**АСПИРИН И АСПИРИ НОВАЯ АСТМА**

 Термин "аспириновая астма" (АА) используется для обозначения клини ческой ситуации, когда одним из бронхоконстрикторных факто­ров являются нестероидные противовоспалительные пре­параты (НПВП), в том числе и ацетилсалициловая кислота аспирин. В большинстве случа­ев АА сочетается с атонической или же с инфекционно-зависи­мой бронхиальной астмой, од­нако она может наблюдаться и как изолированная форма за­болевания "чистая" АА. Среди наблюдаемых нами больных бронхиальной астмой при ис­пользовании специальных тес­тов на непереносимость НПВП данная форма заболевания в изолированном виде или же в сочетании была выявлена поч­ти у трети пациентов.

Как показали исследования [6], терапевтическое и токсиче­ское действие аспирина связа­ны с одним и тем же биохими­ческим процессом, который не­изменно возникает при кон­такте НПВП с мембраной кле­ток. При этом аспирин вмеши­вается в метаболизм одного и; главных компонентов клеточ­ной мембраны арахидоновой (эйкозотетраеновой) кислоты. В норме существуют два пути метаболизма арахидоновой кислоты. Фермент циклооксигеназа превращает арахидонат в простагландины, тромбоксаны и простациклин, часть из которых обладает бронхоконстрикторными свойствами, на­пример, простагландин F2a тромбоксан А2. Другие продук­ты циклооксигеназного пути расщепления арахидоновой кислоты, напротив, оказывают противовоспалительное и бронходилатирующее дейст­вие: простагландин Е2, простациклин. Второй путь распада арахидоновой кислоты при участии фермента липооксигеназы приводит к образованию эйкозаноидов исключительное провоспалительными и бронхоконстрикторными свойства­ми. Их называют лейкотриенами. Обнаружено, что ацетилсалициловая кислота инактивирует циклооксигеназу, блоки­руя, таким образом, образова­ние простациклинов G2 и H2*,* предшественников остальных метаболитов арахидоновой кислоты. Блокада простагландинового метаболизма способ­ствует продукции липокоигеназных эйкозаноидов лейкотРИенов, а также 15-гидрокситетраеновой кислоты, обладающей способ­ностью привлекать к себе эозинофилы, является биохими­ческой основой аспиринового бронхоспазма, тем более что аспирин блокирует выработку простагландинов с бронхорасширяющими свойствами [7].

Важное значение лейкотриенов в патогенезе АА подтверж­дается хорошей эффективнос­тью блокаторов липоксигеназы, а также леикотрненовых ре­цепторов у данной категории больных. Кроме того, как пока­зали наблюдения, интенсив­ность аспи ри нового бронхоспазма положительно коррели­рует с антициклоксигеназной активностью НПВП, а обезбо­ливающие и противовоспали­тельные средства, не обладаю­щие свойством блокировать циклоксигеназу (ЦО), напри­мер, парацетамол, салицилат натрия, аминосалицилат, бензидамин, декстропропоксифен, гвацетисал и др. хорошо пере­носятся больными АА.

Исходя из циклоксигеназной (лейкотриеновои) теории, мож­но объяснить наличие рефрак­торного периода, возникаю­щего после аспиринового бронхоспазма и продолжаю­щегося 24-72 часа. За время рефрактерности происходит ресинтез ЦО с последующим восстановлением простагландинового метаболизма.

Эта теория, однако, не отве­чает на важный вопрос поче­му универсальное свойство ас­пирина блокировать ЦО только у больных АА клинически про­является в виде бронхоспазма и других симптомов анафилактоидности. Эту проблему пыта­лись решить Амейсен с соав­торами (1989). Был обнаружен биохимический маркер да в тромбоцитах. Им оказался де­фицит простагландина Н2, воз­никающий после инактивации аспирином ЦО. На уменьшение продукции простагландина Н2 тромбоцит, и только он, реагирует усилением функциональ­ной активности с последующей гиперпродукцией лейкотриенов. Добавление синтетическо­го простагландина Н2 полно­стью предотвращало аспириновый бронхоспазм. Напротив, блокада рецепторов простагаландина Н2 провоцировала ре­акцию тромбоцитов без участия аспирина у больных АА. Здоро­вые люди, а также больные неаспириновой формой астмы не обладали подобной реакцией тромбоцитов на НПВП. Т. о. удалось объяснить развитие у больных АА приступов удушья без приема НПВП. В этой ситу­ации медиатором бронхоспазма может служить продукт кле­ток центральной нервной сис­темы мелатонин, который по своей структуре и способности угнетать ЦО похож на НПВП.

***Важное значение для по­становки диагноза ДА 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****.* Следует, однако, ука­зать, что определенная часть больных АА не принимают НПВП, тем не менее приступы удушья у них провоцируются употреблением в пищу природ­ных сал и Пилатов, а также кон­сервированных с помощью ацетилсалициловой кислоты продуктов (в том числе домаш­него приготовления). ***Значи­тельная часть больных не ос­ведомлена о том, что различ­ные НПВП входят в состав та­ких часто используемых комбинированных препара­тов, как Цитрамои (ацетилсалициловая кислота и фена­цетин), Аскофен (ацетилсалициловая кислота и фена­цетин), Пенталгин (амидопи­рин и анальгин), "Седальгин" (ацетилсалициловая кислота и фенацетин) и др.***

Чрезвычайно важно задать больному с бронхиальной аст­мой вопрос об эффективности применения таблеток теофедрина для купирования приступа удушья. Больные с АА обычно указывают либо на неэффек­тивность теофедрина, либо от­мечают его двухстадийное

действие: вначале наступает купированно или ослабление приступа удушья (действие входящего в его состав эфед­рина), а затем через 40-60 мин бронхоспазм вновь нарастает из-за присутствия в теофедрине амидопирина и фенацетина.

Для подтверждения диагно­за АА в настоящее время могут быть использованы провокаци­онные тесты in vivoили же те­сты in vitro. При выполнении провокационного теста in vivo используют либо прием аспи­рина (или других НПВП) внутрь, либо ингалируют рас­твор аспирин-лизина с после­дующим мониторированием показателей бронхиальной проходимости. Следует, одна­ко, указать на необходимость точного соблюдения техноло­гии проведения проб in vivо. В связи с возможностью разви­тия тяжелого приступа удушья (особенно при проведении ин­галяционного теста) данное исследование может прово­диться только врачом-аллер­гологом Необходимо специ­альное оснащение и наличие персонала, готового оказать помощь при развитии бронхоспазма.

Обследовав 100 больных бронхиальной астмой с помо­щью провокации аспирином, назначаемым внутрь мы обна­ружили, что примерно у трети испытуемых аспирин вызывал разной степени бронхоспазм, иногда не фиксируемый клини­чески, в трети случаев бронходилатацию, у остальных больных реакция бронхиально­го дерева отсутствовала [3.1. Попытка лечения больных бронхиальной астмой с бронхорасширяющим действием аспирина назначением НПВП в половине случаев закончилась трансформацией бронходилатирующего ответа в бронхоконстрикторный уже через не­делю приема медикамента. По нашему мнению, лица, реаги­рующие на пробу с приемом аспирина бронходилатациеи могут быть отнесены в группу риска по развитию развернутой клинической картины АА. *'*

 В последнее время для диа­гностики АА используются так-же тесты in vitro, в частности, исследование продукции лейкотриенов при инкубации кле­ток крови с индометацином (Святкина 0.Б.), а также разра­ботанный в нашей лаборатории хемилюминесцентный тест (Решетова Н.В.)Применение в течение трех лет хемилюминесцентного теста показало его высокую чувствительность и специфичность, возможность быстрого получения ответа.

Патологическое влияние НПВП на органы дыхания у больных АА проявляется по всей протяженности воздухоносных путей. Дебютирует АА, как правило, с длительного, как бы немотивированного ринита, который постепенно переходит в полипозный риносинусит у 20-25 % больных. Необходимо отметить, что иногда пол и па­зом поражаются и другие сли­зистые, например, желудка, кишечника, в единичных слу­чаях и мочеполовых путей. Первые приступы удушья не­редко возникают после приема НПВП в связи с сопутствующим заболеванием. Описаны слу­чаи, когда прием медикамента заканчивался трагически. Тя­желое аспи ри новое удушье у ряда больных сопровождается уртикарными высыпаниями на коже, желудочно-кишечными проявлениями (боли в животе, рвота, жидкий стул), риноконъюнктивитом. Особенно опасны внутривенные вливания препаратов, содержащих НПВП баралгина и др. Как и другие формы бронхиальной астмы, АА может начинаться в детстве, проявляя себя как астма физи­ческого усилия, клинически ха­рактеризуясь симптомами хро­нического эозинофильного (по составу мокроты) бронхита с обострениями после вирусных катаров органов дыхания. Име­ются данные о том, что при не­переносимости НПВП наруша­ется фагоцитоз, страдают и другие звенья иммунитета. Это проявляется упорным течением воспалительных заболеваний, особенно дыхательных путей.

До 10% больных АА реагиру­ют на экзоаллергены, т.е. 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.

 Наиболее эффективным ме­тодом лечения АА является десенситизация аспирином, при успешном осуществлении которой наступает клиническая стабилизация течения заболе­вания, подтверждаемая отри­цательными результатами аспириновых тестов. Десенситизация это способ формирова­ния толерантности к НПВП у больных АА с помощью микропровокаций ацетилсалициловой кислотой или другими антициклоксигеназными препа­ратами. Также как и провока­ционные тесты с аспирином, десенситизация может прово­диться лишь в специализиро­ванном лечебном заведении. Cуществуют различные мето­дики десенситизации аспири­ном. Например, с 2-3 часовым интервалом больному назна­чают последовательно 3, 30, 60, 100, 150, 325 и 650 мг аспири­на. При более быстром спосо­бе больному дают аспирин че­рез каждые 30 мин. Десенситизированным считается боль­ной, который без ущерба для здоровья способен принять 650 мг аспирина. Подобные мето­дики нередко заканчиваются тяжелым обострением бронхи­альной астмы, поэтому предпо­чтительнее начинать десенситизацию с минимальных доз, увеличивая их чсрез сутки. Мы рекомендуем использовать для подбора начальной дозы аспи­рина провокационный тест с препаратом. То количество ацетилсалициловой кислоты, которое вызывало стойкое снижение бронхиальной прохо­димости, и назначается в каче­стве исходной дозы для десенситизации. Если на следую­щий день не произошло паде­ния показателей функции внешнего дыхания, тогда доза аспирина удваивается, при снижении показателей по­вторяется доза, примененная накануне. Десенситизацию проводят больным после купирования обострения АА при отсутствии у них кровоточивос­ти, язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной киш­ки, беременности. В качестве базисной терапии АА исполь­зуют ингаляции питала, тайледа, глюкокорти кондов (бекотид, альдецин, ингакорт и др.). До­стоинством дозированного глюкокортикоидного препарата для ингаляцинного применения Альдецин фирмы Шеринг-Плау (США) является наличие съем­ной носовой насадки, что осо­бенно важно с учетом часто встречаемой у больных АА полипозной риносинусопатии.

Представляется перспектив­ным применение у данной ка­тегории пациентов препарата доменан фирмы Кissei Рharmасеutiсаl Со., поставляе­мого в Россию фирмой Искра (Япония), являющегося селективным ингибитором тромбоксан А2-синтетазы.

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

При наличии язвенной бо­лезни желудка или двенадца­типерстной кишки можно по­пытаться десенситизировать больного АА с помощью ингаляций или инъекций аспирин-лизина. Начальная доза выбирается во время проведенной пробы с аспирин-лианном (ин­галяционно или внутримышечно).

Полностью десенситизированному больному АА в даль­нейшем наз цапается прием поддерживающих доз аспири­на. В качестве последней дозы рекомендуется использовать 1 таблетку препарата (0,25 или 0,5), в зависимости от веса больного, через день в течение месяца, далее через два дня в течение года, под контролем состояний слизистой желудка (за год наблюдения провести гастроскопию не менее двух раз). Препарат назначается после еды с рекомендацией запивать его щелочной мине­ральной водой.

В тех случаях, когда АА со­четается с экзоаллергией, ре­комендуется на фоне приема поддерживающих рефрактерность доз аспирина проведе­ние специфической ги пасен сибилизации, эффективность которой при толерантности к НПВП резко возрастает.