ХІРУРГІЯ

УДК 575+616.248+616.211-006.5+547.581.1

©Д. І. Заболотний, В. І. Попович, М. М. Островський, Р. М. Фіщук
НДІ оториноларингології імені проф. О. С. Кломійченка НАМНУ
Івано-Франківський національний медичний університет

АСПІРИНОВА ТРІАДА: ГЕНО-ФЕНОТИПОВІ ОСОБЛИВОСТІ

АСПІРИНОВА ТРІАДА: ГЕНО-ФЕНОТИПОВІ ОСОБЛИВОСТІ – Проведено комплексне обстеження 60 хворих з аспіриновою тріадою (поліпоз носа у поєднанні з бронхіальною астмою і гіперчутливістю до аспірину). Всім хворим проведено комплексне клініко-генеалогічне, цитогенетичне, імуногістохімічне, біохімічне, клінічне обстеження. Їх аналіз дозволив представити новий погляд на етіопатогенез захворювання, як метаболічної хвороби. Первинний (генетично-детермінований) дефект конститутивної циклооксигенази (ЦОГ-1) з утворенням "генетичного блоку" метаболізму арахідонової кислоти приводить до розвитку ряду взаємозв'язаних змін на молекулярному, біохімічному, клітинному, органному та організменному рівнях. З позицій етіопатогенезу метаболічного захворювання обґрунтовано всі гено-фенотипові особливості аспіринової тріади. Подальше їх вивчення дасть можливість розробити етіопатогенетично обґрунтовані й ефективні методи діагностики і лікування цього тяжкого інвалідизуючого захворювання.

АСПИРИНОВАЯ ТРИАДА: ГЕНО-ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ – Проведено комплексное обследование 60 больных с аспириновой триадой (полипоз носа в сочетании с бронхиальной астмой и гиперчувствительностью к аспирину). Всем больным проведено комплексное клинико-генеалогическое, цитогенетическое, иммуногистохимическое, биохимическое, клиническое обследование. Их анализ позволил представить новый взгляд на этиопатогенез заболевания, как метаболической болезни. Первичный (генетически-детерминированный) дефект конститутивной циклооксигеназы (ЦОГ-1) с образованием "генетического блока" метаболизма арахидоновой кислоты приводит к развитию ряда взаимосвязанных изменений на молекулярном, биохимическом, клеточном, органном и организменном уровнях. С позиций этиопатогенеза метаболического заболевания обоснованы все гено-фенотипические особенности аспириновой триады. Дальнейшее их изучение с этих позиций даст возможность разработать этиопатогенетически обоснованные и эффективные методы диагностики и лечения этого тяжелого инвалидизирующего заболевания.

ASPIRIN TRIAD: GENO-PHENOTYPIC FEATURES – A comprehensive examination of 60 patients with aspirin triad (nasal polyposis in conjunction with bronchial asthma and hypersensitivity to aspirin) was performed. All patients underwent a complex clinical-genealogical, cytogenetic, immunohistochemical, biochemical, clinical examination. This analysis allowed us to present a new view on the etiopathogenesis of the disease, as a metabolic disorder. The primary (genetically determined) defect in the constitutive cyclooxygenase (COX-1) with "genetic block" of arachidonic acid metabolism leads to the development of multiple interrelated changes at the molecular, biochemical, cellular, organ and organism levels. From the etiopathogenetic standpoints of a metabolic disease all geno-phenotypic features of aspirin triad were substantiated. Further study of these positions will provide an opportunity to develop etiopathogenetically reasonable and effective methods of diagnosis and treatment of this serious disabling disease.

Ключові слова: аспириновая тріада, циклооксигеназа, генотип, фенотип.

Ключевые слова: аспириновая триада, циклооксигеназа, генотип, фенотип.

Key words: aspirin triad, cyclooxygenase, genotype, phenotype.

Поліпоз носа з бронхіальною астмою і непереносимістю аспірину носить назву "Аспіринова тріада" (АТ), або синдром Відаля чи Самтера [1]. Хронічний риносинусит з поліпозом носа, асоційований з бронхіальною астмою, від 25 до 65 % випадків супроводжується непереносимістю ацетилсаліцилової кислоти [2]. За даними D. L. Hamilos (2001), астма і гіперчутливість до аспірину асоціюється з хронічним гіперпластичним синуїтом і назальним поліпозом у 62 % випадків [3]. При аспіриновій тріаді хронічний риносинуїт з рецидивним поліпозом, як правило, передує бронхіальній астмі. Пацієнт хворіє на риносинуїт протягом кількох років до першого епізоду реакції, викликаної прийомом аспірину чи препарату, що містить саліцилати. Реакція супроводжується посиленням закладеності носа, ринореєю, а бронхообструктивний синдром, що розвивається у таких хворих, може призвести до розвитку астматичного статусу і навіть до летального наслідку [4, 5].

Оскільки визначити сенсибілізацію до ацетилсаліцилової кислоти при АТ не вдається, гіперчутливість або непереносимість вказаного препарату пояснюється неімунологічними механізмами. Сьогодні їх вбачають у порушенні обміну арахідонової кислоти внаслідок прийому аспірину або інших НПЗП. Але хронічний запальний процес в носовій порожнині та трахеобронхіальному дереві виникає у хворих при відсутності приймання даних препаратів, а навіть одноразовий їх прийом призводить до різкого погіршення перебігу вже існуючої патології.

Метою даного дослідження стало з'ясувати етіпатогенетичні механізми розвитку аспіринової тріади, як метаболічної хвороби. З цієї точки зору принципово новий погляд на патогенез аспіринової тріади полягає у наявності первинного, генетично-детермінованого дефекту обміну ненасичених жирних кислот, зокрема арахідонової, а прийом аспірину або інших НПЗП викликає погіршення перебігу уже сформованої патології [6, 7].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Нами обстежено 30 здорових осіб, 60 хворих на хронічний поліпозний риносинуїт, асоційований з бронхіальною астмою і непереносимістю аспірину, і 30 пацієнтів із хронічним поліпозним риносинуїтом без непереносимості аспірину, які знаходились на лікуванні у клінічному центрі ІФНМУ впродовж 2008–2011 рр. Діагноз аспіринової тріади встановлювали на підставі оцінки результатів клініко-інструментальної діагностики. При необхідності використовували розроблений нами провокаційний тест з аспірином (патент на винахід №78328).

У процесі обстеження хворих було використано клініко-генеалогічні, молекулярно-генетичні, біохімічні, морфологічні, імуногістохімічні, клінічні дослідження.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ За результатами клініко-генеалогічного дослідження виявлено два варіанти успадкування схильності до АТ: автосомно-домінантний – 78 %, автосомно-рецесивний – 22 %, переважно за материнською лінією – 60,9 %. Такий тип успадкування зумовлює переважання серед хворих на АТ осіб жіночої статі – 56,25 проти 43,75 % чоловіків. В групі пацієнтів із хронічним поліпозом без аспіринової гіперчутливості захворюваність серед чоловіків переважає і складає 64,37 %, серед жінок – 35,63 %.

Визначення показників функціонального стану геному (ФСГ) інтерфазних ядер клітин слизової оболонки верхніх і нижніх дихальних шляхів у пацієнтів переконливо свідчить про зниження активності транскрипційно-трансляційних процесів. Так, у всіх хворих на АТ спостерігали схильність до гетерохроматизації, цей показник достовірно зменшувався у 1,19–1,17 раза. Розвиток АТ спричиняв тенденцію до змін структури та функції ядерцевого апарату, однак порушення ядерцевого індексу, як показника транскрипції генів рибосомної РНК, не були значущими. Найпереконливіші відмінності ФСГ у хворих на АТ виявлено з боку регуляторної ланки експресії генів – показника гетеропікнотичної Х-хромосоми. У жінок, хворих на АТ, статевий хроматин знижувався в 1,64 раза. Збільшення індексу статевого хроматину в чоловіків у 2,1 раза відображає послаблення контролюючої здатності єдиної Х-хромосоми. Відмічені більш виразні зміни в слизовій оболонці носової порожнини порівняно з такими у трахеобронхіальному дереві.

Зміни ФСГ вказують на зниження функціональної активності ферментів, зокрема ЦОГ, причому в основі такого зниження лежать не геномні (дефект генетичного коду), а епігенетичні (дисфункція генів-регуляторів) механізми.

Для прямого визначення експресії циклооксигенази використано методику імуногістохімічної ідентифікації першого (конститутивного) її типу (ЦОГ1). В результаті проведених досліджень виявлено достовірно значиме зниження експресії циклооксигенази в слизовій оболонці носової порожнини і поліпозній тканині хворих із аспіриновою тріадою.

Таким чином, проведене комплексне генеалогічне, цитогенетичне та імуногістохімічне дослідження дозволило виявити зміни генотипу хворих на АТ, що визначає значне зменшення продукції конститутивної ЦОГ. Зниження функції ферменту викликає, у свою чергу, зміну перебігу біохімічних реакцій, тобто розвивається "генетичний блок". "Генетичний блок" конститутивної ЦОГ і пошук обхідних шляхів метаболізму АК стимулює всі можливі його напрямки (рис. 1). Очевидно, що вказаний блок призводить до активного накопичення продуктів до його рівня, зокрема арахідонової кислоти, а також до зменшення продуктів попередників, необхідних для її синтезу, зокрема лінолевої кислоти. У жирно-кислотному спектрі ліпідів конденсату видихуваного повітря хворих з гіперчутливістю до аспірину вміст АК збільшується до (5,0±0,6) % порівняно з (1,5 ±0,3) % в нормі, а також відмічається достовірне зменшення кількості лінолевої кислоти – до (3,9±0,5) % порівняно з (4,4±0,8) в нормі.

Як відомо, ще одним джерелом АК є мембранні фосфоліпіди. Вони є субстратом для фосфоліпаз, у результаті дії яких звільняється АК (рис. 1). У здорових людей рівень фосфоліпідів відповідає значенню (3,96±0,08) ммоль/л. У пацієнтів з гіперчутливістю до аспірину він істотно, більш ніж у три рази, знижується і становить (1,24±0,02) ммоль/л. Фосфоліпіди мембран – це оптимальний субстрат в процесі перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). У значних кількостях утворюється малоновий діальдегід (МДА). Згідно з нашими даними, у сироватці крові здорових людей концентрація МДА становить (0,21±0,01) мкмоль/л, при аспіриновому поліпозному риносинуситі в поєднанні з бронхіальною астмою вона збільшується до (0,46±0,03) мкмоль/л.

Посилення ПОЛ клітинних мембран призводить до ущільнення або деструкції ліпідного біошару, збільшення його мікров'язкості, зменшення площі білок-ліпідних контактів, порушення функціональної актив-

Рис. 1. Схема "біохімічного фенотипу" хворого із аспіриновою тріадою.

ності ферментів, зміни мембранної проникливості, порушення функціонального стану мембранно-рецепторного комплексу. Підтвердженням цього слугує накопичення продуктів пероксидації білків, ліпідів, а також молекул середньої маси (до (0,34±0,01) од/мл при (0,18±0,01) од/мл у здорових людей) в пацієнтів з АТ, які викликають інтоксикацію організму. Наші дослідження показали також збільшення концентрації продуктів окиснювальної модифікації білків плазми крові у хворих з аспіриновою тріадою на 60–80 %.

Підводячи деякі підсумки, можна зробити висновок, що визначення "головної ланки" АТ – "генетичного блоку" фізіологічного метаболізму арахідонової кислоти дозволяє чітко інтерпретувати "біохімічний фенотип" хвороби (рис. 1). Суть біохімічних змін полягає в накопиченні АК зі значним збільшенням її концентрації в клітинах. Це призводить до зменшення вмісту її попередників (лінолева кислота, фосфоліпіди). "Генетичний блок" призводить до стимуляції "обхідних шляхів" з накопиченням токсичних метаболітів (ЛТ, ПОЛ, ОМБ), біологічні ефекти яких є основними факторами розвитку хронічного еозинофільного запалення.

Особливості клінічного фенотипу захворювання визначаються органними змінами і є похідними від молекулярних та клітинних. Слизова оболонка респіраторного тракту є основною мішенню цих процесів. У хворих розвивається картина ХРС, спочатку не продуктивного, а потім поліпозного. Бронхіальна астма, яка як правило розвивається на тлі ХПРС, набуває неприривно-прогредієнтного перебігу із схильністю до частих астматичних статусів.

Особливістю метаболічних захворювань є досить широкий спектр органних уражень. Дефіцит кінцевих продуктів циклооксигеназного шляху – простациклін, тромбоксан, інших простагландинів, веде до зниження резистентності тромбоцитів і слизової оболонки шлунка, що є причиною тромбоцитопатії і гастропатії у переважної більшості хворих на АТ. Накопичення токсичних продуктів "обхідних шляхів" спричинює прогресування тяжкого інтоксикаційного синдрому. Поліпоз носа та бронхіальна астма набувають неприривно-прогредієнтного перебігу із схильністю до частих астматичних статусів і рецидивів поліпозу, що і пояснює резистентність АТ, на відміну від алергічних процесів, до традиційних методів лікування.

Результати наших досліджень, порівняно з літературними даними, свідчать, що з моменту утворення ейкозаноїдів, біохімічні зміни і викликані ними клінічні прояви при алергічних реакціях та при аспіриновій тріаді практично ідентичні. Це визначає наявність багатьох спільних ознак, але і ряд відмінностей в біохімічному і клінічному фенотипі хворих з алергічним та неалергічним характером хронічного поліпозного риносинуїту, асоційованого з бронхіальною астмою.

ВИСНОВКИ У цілому взаємозв'язок етіопатогенетичних процесів при аспіриновій тріаді проявляється на генетичному, біохімічному, органному та організменному (клінічному) рівнях. Патологічний процес, індукований первинним дефектом гена конститутивної ЦОГ, набуває цілосності з деякими індивідуальними варіаціями, оскільки тяжкість і швидкість розвитку МХ залежить від генотипу організму, умов зовнішнього середовища, впливу призначеного лікування і т.д. Це дало змогу переглянути існуючі погляди на етіопатогенез аспіринової тріади і по новому оцінити особливості її формування і перебігу, як метаболічної хвороби.

Перспективи подальших досліджень Подальше вивчення особливостей гено-фенотипу, а відповідно і закономірностей формування та перебігу АТ, як метаболічної хвороби, надасть можливість розробки етіопатогенетично обґрунтованих методів ранньої діагностики та ефективного лікування цієї тяжкої інвалідизуючої хвороби.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Intolerance to aspirin: clinical studies and consideration to ist pathogenesis / M. Samter, R. F. Beers // Ann. Intern. Med. – 1968. – Vol. 69. – P. 975.

2. Бронхіальна астма: визначення, етіопатогенез, сучасна класифікація : методичні рекомендації / Є. М. Нейко, Р. М. Думка, Р. І. Яцишин та ін. // Івано-Франківськ. – 1998. – С. 11.

3. Hamilos D. L. Chronic sinusitis / D. L. Hamilos // J. Allergy Clin. Immunol. – 2000. – Vol. 106. – P. 213–227.

4. Weber R. W. Incidence of bronchoconstriction due to aspirin, azo dyes, nonazo-dyes and preservatives in a population of perennial asthmatics / R. W. Weber // Ibid. P. 32.

5. Pleskow W. W. Aspirin-sensitive rhinosinusitis/asthma: spectrum of adverse reactions to aspirin / W. W. Pleskow // Ibid. – 1983. – Vol.71. – P. 574.

6. Спадкові хвороби обміну : методичні вказівки / О. Я. Гречаніна, Ю. Б. Гречаніна, О. П. Здибська та ін. – Харків, ХНМУ. – 2007. – 32 с.

7. Молекулярная патология белка / под ред. чл.-кор. АМН Украины, проф. Д. И. Заболотного. – К. : Логос. – 2008. – 236 с.

Отримано 13.04.12