нет убедительных данных о наследственной предрасположенности к аспириновой астме. Однако исследования в этой области проводятся, т.е. имеются данные нескольких семей о сочетании бронхиальной астмы и непереносимости аспирина. Заболевание возникает в возрасте от 30 до 50 лет. Чаше болеют женщины. Частота встречаемости от 9—22% больных бронхиальной астмой.

Патогенез. Клетки, участвующие в воспалении и находящиеся в дыхательных путях, вырабатывают различные медиаторы, которые оказывают непосредственное воздействие на гладкие мышцы бронхов, сосуды и секретирующие слизь клетки, а также посылают “сигналы” другим клеткам, тем самым привлекая и активируя их. Среди различных медиаторов, вызывающих сокращение гладких мышц бронхов, наиболее важное значение имеют цистеиновые лейкотриены. Эти вещества могут оказывать и другие существенные воздействия, например, вызывать отек, гиперреактивность бронхов и изменять секрецию слизи.

Так называемая медленнореагирующая субстанция была открыта *Felberg* и *Kellaway* в 1938 году, 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 др. сделали вывод о том, что вещество МРС-А является исключительно важным медиатором аллергии. *Samuelsson* и его коллегам, установившим структуру МРС-А, пришлось дожидаться появления более качественных ана-

литических методов для ее расшифровки. После того, как выяснилось, что на самом деле МРС-А являются лейкотриенами, 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 как с помощью циклооксигеназной системы (с образованием простагландинов и тромбоксанов), так и с помощью системы ферментов 5-липоксигеназы (с образованием лейкотриенов). Для функционирования 5-липоксигеназы требуется связанный с мембраной белок, называемый 5-липоксигеназактивирующим белком. Первоначально предполагалось, что этот фермент необходим для связывания с энзимами 5-липоксигеназы, однако теперь считается, что он, по-видимому, является контактным белком для арахидоновой кислоты. Как только 5-липоксигеназа превратит арахидоновую кислоту в лейкотриены, она разрушается и инактивируется. Естественным промежуточным продуктом в ходе функционирования системы 5-липоксигеназы является лейкотриен A₄ (ЛТ A₄) — нестабильный эпоксид, который затем, соединяясь с водой, может превращаться в неэнзиматическим путем в дигидроксикислый лейкотриен B₄ (ЛТ B₄) или, соединяясь с глутатионом, — в цистеиновый лейкотриен C₄ (ЛТ C₄). Лейкотриен C₄, с помощью гамма-глутамилтрансферазы превращается в ЛТ D₄ и затем, с помощью дипептадаз, — в ЛТ E₄. ЛТ E₄ подвергается в дальнейшем метаболическим превращениям. У человека, однако, небольшая, но постоянная часть ЛТ E₄ экскретируется в неизменном виде с мочой, это наблюдение оказалось весьма полезным для осуществления контроля за процессом выработки лейкотриенов при бронхиальной астме и других заболеваниях.

Величина соотношения между ЛТ B₄ и цистеиновыми лейкотриенами колеблется от клетки к клетке. Синтезировать ЛТ C₄ способны эозинофилы, базофилы, тучные клетки и альвеолярные макрофаги. Нейтрофилы синтезируют преимущественно ЛТ B₄.

Рецепторы для лейкотриена B₄ и для цистеиновых лейкотриенов различны. Главные действия ЛТ B₄, по-видимому, состоят в привлечении и активации клеток, участвующих в воспалении, в первую очередь нейтрофилов и эозинофилов. ЛТ B₄, как считается, играет важную роль в развитии гнойного воспаления, возможно он также имеет существенное значение в развитии воспалительных заболеваний, в том числе ревматоидного артрита. Однако его роль в патогенезе бронхиальной астмы вызывает сомнения и остается неясной. Показано, что антагонисты рецепторов к лейкотриену B₄ не оказывают влияния на функцию дыхания и возникающие во время ранней и отсроченной реакции больных бронхиальной астмой на “провокацию” антигеном.

В патогенезе АА в настоящее время ключевая роль отводится нарушению метаболизма арахидоновой кислоты. В нем принимают участие три группы ферментов — циклооксигеназы (ЦО), липооксигеназы (ЛО) и монооксигеназы. Продуктами 5-липооксигеназного пути расщепления арахидоновой кислоты являются лейкотриены С₄, D₄ и E₄, которые считаются наиболее мощными бронхоконстрикторами (в совокупности они составляют медленно реагирующую субстанцию анафилаксии). Лейкотриены С₄, D₄, E₄ играют ключевую роль в воспалительной реакции при бронхиальной астме. Они не только являются бронхоконстрикторами, но также увеличивают сосудистую проницаемость, усиливая отек слизистой бронхов, вызывают повышенную секрецию слизи бронхиальными железами с нарушением клиренса бронхиального содержимого. Следует отметить, что, несмотря на то, что конкретный биохимический дефект у больных АА до настоящего времени не обнаружен, известно, что при приеме аспирина или других НПВП, являющихся ингибиторами циклооксигеназы (ЦО), происходит "переключение" метаболизма арахидоновой кислоты преимущественно на липооксигеназный путь. Установлено также, что интенсивность приступа удушья, вызванного приемом НПВП в значительной степени обусловлена выраженностью циклооксигеназного действия данного препарата.

Подчеркивая роль цистенил-лейкотриенов в патогенезе аспириновой бронхиальной астмы, следует отметить повышенное содержание лейкотриенов E₄ (приблизительно в 3—6 раз) в моче и С₄ назальном секрете в сравнении с другими вариантами бронхиальной астмы. Провокация аспирином резко повышает количество лейкотриенов E₄ и С₄ в моче, назальном секрете и в бронхиальном лаваже.

Следует, однако, отметить, что представляет также большой интерес тромбоцитарная теория развития АА. Было обнаружено, что тромбоциты больных АА в отличие от тромбоцитов здоровых лиц активируются *in vitro* под действием НПВП, что проявляется увеличением хемилюминесценции и дегрануляции клеток с выбросом цитотоксических и провоспалительных медиаторов. Другие же клетки периферической крови не активировались под действием НПВП *in vitro*. Как известно, блокада циклооксигеназы, вызванная НПВП приводит к угнетению продукции простагландина (P_g) H₂. Авторы тромбоцитарной теории предполагают, что снижение уровня данного простагландина играет важную роль в активации тромбоцитов у больных АА.

В подавляющем большинстве работ не было выявлено участие реактинового механизма в развитии аспиринового удушья. Имеются лишь единичные сообщения об обнаружении специфических IgE-антител к дериватам аспирина.

Диагностика. Важное значение в постановке диагноза АА имеют данные анамнеза о реакции больного на прием обезболивающих или жаропонижающих препаратов. У части пациентов могут быть четкие указания на развитие приступа удушья после применения НПВП. Отсутствие у ряда больных АА указаний на непереносимость НПВП, как правило, обусловлено следующими

причинами: относительно низкой степенью гиперчувствительности к препаратам с антициклооксигеназным действием; одновременным приемом медикаментов, нейтрализующих бронхоконстрикторное действие НПВП, например, антигистаминных, препаратов теофиллина, симпатомиметических средств, замедленной реакцией больного на НПВП; редким приемом НПВП.

Следует, однако, указать, что определенная часть больных АА не принимает НПВП, тем не менее приступы удушья у них могут быть связаны с употреблением в пищу природных салицилатов, а также консервированных с помощью ацетилсалициловой кислоты продуктов. Следует отметить, что значительная часть больных не осведомлена о том, что различные НПВП входят в состав таких часто используемых комбинированных препаратов, как цитрамон, пенталгин, седалгин, баралгин и др.

Важно задать больному бронхиальной астмой вопрос об эффективности применения теофедрина для купирования приступа удушья. Больные с АА обычно указывают на неэффективность теофедрина либо отмечают его двухстадийное действие: вначале наступает некоторое уменьшение бронхоспазма, а затем бронхоспазм вновь нарастает из-за присутствия в теофедрине амидопирина и фенацетина.

Интенсивность реакции на НПВП зависит от степени чувствительности больного к препарату, также она тесно коррелирует с антициклооксигеназной активностью данного препарата. По данным ряда авторов наибольшая активность угнетать циклооксигеназу среди НПВП обладает индометацин. Чем сильнее антициклооксигеназное действие НПВП, тем интенсивнее проявляются симптомы непереносимости данной группы препаратов. Интенсивность реакции также коррелирует с дозой принятого медикамента. Важную роль играет и способ применения НПВП. При ингаляционном, внутривенном или внутримышечном пути введения интенсивность реакции обычно максимальная.

Таким образом, в постановке диагноза АА большая роль отводится сбору анамнеза и клиническим проявлениям болезни.

Для подтверждения диагноза АА в настоящее время могут применяться провокационные тесты *in vivo* или же тесты *in vitro*. При выполнении провокационного теста *in vivo* используются или прием аспирина внутрь, или ингаляции в нарастающих концентрациях водорастворимого аспирина — лизин-аспирин (аспизол) с последующим мониторингом показателей бронхиальной проходимости. В связи с возможностью развития приступа удушья данное исследование может проводиться только специалистом. Необходимо оснащение и наличие обученного персонала, готового оказать экстренную помощь при развитии бронхоспазма. Показанием для провокационного теста с аспирином является необходимость уточнения клинко-патогенетического варианта астмы. К провокационному тесту допускаются больные, у которых показатели ОФВ₁ не менее 65—70% от должных величин. Помимо низких показателей ФВД противопоказанием к провокационным тестам является также необходимость частого приема

симпатомиметиков, деменция, беременность и выраженная кровоточивость. Антигистаминные препараты снижают чувствительность больного к аспирину, поэтому их отменяют не менее чем за 48 часов до начала теста. Симпатомиметики и препараты теофиллина отменяют в зависимости от их фармакокинетических свойств, например, сальметерол следует отменить не менее чем за 24 часа до начала теста.

В настоящее время разрабатывается лабораторная диагностика АА, связанная с определением лейкотриенов Е4 в моче и С4 в назальном лаваже.

Следует отметить, что при проведении провокационных тестов с лизин-аспирином в группе больных АА резко повышается содержание лейкотриена Е4 в моче и С4 в назальном лаваже. По-видимому, в ближайшее время будут рекомендованы определенные стандарты в диагностике данного варианта бронхиальной астмы.

Лечение. В настоящее время в лечении бронхиальной астмы, в том числе и аспириновой, основная роль отводится длительному приему противоастматических противовоспалительных лекарств. Для подбора адекватной противовоспалительной терапии важно определить в тяжести течения бронхиальной астмы. Ни один тест не позволит нам точно классифицировать степень тяжести бронхиальной астмы. Однако комбинированные оценки симптомов и показателей функции внешнего дыхания дают характеристику болезни в зависимости от степени тяжести. Было показано, что оценка течения бронхиальной астмы, основанная на клинических проявлениях болезни, связана с показателями степени воспаления дыхательных путей.

Как уровень обструкции, так и степень ее обратимости позволяет подразделить астму по степени тяжести на интермиттирующую, легкую персистирующую (хронического течения), средней тяжести (умеренную) и тяжелую. При лечении астмы в настоящее время применяют "ступенчатый" подход, при котором интенсивность терапии увеличивается по мере увеличения степени тяжести астмы. Наиболее часто используемыми препаратами вне обострения бронхиальной астмы являются ингаляционные кортикостероиды, доза которых зависит от степени тяжести астмы, недокромил и кромогликат натрия, теофиллины длительного действия и пролонгированные симпатомиметики.

Обычно больным АА требуются высокие поддерживающие дозы ингаляционных кортикостероидов, необходимо также длительное лечение топическими стероидами назальных симптомов. В данной группе больных часто приходится прибегать к назначению системных стероидов. Поэтому разрабатываются различные патогенетические подходы к терапии АА.

Одним из патогенетических методов лечения АА является проведение десенситизации аспирином. Метод основан на феномене развития толерантности больного АА к повторному воздействию НПВП в период 24—72 часов после удушья, вызванного приемом НПВП. *Stevenson* показал, что десенситизация аспирином способна контролировать симптомы риносинусита и бронхиальной астмы. Десенситизацию аспирином проводят также больным при необходимости назначать НПВП

по поводу других заболеваний (ИБС, ревматические болезни и др.). Десенситизация проводится по различным схемам, которые подбираются индивидуально. Десенситизация проводится только в стационаре и только врачом, владеющим данной методикой. Десенситизация начинается с дозы 5—10 мг и достигает дозы 650 мг и выше. Поддерживающие дозы 325—650 мг в сутки. Противопоказанием к проведению десенситизации аспирином является обострение бронхиальной астмы, кровоточивость, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, тяжелые заболевания почек и печени, беременность.

Исследования последних лет показали, что механизм десенситизации связан с нечувствительностью рецепторов воздухоносных путей к биологическим эффектам лейкотриенов.

Поэтому в настоящее время в лечении больных АА большое значение придается антагонистам лейкотриеновых рецепторов. Доказана клиническая эффективность препаратов Сингуляр (монтелукаст) и Аколлат (зафирлукаст) в терапии больных АА. В проведенных исследованиях подключение Сингуляра и Аколлата к терапии бронхиальной астмы оказывает возрастание ОФВ₁, показателей пиковой скорости выдоха в утренние, вечерние часы, уменьшение ночных приступов удушья в сравнении с плацебо. Проведенные исследования также показали хороший эффект антагонистов лейкотриенов в комбинированном лечении с ингаляционными и пероральными стероидами. Таким образом, в настоящее время мы можем сказать, что появился класс препаратов, который влияет на патогенетическое звено АА и оказывает выраженный клинический эффект.

Следует еще раз отметить, что при необходимости назначения препаратов с целью снижения температуры или обезболивания следует назначать парацетамол в начальной дозе 0,5. Проводя терапию парацетамолом у больных АА, следует контролировать состояние больного (желательно с помощью пикфлоуметра) в течение 2—3 часов. При хорошей переносимости можно при необходимости увеличить дозу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. (Приложение к журн. Пульмонология).— М., 1996.— С.196.
2. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма.— М., 1997.
3. Bousquet J. et al. Eosinophilic inflammation in asthma // New Engl. J. Med.— 1990.— Vol.323.— P.1033—1039.
4. British Thoracic Society et al. Guidelines on the management of asthma // Thorax.— 1993.— Vol.48.— Suppl.2.— P.S1—S24.
5. Burney P.G.J. Current questions in the epidemiology of asthma // Asthma: Physiology, Immunology, and Treatment / Eds S.T.Holgate et al.— London: Academic Press, 1993.— P.3—35.
6. Drazen J.M., Austen K.F. Leukotrienes and airway responses // Amer. Rev. Respir. Dis.— 1987.— Vol.136.— P.985—998.
7. Holgate S., Dahlen S.-E. SRS-A to Leukotrienes.— London: Blackwell Sci., 1997.
8. Speer F. Aspirin allergy: a clinical study // Southern med. J.— 1975.— Vol.68.— P.314—318.
9. Stevenson D.D. Desensitization of aspirin-sensitive asthmatics: a therapeutic alternative? // J. Asthma.— 1983.— Vol.20.— Suppl.1.— P.31—38.