

С.М. ПУХЛИК, И.И. РОМАНОВСКАЯ, А. ЩЕЛКУНОВ

НАЗАЛЬНЫЕ ПРОВОКАЦИОННЫЕ ТЕСТЫ В ДИАГНОСТИКЕ АСПИРИНОВОЙ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ

Одес. гос. мед. ун-т, Физико-химич. ин-т им. А.В. Богатского НАН України

НАЗАЛЬНІ ПРОВОКАЦІЙНІ ТЕСТИ В ДІАГНОСТИЦІ АСПИРИНОВОЇ НЕПЕРЕНОСНОСТІ

Пухлік С.М., Романовська І.І., Щелкунов О.

Резюме

Діагностика аспіринової непереносності (синдром Відаля, аспіринові триада) представляє певні труднощі. З метою скринінгу аспіринової непереносності розроблена ендоназальна полімерна швидкорозчинна плівка з водорозчинним лізин-аспірином. Вивчення ефективності вказаної плівки при аспіриновій непереносності проведено у добровольців та хворих на поліпозний риносинусит, бронхіальну астму. Встановлено, що місцеві прояви вказаної непереносності у вигляді симптомів подразнення слизової оболонки порожнини носа та порушень носового дихання, які мали місце у всіх осіб з аспірин індукованими захворюваннями, є достовірними, легко фіксуються дослідником. Використання плівок з 6 мг лізин-аспірину є найбільш доцільним. Цієї дози цілком достатньо для клінічних проявів непереносності, з одного боку, і відсутністю загальних тяжких реакцій – з другого.

Ключові слова: аспірин, аспіринова триада, полімерні розчинні плівки.

NASAL PROVOCATIVE TESTS IN THE DIAGNOSTICS OF ASPIRIN INTOLERANCE

Pyhlyk S.M., Romanovskaya I.I., Schelkynov A.

Summary

The aspirin intolerance diagnostics has some difficulties. With the aim of aspirin intolerance screening the method of endonasal polymeric fast soluble film with water soluble lysine - aspirin, was processed. On the health voluntaries and patients with polypous rinosinusitis, bronchial asthma it was conducted the investigation of aspirin intolerance screening with the use of mentioned films. It is determined that local manifestation of intolerance in the form of nasal cavity mucous membrane irritation and problems of nasal air, which were recorded in all patients with aspirin-induced diseases. Films' usage with 6 mg of aspirin-lysine is the most appropriate, because such dosing is good for determination of intolerance and at the same time patients have no considerable health damage.

Key words: aspirin, aspirin triad, polymeric soluble films.

Сочетание бронхиальной астмы, непереносимости ацетилсалициловой кислоты и полипозного синусита получило в литературе название “астматической триады” [1]. Ацетилсалициловая кислота была впервые получена в 1887 г. Felix Hoffman и начала широко применяться в медицине с 1899 г. Уже через 3 года появилось первое сообщение об анафилактической реакции в виде уртикарной сыпи и ангионевротического отека после ее приема. Сооке в 1919 г. описал 15 больных, из которых у 9 развился выраженный бронхоспазм через 15-20 мин

после приема аспирина. Первый случай смерти пациента, связанный с приемом аспирина описан в 1920 г. Van der Veer. О сочетании астмы, полипоза носа и непереносимости аспирина впервые было сообщено Widal с соавторами в 1922 г., позднее это сочетание было детально описано и названо аспириновой триадой [2]. Данные разных авторов относительно степени распространенности непереносимости ацетилсалициловой кислоты среди больных бронхиальной астмой варьируют в широких пределах – от 0,2% до 50%. Такие значительные ко-

лебания, связаны с различиями в обследованных авторами популяциях больных и с критериями диагностики, которые ими применялись (анамнез, провокационные пробы *in vitro*, лабораторные тесты).

Повышение чувствительности к аспирину и другим НПП обычно формируется постепенно, иногда на протяжении многих лет. Интенсивность побочных реакций на прием НПП обычно возрастает, и каждый следующий прием сопровождается более выраженным приступом удушья, вплоть до анафилактической реакции.

Пациенты кроме ацетилсалициловой кислоты, не переносят и другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПП) – анальгин, индометацин, бруфен, мефенаминовую кислоту и др. Эти препараты имеют разную химическую структуру и, соответственно, разные антигенные свойства, поэтому маловероятна возможность характерной для медикаментозной аллергии перекрестной сенсибилизации. Специфические IgE-антитела к аспирину также не обнаружены.

Диагностика аспириновой непереносимости сложна и многоступенчата. Анамнез имеет существенное значение при установлении диагноза астматической триады, в первую очередь определение наличия и характера непереносимости НПП, а также наличие у больных патологии носа. До настоящего времени в практике врача нет простого и достоверного теста для диагностики непереносимости аспирина. Такие диагностические реакции как прямой и непрямой базофильный тесты Шелли, тест бласттрансформации лимфоцитов, гликогенолиз лимфоцитов под влиянием адреналина в присутствии НПП не являются надежными методами диагностики АБА.

Лейкотриеновый и простогландиновый тесты выявляют индуцированный аспирином синтез простагланидинов и лейкотриенов в лимфоцитах чувствительных к аспирину больных. Однако методы определения простагландинов и лейкотриенов слишком дороги для практического здравоохранения.

Наибольшее распространение получил тест с медленно повышающимися дозами перорального аспирина при параллельной

регистрации показателей функции внешнего дыхания. При этом снижение объема форсированного выдоха за 1 с более чем на 20% от исходного уровня расценивается как положительная реакция. Серьезным недостатком перорального провокационного теста с аспирином является возможность возникновения выраженного бронхоспазма, поэтому тест необходимо проводить только при наличии средств интенсивной терапии. Предложен также провокационный ингаляционный тест с индометацином, который является высокоспецифичным, побочные реакции менее выражены, чем при пероральном тесте, и легче поддаются обратному развитию. Таким образом, создание надежного лабораторного метода диагностики непереносимости аспирина является актуальной задачей, что и подтолкнуло нас к работе в данном направлении.

В последние годы некоторые группы специалистов предложили слизистую оболочку полости носа в качестве модели *in vivo* для исследования механизмов аллергических и неаллергических реакций. Назальные провокационные тесты с использованием лизин-аспирина для диагностики чувствительности к аспирину манифестируемой бронхиальной симптоматикой оказались менее опасными, чем другие провокационные тесты, реакции были менее выражены и легче поддавались контролю. Кроме того, назальные провокационные тесты занимают меньше времени, и таким образом, лучше подходят для повседневного применения.

Материалы и методы

Были обследованы 2 группы пациентов. **1-я группа:** 12 человек, 5 мужчин и 7 женщин в возрасте от 27 до 66 лет, с чувствительностью к аспирину, проявляющейся в приступах бронхиальной астмы, рецидивирующем полипозе носа (подтвержденном оральным провокационным тестом на ацетилсалициловую кислоту).

2-я группа: (контрольная) 8 нечувствительных к ацетилсалициловой кислоте лиц, 5 мужчин и 3 женщины в возрасте от 26 до 70 лет, с хроническими проявлениями бронхиальной обструкции и полипозом носа.

Лекарственная терапия антигистаминными и кортикостероидными препаратами либо не проводилась, либо была прервана за 5 дней до проведения провокационного теста. Все пациенты были вне обострения бронхолегочных симптомов.

Назальные провокационные тесты проводились нами с помощью быстрорастворимых полимерных пленок с включением лизин-аспирина в различной концентрации (1-3-6мг). Для контроля перед началом исследования в нос пациентам вводилась такая же полимерная пленка без лизин-аспирина. Это выполнялось для исключения симптомов раздражения, вызванного пребыванием самой пленки в полости носа. Дальнейшее исследование начинали с введения полимерной пленки с концентрацией лизин-аспирина в 1%, если реакции не было, то введение пленок с большей концентрацией производили через день.

Состояние носового дыхания оценивалось с помощью риноманометрии до начала теста, а также через 15 и 30 минут после введения диагностической пленки.

Также определялись местные симптомы в полости носа: состояние слизистой оболочки (цвет, отечность) и признаки раздражения (зуд, чихание и слизистые выделения, слезотечение).

Таким образом, для оценки местных и общих симптомов были определены следующие показатели: 0 – нет симптомов; 1 – симптомы без местных проявлений; 2 – симптомы и местные признаки; 3 – общие реакции.

Состояние носового дыхания с помощью риноманометрии: 0 – нет различия между базисными показателями; 1 – меньше базисных показателей на 20%; 2 – меньше базисных показателей на 30%; 3 – меньше базисных показателей более чем на 30%.

Результаты

Группа 1. Ни один пациент не проявил никаких симптомов после контрольного введения «чистой» полимерной пленки.

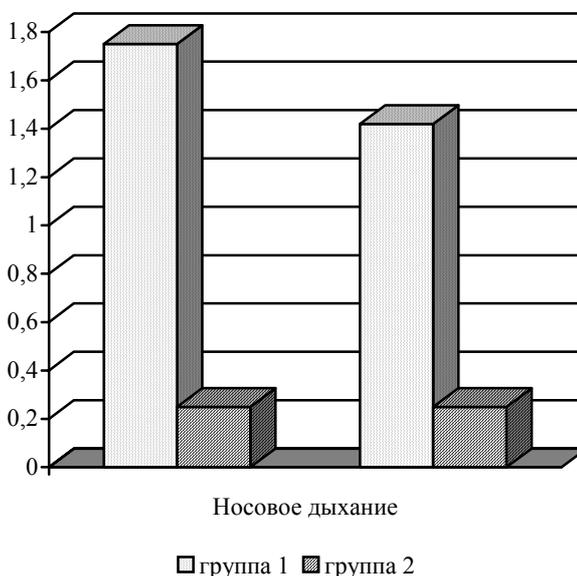
Пленки с концентрацией в 1 мг лизин-аспирина не вызвали никаких симптомов. Пленки с концентрацией в 3мг вызвали местные признаки – гиперемия и незначительный отек слизистой оболочки полости носа

у 2 человек. Пленки с 6 мг концентрации лизин-аспирина у всех пациентов вызвали различные местные симптомы – 1 балл имели 3 человека, 2 балла – 9. Общие реакции на введение пленок с лизин-аспирином отсутствовали.

Риноманометрия отметила ухудшение носового дыхания в 1 балл у 7 человек и в 2 балла – у 5.

Группа 2. После применения контрольной пленки не было отмечено никаких симптомов раздражения. Пленки с концентрацией в 1 и 3мг лизин-аспирина не вызвали никаких симптомов. Два пациента жаловались на зуд в полости носа после введения пленки с концентрацией лизин-аспирина 6 мг. Клинических признаков выявлено не было. Нарушение носового дыхания в 1 балл отмечено у 2 лиц.

На рисунке отражены отличия в манифестировании клинических проявлений при проведении назального провокационного теста с лизин-аспирином между пациентами обеих групп.



Сравнительная оценка клинических показателей между обследованными группами при проведении назального провокационного теста

Обсуждение и заключение

Проведенные клинические исследования показали, что у всех пациентов не было тяжелых общих реакций на эндоназальное введение лизин-аспирина в дозировках 1-3-

6 мг. Возможно это связано с тем, что нами использованы небольшие дозировки, так как в литературе есть данные о том, что эндоназальное введение аспирина в дозах 10-20 мг способно вызывать бронхоспазм.

Нами установлено, что доза лизин-аспирина в 1% не вызывает никаких реакций и не может использоваться для диагностики, дозировка 3% также является недостаточно высокой для клинического проявления симптомов раздражения. Наиболее эффективно использовать назальные диски с 6% содержанием лекарственного вещества, так как при этом имеется достаточно убедительные местные симптомы, полностью отсутствуют общие симптомы. Возможно, последнее объясняется также и тем, что после проявлений симптомов раздражения в полости носа и их оценки мы удаляли остатки пленки и промывали полость носа изотоническим солевым раствором. В этом мы видим преимущества полимерных быстрорастворимых пленок перед закапыванием в нос жидкого лизин-аспирина, где также тяжелее дозировать количество поступающего лекарственного вещества.

Следует отметить, что в первые 15 минут после введения прореагировало 6 пациентов первой группы и еще 6 прореагировало во вторые 15 минут (т.е. до 30 мин от начала введения пленки). Поэтому, очевидно нельзя ограничивать время наблюдения за пациентами 15 минутами, этот период должен быть длительностью в 30 минут и не менее. Здесь очень важно соблюсти разумную целесообразность – не ожидать максимального клинического эффекта, так как можно «дождаться» и общих клинических симптомов, а, зафиксировав симптомы

раздражения и нарушения носового дыхания, очистить полость носа от лизин-аспирина.

Хотя наши исследования и являются пионерскими и содержат не слишком большое количество наблюдений, результаты позволяют с уверенностью сделать следующие выводы.

1. Назальный провокационный тест с лизин-аспирином в полимерной быстрорастворимой пленке с большой степенью достоверности позволяет разделить пациентов с чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте от лиц, у которых патология дыхательных путей не связано с этой гиперчувствительностью.

2. Местные проявления данной непереносимости в виде симптомов раздражения слизистой оболочки полости носа и нарушения носового дыхания, которые отмечены у всех больных с аспирином-индуцированными заболеваниями, являются достоверными, легко фиксируются исследователем.

3. Применение пленок с 6 мг лизин-аспирина является наиболее целесообразным, так этой дозировки вполне достаточно для клинических проявлений непереносимости, с одной стороны, и отсутствием общих тяжелых реакций – с другой.

4. Возможность элиминации остатков полимерной пленки с лизин-аспирином и проведение лаважа полости носа делает проведение назального провокационного теста более безопасным для пациентов.

5. Приведенные данные свидетельствуют о том, что назальный провокационный тест с лизин-аспирином заслуживает дальнейшего изучения для определения его возможностей в диагностике аспирином-индуцированной патологии.

1. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – Одесса. – «АстроПринт». – 1999. – 604 с.

2. Клиническая аллергология. Руководство для врачей / Под ред. Р.М. Хаитова. – М.: Медпресс-информ, 2002. – 622 с.