

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ОТОЛАРИНГОЛОГІЇ
ім. проф. О. С. КОЛОМІЙЧЕНКА НАМН УКРАЇНИ»**

КОШЕЛЬ ІВАННА ВАСИЛІВНА

УДК 616.211-002+615.212.4+616-071+616-08

**ПОЛПОЗНИЙ РИНОСИНУСИТ, АСОЦІЙОВАНИЙ З
НЕПЕРЕНОСИМІСТЮ АСПРИНУ:
МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ, ДІАГНОСТИКА ТА
ЛІКУВАННЯ**

14.01.19 – оториноларингологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ – 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України

Науковий консультант:

доктор медичних наук

Заболотна Діана Дмитрівна,

ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка
НАМН України», провідний науковий співробітник

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор

Безшапочний Сергій Борисович,

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»
МОЗ України, завідувач кафедри оториноларингології з
офтальмологією

доктор медичних наук, професор

Пухлік Сергій Михайлович,

Одеський національний медичний університет МОЗ України,
завідувач кафедри оториноларингології

доктор медичних наук, професор

Васильєв Валерій Михайлович,

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
МОЗ України, професор кафедри оториноларингології

Захист відбудеться «__» _____ 2018 р. о ____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.611.01 в ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України» за адресою 03057, Україна, м. Київ, вул. Зоологічна, 3.

Із дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України» за адресою 03057, Україна, м. Київ, вул. Зоологічна, 3.

Автореферат розісланий «__» _____ 2018 р.

**Учений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук**



В. І. Луценко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Хронічний риносинусит (ХРС) належить до широко розповсюджених захворювань та визначається як «ураження пазух, що триває понад 3 місяці на рік». Діагностується ХРС у від 10,9 % до 15,5 % всього населення провідних країн Європи та Сполучених Штатів та вважається другою за поширеністю серед усіх хронічних хвороб (Beule A., 2016). В Україні у 2014 захворюваність складала 427,3 випадки на 100000 населення (ДЗ «Центр медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України», 2016). Хворі на ХРС з назальним поліпозом (НП) становлять близько 15–25 % оториноларингологічних хворих (Пухлик С.М., 2010; Пискунов Г.З., 2011). Поліпозний риносинусит (ПРС) супроводжується непереносимістю ацетилсаліцилової кислоти (аспірину, АСК) від 25 до 65 % випадків (Batra P.S. et al., 2013; Nabavi M. et al., 2014). У переважній більшості випадків поліпоз на фоні непереносимості АСК асоціюється з бронхіальною астмою (БА) і, як правило, їй передує (Stevens W. et al., 2015; Krouse H.J. et al., 2015). При поєднанні поліпозу і БА гіперчутливість до аспірину визначається більше як у 25 % пацієнтів (Mrowka-Kata R. et al., 2012). Зв'язок між підвищеною чутливістю до аспірину, назальним поліпозом та бронхіальною астмою був описаний M. Widal et al. ще у 1922 р., а 1968 р. M. Samter, R. Beers виділили синдром «аспіринова тріада» (АТ) (White A.A. et al., 2013). Нещодавно запропоновано поняття «респіраторне захворювання індуковане НПЗП» (nonsteroidal-anti-inflammatory drugs – NSAIDs-exacerbated respiratory disease (NERD)), що визначає не тільки патогенетичний зв'язок ураження дихальної системи, але і виділяє інші нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) як тригер розвитку цього захворювання (Kowalski M.L. et al., 2013, Mitchell J.E. et al., 2013).

Основні клінічні прояви НП, асоційованого із непереносимістю НПЗП, не мають суттєвих відмінностей від поліпів іншої етіології. Рутинна діагностика основана переважно на клінічних даних, що ґрунтуються в основному на вивченні анамнезу стосовно реакції на аспірин чи саліцилати. Цей метод, а також існуючі методи лабораторної діагностики непереносимості ацетилсаліцилової кислоти, мають низьку діагностичну значущість (Kirsche H., 2015, Makowska J. et al., 2015). Використовується аспіриновий провокаційний тест, однак він є небезпечним, тому його застосовують лише в спеціалізованих стаціонарах, де є умови для проведення невідкладних реанімаційних заходів (Malskat W.S., et al., 2013, Baudrand H., et al., 2014).

Принципи лікування НП, асоційованого з непереносимістю аспірину, сьогодні не відрізняються від лікування інших клініко-патогенетичних форм поліпозу (Meltzer E.O. et al., 2011, Fokkens W. et al., 2012). До них належать іригаційна терапія, топічні та системні кортикостероїди. В останні роки використовується аспіринова десенситизація (Cho K.S. et al., 2014, Esmacilzadeh H., et al., 2015). Однак у більшості випадків отримати стійку ремісію не вдається. Хірургічне лікування пропонують як крайній захід, а методом вибору є FESS. Хірургічні втручання у цих пацієнтів

характеризуються значною кровоточивістю, а перша поліпотомія часто стає фактором, що ініціює приступи астми (Попович В.І., 2012, Безшапочный С.Б. та співав., 2013).

Оперативне лікування малоєфективне – рецидиви поліпозу після хірургічного лікування досягають 60–80%. При цьому у 20% хворих рецидиви розвиваються вже через 1 місяць після операції, у 42% – через рік, у 81% – через 2 роки, а кожна наступна операція скорочує «світлі проміжки» між ними (Hoseini S.M. et al., 2012, Snidvongs K. et al., 2013). Тому захворювання характеризується як резистентне до традиційних методів лікування, в т.ч. стероїдами і хірургічного.

Незважаючи на те, що гіперчутливість до аспірину відома вже майже сотню років, сьогодні відсутня загальноприйнята цілісна концепція формування патології. Згідно з сучасними поглядами на етіопатогенез, ключова позиція зводиться до думки про те, що причиною аспіриносціюваного поліпозу є прийом аспірину або інших НПЗП на тлі гіперчутливості. Всі ці сполуки пригнічують фермент циклооксигеназу (ЦОГ) і здатні впливати на синтез ейкозаноїдів – продуктів метаболізму ненасичених жирних кислот, зокрема арахідонової (АК). В умовах «блокади» ЦОГ ацетилсаліциловою кислотою активується ліпоксигеназний шлях метаболізму АК із утворенням великої кількості лейкотрієнів (ЛТ) (Маршалл В. Дж. і співавт., 2016). ЛТ реалізують свій біологічний ефект у тканинах, що через відповідні патохімічні та патофізіологічні механізми проявляється розвитком поліпозного росту (García-García F.J. et al., 2012, White A.A., Stevenson D.D., 2012).

Однак такий погляд на етіопатогенез не дає відповіді на ключове запитання причинності, оскільки сенсibilізація до вказаної групи препаратів не встановлена. Тому неможливо пояснити, чому ураження дихальних шляхів виникає у хворих при відсутності прийому аспірину чи інших НПЗП, а навіть одноразовий їх прийом приводить до різкого погіршення перебігу вже існуючої патології. Дотепер не з'ясовані причини швидкого прогресування захворювання, формування глюкокортикоїдної резистентності у хворих, які виключили прийом аспірину і подібних йому сполук. Не знаходять пояснення механізм та взаємозв'язок НП і БА, асоційованих з непереносимістю аспірину. Залишається незрозумілим, чим можна пояснити тяжкість, поліморфізм і своєрідність клінічних проявів аспіриносціюваного назального поліпозу, що характеризуються як особливо резистентні до традиційних методів лікування, включаючи кортикостероїди, мають схильність до безперервно прогресивного, прогресуючого перебігу. З існуючих позицій патогенезу не знаходить пояснення незначна ефективність схем лікування, ефективних при інших формах НП.

Усе сказане й обумовлює актуальність дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана на кафедрі оториноларингології, офтальмології з курсом хірургії голови і шиї ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» згідно з планом наукових робіт ДВНЗ

«Івано-Франківський національний медичний університет» і є фрагментом міжкафедральної комплексної науково-дослідної роботи на тему: «Клініко-рентгено-морфологічні паралелі в оптимізації діагностичної та терапевтичної тактики при запальних захворюваннях дихальних шляхів» (№ держреєстрації 0113U008224). Терміни виконання: грудень 2013 – грудень 2018 р.р. Дисертант є одним із співвиконавців указаної НДР.

Мета дослідження: підвищити ефективність лікування хворих на поліпозний риносинусит, асоційований з непереносимістю аспірину, шляхом вивчення механізмів формування захворювання і на цій основі покращення методів діагностики та комплексної терапії.

Завдання дослідження:

Для досягнення цієї мети необхідно вирішити такі завдання:

1. Вивчити особливості успадкування, цитогенетичні характеристики, рівень експресії конститутивної циклооксигенази слизової оболонки носа і поліпозної тканини у хворих на ПРС, асоційований з непереносимістю аспірину.

2. Визначити рівень арахідонової та інших жирних кислот, особливості ліпідно-білкового обміну та з'ясувати «біохімічний» ендотип хворих на ПРС, асоційований з непереносимістю аспірину

3. Провести аналіз і виявити особливості клінічної та рентгенологічної семіотики, а також виявити характерний спектр уражень органів і систем, комбінованих з поліпозним риносинуситом, асоційованим з непереносимістю аспірину.

4. Визначити «клінічний» фенотип поліпозного риносинуситу, асоційованого з непереносимістю аспірину.

5. Створити методики безпечної і точної діагностики непереносимості аспірину у хворих на ПРС і впровадити принцип індивідуального комплексного обстеження.

6. Оцінити результати лікування поліпозного риносинуситу, поєднаного з непереносимістю аспірину, з використанням елімінаційної та антилейкотрієнової терапії.

7. Вивчити кількісні і функціональні параметри тромбоцитів, їх зв'язок із інтраопераційною кровоточивістю та розробити методику її профілактики.

8. З'ясувати особливості перебігу післяопераційного періоду та розробити методику ранньої післяопераційної реабілітації при хірургічному лікуванні хворих на ПРС, асоційований з непереносимістю аспірину.

Об'єкт дослідження – поліпозний риносинусит.

Предмет дослідження – дані анамнезу, генеалогічного, клініко-ендоскопічного, комп'ютерно-томографічного, лабораторного (морфологічного, біохімічного, цитогенетичного) дослідження. Результати діагностики та лікування з використанням запропонованих методик.

Методи дослідження – загальноклінічні, клініко-лабораторні, інструментальні, радіологічні, морфологічні, клініко-генеалогічні, цитогенетичні, імуногістохімічні, біохімічні, функціональні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше на основі комплексного аналізу результатів клініко-генетичних, морфологічних, біохімічних, радіологічних та клінічних досліджень визначені механізми формування поліпозного риносинуситу, асоційованого з непереносимістю аспірину. З цієї точки зору принципово новий погляд на формування захворювання полягає у наявності первинного, не пов'язаного із дією аспірину, зниження активності конститутивної ЦОГ слизової оболонки верхніх дихальних шляхів.

Вивчений біохімічний фенотип пацієнтів. Суть змін полягає в накопиченні арахідонової кислоти внаслідок зниження активності конститутивної ЦОГ. Це призводить до стимуляції «обхідних шляхів» її метаболізму з розвитком дисбалансу жирних кислот, накопичення токсичних метаболітів (продукти перекисного окислення ліпідів, окисні модифікації білків, лейкотрієни і ін.), біологічні ефекти яких є основними факторами розвитку хронічного метаболічно детермінованого еозинофільного запалення. Науково обґрунтована провідна роль у прогресуванні метаболічно детермінованого запалення дефіциту простаноїдів – очікуваних продуктів ЦОГ шляху метаболізму, які є фізіологічними антагоністами продуктів «обхідних шляхів» метаболізму АК.

Ідентифікований клінічний фенотип пацієнтів – визначений характерний спектр органних уражень, пов'язаних з недостатнім органопротекторним ефектом простаноїдів як кінцевих продуктів ЦОГ-1 шляху метаболізму АК: аспіринасочіювана бронхіальна астма, «малі» форми кровоточивості, тромбоцитопатія. Визначені значні відхилення функціональних параметрів тромбоцитів і їх зв'язок з вираженою інтраопераційною кровоточивістю. Коморбідні захворювання мають синдромальний характер і об'єднані спільним етіопатогенетичним механізмом в рамках синдрому первинної недостатності конститутивної ЦОГ. Показано, що аспіринасочіюваний ПРС і коморбідні органи ураження розвиваються і набувають безперервно прогресивного перебігу в умовах відсутності постійної експозиції аспірину і подібних до нього сполук, а їх прийом викликає значне погіршення перебігу уже сформованої патології. Вперше визначено статус поліпозного риносинуситу, асоційованого з непереносимістю аспірину, як первинне порушення активності конститутивної ЦОГ, а не гіперчутливості (непереносимості) аспірину («Закономірний зв'язок між розвитком хронічного аспіринового поліпозного риносинуситу і порушенням метаболізму арахідонової кислоти в організмі людини», свідоцтво про авторське право на твір №33171 від 11.05.2010).

Практичне значення отриманих результатів. Практичне значення полягає в тому, що отримані результати дозволяють переглянути і з нових позицій пояснити механізми формування поліпозного риносинуситу, асоційованого з непереносимістю аспірину. В основі ланцюга причинно-наслідкових відносин між структурними та метаболічними порушеннями, що виникають в організмі, лежить первинний дефіцит конститутивної ЦОГ, який і визначає особливості біохімічного та клінічного фенотипу захворювання.

Отримані дані значно змінили уявлення про взаємозв'язок поліпозного

риносинуситу, асоційованого з непереносимістю аспірину, з іншими органічними ураженнями, зокрема бронхіальною астмою, «малими» формами кровоточивості, тромбоцитопатією. Переконаливо показано, що всі вони мають синдромальний характер в рамках синдрому первинної недостатності конститутивної ЦОГ і об'єднані спільним механізмом формування.

Отримані дані показали шляхи удосконалення уточнювальної діагностики, а використання запропонованих методик забезпечило проведення точної ранньої діагностики цього важкого захворювання. Розроблено нові методи уточнювальної діагностики непереносимості аспірину у хворих на ПРС (патенти № 78328 від 15.12.2006 р.та № 100487 від 25.12.2012 р.).

«Розшифровка» біохімічного фенотипу захворювання відкриває нові можливості в лікуванні. Розроблено й апробовано патогенетично обґрунтовані схеми елімінуючої дієтотерапії та антилейкотрієвої терапії, а також методику періопераційної терапії.

Отримані в ході роботи позитивні результати є обґрунтуванням пошуку і створення нових методів і засобів, що вибірково впливають на окремі ланки формування захворювання та дозволять цілеспрямовано впливати на його перебіг.

Практичне значення полягає також у тому, що отримані дані можуть бути рекомендовані до застосування в практичній діяльності отоларингологів та інших спеціалістів усіх рівнів надання медичної допомоги населенню, а також у навчальному процесі при підготовці лікарів.

Упровадження результатів дослідження. Результати дисертаційного дослідження впроваджені в лікувально-діагностичну роботу відділення алергології (затв. 13.12.2016 р.), оториноларингології та мікрохірургії ЛОР-органів (затв. 04.01.2017 р.), рентгенології (затв. 01.02.2017 р.) обласної клінічної лікарні м. Івано-Франківська, відділення мікрохірургії ЛОР-органів центральної міської клінічної лікарні м. Івано-Франківська (затв. 13.12.2016 р.), терапевтичного стаціонару лікувально-навчально-наукового структурного підрозділу «Університетська клініка» ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» (затв. 12.12.2016 р.). А також впроваджені в лікувально-діагностичну роботу відділення оториноларингології обласної клінічної лікарні м. Харкова (затв. 06.03.2017 р.) та відділення оториноларингології Тернопільської університетської лікарні (затв. 01.02.2017 р.), що підтверджено відповідними актами впровадження.

Матеріали роботи використовуються в навчальному процесі кафедри оториноларингології та офтальмології з курсом хірургії голови та шиї ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет».

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проведено всі клінічні, клініко-генеалогічні дослідження, розроблено методику елімінуючої дієти для хворих на аспіринасоційований поліпозний риносинусит, запропоновано та обґрунтовано комплексну терапію аспіринасоційованого назального поліпозу, профілактику інтраопераційних кровотеч при непереносимості аспірину, проаналізовано та статистично оброблено дані

наукових досліджень. Проведення цитогенетичних досліджень здійснювалось разом із співробітниками генетичної лабораторії під керівництвом проф. Ковальчук Л. Є. Імуногістохімічні дослідження проведено разом із доц. кафедри патоморфології та судової медицини Багрієм М. М. Визначення біохімічних показників обміну ліпідів проведено на базі інституту біології тварин НААН України (м. Львів). Проведення СКТ здійснювалось разом із співробітниками кафедри рентгенології ІФНМУ (зав. каф. д.мед.н., проф. Рижик В. М.).

Апробація результатів роботи. Основні положення роботи було оприлюднено та обговорено на щорічній традиційній весняній конференції Українського наукового медичного товариства оториноларингологів «Стандарти діагностики та лікування в оториноларингології», присвяченій 110-річчю з дня народження професора О.С. Коломійченка (Ялта, 2008); щорічній традиційній осінній конференції Українського наукового медичного товариства оториноларингологів «Нові технології в оториноларингології. Сучасні методи фармакотерапії в оториноларингології» (Черкаси, 2008); IV міжнародному конгресі «Спадкові метаболічні захворювання» (Харків, 2010); міжнародному салоні винаходів та нових технологій «НОВОЕ ВРЕМЯ» (Севастополь, 2011); 5-тій міжнародній варшавській виставці винаходів «IWIS» (Варшава, 2011); міжнародній спеціалізованій виставці «INNOVENT-2011» (Кишинів, 2011); міжнародній конференції інновацій та винаходів 2012 (Тайбей, 2012); VIII міжнародному салоні винаходів і нових технологій «NEW TIME» (Варшава, 2012); міжнародному салоні винаходів та нових технологій «НОВОЕ ВРЕМЯ» (Севастополь, 2012); I-му національному конгресі з рідкісних хвороб із міжнародною участю «Рідкісні хвороби та вроджені вади розвитку як важлива медична та соціальна проблема XXI століття: діагностика, лікування, профілактика» (Харків, 2013); щорічній традиційній весняній конференції Українського наукового медичного товариства лікарів-оториноларингологів «Фармакотерапія та хірургічні методи лікування в оториноларингології» (Полтава, 2014); щорічній традиційній осінній конференції Українського наукового медичного товариства лікарів-оториноларингологів «Сучасні методи діагностики та лікування хронічних запальних та онкологічних захворювань верхніх дихальних шляхів та вуха» (Київ, 2014); XII з'їзді оториноларингологів України (Львів, 2015); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми генетики та епігенетики: генетика та епігенетика рідкісних захворювань» (Харків, 2015); щорічній традиційній осінній конференції Українського наукового медичного товариства лікарів-оториноларингологів «Сучасні методи діагностики та лікування хронічних запальних захворювань верхніх дихальних шляхів та вуха» (Дніпропетровськ, 2015); щорічній традиційній весняній конференції Українського наукового медичного товариства лікарів-оториноларингологів «Новітні технології в діагностиці та лікуванні запальних та алергічних захворювань ЛОР-органів» (Одеса, 2016); щорічній традиційній осінній конференції Українського наукового медичного товариства лікарів-

оториноларингологів «Сучасні методи консервативного та хірургічного лікування в оториноларингології» (Київ, 2016); щорічній традиційній весняній конференції Українського наукового медичного товариства лікарів-оториноларингологів «Фармакотерапія та хірургічні методи лікування захворювань ЛОР-органів у дорослих та дітей» (Запоріжжя, 2017); 6-тій Болгаро-італійській ринологічній конференції (Софія, Болгарія, 2017).

Публікації матеріалів роботи. За результатами дослідження опубліковано 37 наукових праць, у тому числі 20 статей у фахових виданнях, внесених до переліку наукових спеціалізованих видань, затверджених ДАК МОН України, з них 7 статей у виданнях іноземних держав або у виданнях України, які включені до міжнародних наукометричних баз, одноосібно 14, та 13 публікацій у тезах доповідей наукових з'їздів, конгресів та науково-практичних конференцій; отримано 2 деклараційні патенти України на винахід, 1 свідоцтво на відкриття та 1 свідоцтво на авторське право на твір.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 295 сторінках машинописного тексту і складається з титульного аркуша, анотації, змісту, переліку умовних позначень, основної частини, списку використаних джерел, який налічує 285 посилань, у тому числі 108 кирилицею та 177 – латиницею, додатку. Роботу ілюстровано 36 таблицями та 50 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методи дослідження. Матеріали, представлені в роботі, було отримано в результаті обстеження 290 хворих віком від 17 до 80 років із діагнозом «поліпозний риносинусит» (ПРС). Критерієм включення хворих у дослідження був діагноз ПРС (J33.0–J33.9 за МКХ-10). Діагноз ПРС верифікували за критеріями, затвердженими наказом МОЗ України №181 від 24.03.2009 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Отоларингологія» («Протокол надання медичної допомоги хворим із хронічним синуситом»). Діагностична програма передбачала з'ясування скарг, анамнезу захворювання, даних клінічного огляду та додаткових методів діагностики.

Пацієнтів було розділено на три групи, залежно від клініко-патогенетичного варіанту ПРС:

- I група – поліпоз, асоційований з непереносимістю аспірину – 94 пацієнти (32,41 %);
- II група – поліпоз, асоційований з порушенням аеродинаміки носового дихання – 123 пацієнти (42,41 %);
- III – асоційований з гіпер-Ig-E-емією – 73 пацієнти (25,17 %).

Дослідження було поділено на етапи. На початковому етапі проведено комплекс досліджень, які вивчають особливості успадкування, епігенетичні характеристики респіраторних епітеліоцитів, рівень активності конститутивної циклооксигенази в слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів та поліпозній тканині. Далі використано клініко-патофізіологічний підхід – вивчалися особливості перебігу біохімічних реакцій, детермінованих

шляхами метаболізму арахідонової кислоти, з визначенням «біохімічного фенотипу» аспіринасодійованого назального поліпозу. Наступний етап передбачав вивчення патології на рівні ураження окремих органів і систем, оскільки поєднання різних органних уражень визначає особливу семіотику, яка характеризує організменний рівень патології. З цією метою використано синдромологічний аналіз – узагальнений аналіз усіх фенотипових (клінічних) проявів із метою визначення стабільного поєднання ознак. Визначення всіх фенотипових проявів (лабораторних та клінічних) аспіринасодійованого поліпозу актуальне для виділення специфічного «клінічного фенотипу» хворих.

Методики, використані при обстеженні пацієнтів. Ендориноскопічне обстеження для оцінки стану носової порожнини, носоглотки, визначення симптомів ХРС проведено всім 290 хворим, включеним у дослідження.

Спіральну комп'ютерну томографію проведено на спіральному комп'ютерному томографі «Emotion» (Siemens) для уточнення анатомічних особливостей носової порожнини та приносних пазух, типу та обширності їх ураження 150 хворим із діагнозом ПРС: I група – 50 пацієнтів, II група – 50 пацієнтів, III група – 50 пацієнтів. При аналізі СКТ оцінювали анатомічні особливості носа та пазух, ширину просвіту носових ходів, розповсюдженість патологічного процесу, а також зміни слизової оболонки порожнини носа шляхом вимірювання товщини та денситометричних показників.

Клініко-генетичні методи дослідження включали клініко-генеалогічний та цитогенетичний методи та проводились із метою визначення ролі спадкового фактора у розвитку та перебігу ПРС. Суть клініко-генеалогічного дослідження, проведеного всім 290 пацієнтам, полягає у з'ясуванні родинних зв'язків серед близьких і далеких, прямих і опосередкованих, здорових і носіїв певної ознаки (у нашому випадку поліпоз) родичів. До групи не обтяжених генетично пацієнтів включались особи, в родовах яких поліпоз був виявлений вперше, або діагноз захворювання у родичів викликав сумніви.

Цитогенетичне дослідження проведено для оцінки функціонального стану геному (ФСГ) епітеліоцитів слизової оболонки порожнини носа (СОНП) і здійснено у 30 здорових осіб (контроль) та 70 пацієнтів із яскраво вираженою спадковою схильністю до захворювання (27 хворих на поліпоз, асоційований з гіпер-Ig-E-емією, 43 пацієнти, хворі на поліпоз, асоційований з непереносимістю аспірину). Матеріалом для дослідження слугували цитологічні препарати епітеліальних клітин СОНП здорових осіб та хворих на ПРС. ФСГ інтерфазних ядер епітеліальних клітин носової порожнини оцінювали за 4-ма показниками: індексу хроматизації (IX) – відношення кількості ядер із перевагою еухроматину до кількості гетерохроматинових ядер; статевого хроматину (СХ) – (відсоток клітин із гетеропікнотичною X-хромосою); ядерцевого індексу (ЯІ) – (відсоток клітин із ядерцями до загальної кількості клітин); морфологічно змінених (патологічно змінених) ядер (ПЯ) – (відсоток клітин із патологічними змінами каріоплазми та каріолеми).

Морфологічне (імуногістохімічне) дослідження проведено для визначення рівня активності конститутивної циклооксигенази і здійснено у 75 хворих із діагнозом ПРС: I група – 25 пацієнтів, II – 25 пацієнтів, III – 25 пацієнтів. Після попередньої підготовки операційного матеріалу проводили інкубацію з робочими розчинами первинних антитіл – COX1 antibody (Abscam). Інтерпретацію отриманих результатів проводили за якісною (за інтенсивністю забарвлення хромогеном) та кількісною характеристиками: визначали, скільки мкм² припадає на одну клітину, позитивно забарвлену хромогеном. Також виміряно інтенсивність забарвлення хромогеном за денситометричними даними із використанням морфометричної програми Image Tool 3,0 for Windows.

Біохімічне дослідження сироватки крові проведено для визначення рівня метаболітів «фізіологічних» і «обхідних» шляхів метаболізму АК і здійснено у 20 хворих із діагнозом «хронічний поліпозний риносинусит, асоційований із непереносимістю аспіріну» та у 7 соматично здорових донорів (контроль). Проведено визначення:

- продуктів пероксидації ліпідів, а саме вмісту ТБК-активних продуктів, шляхом проведення спектрофотометрії;

- продуктів перекисного окислення білків (метод базується на взаємодії окиснених амінокислотних залишків білків із 2,4-динітрофенілгідразинном з утворенням похідних 2,4-динітрофенілгідразонів, які мають характерний спектр поглинання);

- фосфоліпідів сироватки крові (метод базується на взаємодії фосфатів після мінералізації з молібдатом амонію у присутності ейконогену);

- жирнокислотного складу сироватки крові (методом капілярної газорідинної хроматографії). Вивчали фракції наступних жирних кислот: міристинової, 14:0; пальмітинової, 16:0; стеаринової, 18:0; арахінової, 20:0; олеїнової, 18:1(ω-9); лінолевої, 18:2 (ω-6); γ-ліноленової, 18:3 (ω-6); α-ліноленової, 18:3 (ω-3); арахідонової (ейкозатетраєнової), 20:4 (ω-6); ейкозапентаєнової, 20:5 (ω-3), докозагексаєнової, 22:6 (ω-3).

Визначення рівня АК конденсату видихуваного повітря (КВП) проведено у 10 здорових осіб (контроль) та 45 пацієнтів (30 жінок і 15 чоловіків) із назальним поліпозом, асоційованим з непереносимістю НПЗП. Для збору КВП використовувався апарат ECoScreen (Erich JAEGER GmbH, Німеччина). Кількісні рівні арахідонової кислоти визначали методом ІФА за допомогою тест-систем «Uscn scn Life ife Science sience Inc. Wuhan »(США).

Дослідження судинно-тромбоцитарного гемостазу проведено для оцінки функціонального стану тромбоцитарної ланки гемостазу і здійснено у 150 хворих із діагнозом НП: I група – 50 пацієнтів, II група – 50 пацієнтів, III – 50 пацієнтів. Визначено кількість тромбоцитів у мазку крові, тривалість капілярної кровотечі за методикою Дюке, агрегаційну функцію тромбоцитів фотометричним методом із графічною реєстрацією за допомогою аналізатора агрегації тромбоцитів «SOLAR AP2110».

Оцінку ступеня візуалізації операційного поля з точки зору його безкровності

проведено для оцінки ефективності передопераційної підготовки пацієнтів і здійснено у 70 пацієнтів: група I – 20 пацієнтів – операція без підготовки, група II – 15 пацієнтів – операція після 5-денної підготовки, група III – 35 пацієнтів – операція після 10-денної підготовки. Оцінку якості операційного поля з точки зору його безкровності проведено за 5-бальною шкалою:

1 бал – візуалізація < 25 % операційного поля, неможливість роботи хірурга;

2 бали – візуалізація 25–50 % операційного поля, наявність кровотечі, яка значно перешкоджає роботі хірурга;

3 бали – візуалізація 50–75 % операційного поля, наявність дифузної кровоточивості, яка перешкоджає роботі хірурга;

4 бали – візуалізація 75–100 % операційного поля, наявність точкових крововиливів, які не перешкоджають роботі хірурга;

5 балів – візуалізація 100 % операційного поля, сухе операційне поле.

Функціональні дослідження здійснено у 50 хворих (20 – контрольна група, 30 хворих – досліджувана група) з метою оцінки функціонального стану носової порожнини до та у процесі післяопераційної реабілітації, вони включали визначення пікової швидкості (ПОШ) видиху – назальна пікфлуометрія, та дослідження транспортної функції миготливого епітелію слизової оболонки порожнини носа за допомогою сахаринового тесту.

Усі кількісні дані перевірено статистично з використанням програмного забезпечення IBM SPSS Statistics 22.0. Отримані в ході дослідження результати піддавали статистичній обробці методами варіаційної статистики (середнє арифметичне, стандартна похибка, середньоквадратичне відхилення, довірчий інтервал). Вірогідність відмінностей між порівнюваними групами визначали за допомогою параметричного критерія Ст'юдента. Оскільки необхідно було з'ясувати, де саме знаходяться відмінності, тобто як саме групи відрізняються одна від одної, попри однофакторний дисперсійний аналіз було використано критерій Тьюкі. Порівняння проводили при рівні значущості $p=0,05$, тобто при виконанні всіх попарних порівнянь вірогідність отримання одного чи кількох хибно позитивних результатів складає $0,05$. Відповідно, якщо розраховане p при попарному порівнянні $p>0,05$, робимо висновок, що групи статистично значущо не відрізнялись за досліджуваним параметром. Якщо $p<0,05$, то групи відрізняються.

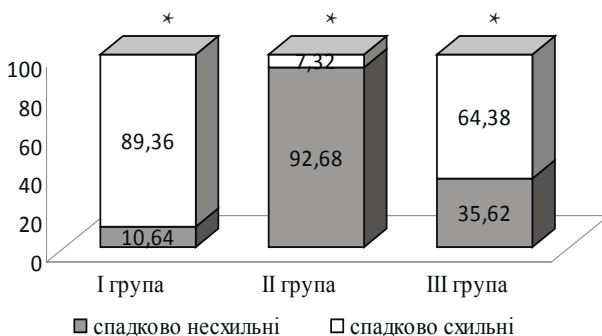
Результати дослідження та їх обговорення.

Для вивчення ролі спадковості у формуванні аспіриносціюваного НП використані такі критерії, як тип успадкування та ступінь експресивності патологічних генів, визначені з використанням клініко-генеалогічного методу.

У I групі – поліпоз, асоційований з непереносимістю аспірину – виявлено 84 пацієнти зі спадковою схильністю, що складає 89,36 % від загальної кількості хворих у групі. У II групі – поліпоз, асоційований з порушенням аеродинаміки носового дихання – кількість спадково схильних хворих склала 9 (7,32%) пацієнтів.

У III – поліпоз, асоційований з гіпер-Ig-E-емією – спадкова схильність

виявлена у 47 осіб (64,38%) (достовірна різниця між групами, $p < 0,05$) (рис. 1).



Примітка: * — достовірна різниця між групами, $p < 0,05$.

Із 2433 осіб, включених у родоводи пацієнтів зі спадковою схильністю до ПРС, виявлено 436 хворих (17,92 %). Найменшу кількість хворих у родоводі спадково схильних пацієнтів спостерігається серед хворих з порушенням архітекτονіки порожнини носа: у всіх 9 (7,32 %) спадково схильних хворих цієї групи в родоводі наявні тільки по дві хворі особи (включно з пробандом), а відповідно, загальна кількість хворих в родоводах цієї групи 18 осіб. На відміну від II групи, у групі пацієнтів з непереносимістю аспірину кількість хворих членів родоводу коливається від 2 до 5 і в середньому складає 3,43 осіб на один родовід. Загальна кількість хворих в родоводах пацієнтів I групи – 288 осіб. У III групі хворих з поліпозом, асоційованим з гіпер-Ig-E-емією, кількість хворих членів у родоводі складає, як і в I групі, від 2 до 5, а в середньому 2,77 осіб в одному родоводі, загальна кількість хворих на ПР у родоводах включно з пробандами становить 130 осіб. Різниця в кількості хворих у родоводі вказує на низьку пенетрантність ознаки (ПРС) в II групі, та високу в I і III групах, що сигналізує про значну роль спадковості в їх формуванні.

Гендерне співвідношення серед усіх 290 досліджуваних хворих трьох груп вказує на переважання осіб чоловічої статі: 63,1% чоловіків (183 осіб) і 36,9% жінок (107 осіб) ($p < 0,05$). У той же час серед спадково схильних хворих це співвідношення змінюється та має виражені особливості залежно від групи хворих (рис. 2). Так, у I групі у хворих з непереносимістю аспірину, частка спадково схильних жінок складає 54,76 %, спадково схильних чоловіків відповідно 45,24 % ($p > 0,05$). Натомість у II групі у хворих з порушенням архітекτονіки порожнини носа, всі 100 % хворих зі спадковою схильністю – чоловіки. У III групі у хворих з Ig-E-асоційованим поліпозом співвідношення хворих чоловіків і жінок зі спадковою схильністю рівномірне: 51,06 % жінок і 48,94 % чоловіків.

Типи успадкування мають свої особливості в різних групах. У групі хворих з порушенням архітекτονіки порожнини носа у всіх спадково схильних хворих спостерігаємо рецесивний тип успадкування. У III групі у хворих з поліпозом, асоційованим з гіпер-Ig-E-емією, переважає рецесивний

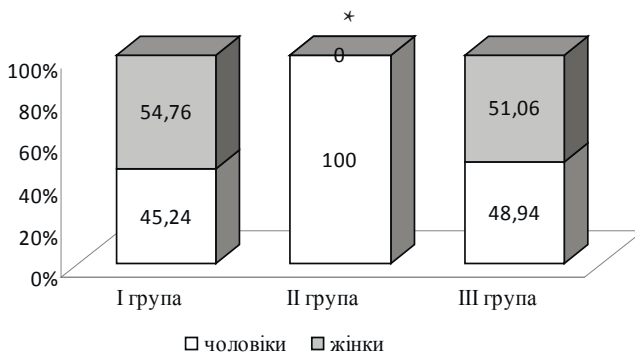


Рис. 2 Гендерне співвідношення серед спадково схильних осіб
Примітка: * — достовірна різниця в групі, $p < 0,05$.

тип передачі ознаки 70,21 %, домінуючий тип трапляється в 2,4 рази рідше – 29,79 %. У I групі у хворих з ПРС, асоційованим з непереносимістю аспіріну, переважає домінуючий тип передачі ознаки – 58,33 %, рецесивний тип трапляється в 41,67 % (різниця всередині групи достовірна, $p < 0,05$). Особливість цієї групи полягає також у тому, що успадкування відбувається за материнською лінією в 29,76 %.

Отже, результати клініко-генеалогічного аналізу підтвердили наявність спадкової схильності у 89,36 % пацієнтів з непереносимістю аспіріну. Частка спадково схильних жінок складає 54,76 % проти 45,24 % чоловіків, у зв'язку з чим різниця між кількістю чоловіків та жінок в цій групі нівелюється ($p > 0,05$), що відрізняється від гендерного співвідношення хворих на ПРС у популяції, де відсоток захворюваності чоловіків достовірно переважає – 63,1 % проти 36,9 % у жінок ($p < 0,05$). Збільшення частки жінок у групі з аспіриноасоційованим назальним поліпозом обумовлене явищем генетичного імпринтингу в зв'язку з наявністю у 29,76 % пацієнтів цієї групи передачі ознаки за материнською лінією.

Метою цитогенетичних досліджень клітин епітелію слизової оболонки носової порожнини було визначення ступеня порушення функціонального стану геному у хворих на НП із яскраво вираженою спадковою схильністю, тобто у пацієнтів із Ig-E-асоційованим та аспіриноасоційованим ПРС (рис. 3). Зміни показника хроматизації у пацієнтів з Ig-E-асоційованим ПРС мали недостовірну тенденцію до зменшення в порівнянні зі здоровими незалежно від статі. У пацієнтів із аспіриноасоційованим ПРС він достовірно знижувався порівняно зі здоровими, причому динаміка була більш виразною у жінок – відповідно $0,72 \pm 0,04$ ($p < 0,05$) та $0,73 \pm 0,06$ у чоловіків ($p = 0,05$). Динамічний стан цього показника доводить, що він не пов'язаний із порушенням структури ДНК, а зумовлений особливим станом хроматину. Зниження IX у хворих характеризує рівень біологічних процесів, сутність яких полягає у зниженні здатності ДНК до реплікації і транскрипції залежно від спадкової схильності.



Рис. 3 Функціональний стан геному клітин назального епітелію

Аналогічно у пацієнтів із Ig-E-асоційованим ПРС спостерігалась незначна тенденція до зниження ЯІ (рис. 3). Показники ЯІ знижувались особливо активно при аспіринасочіюваному ПРС – достовірно до $8,98 \pm 0,46$ у чоловіків і до $8,92 \pm 0,66$ у жінок ($p < 0,05$ у порівнянні зі здоровими та гіпер-Ig-E-асоційованим ПРС незалежно від статі). Такий результат свідчить про пригнічення синтезу поліпептидів і узгоджується зі зменшенням кількості еухроматину, що супроводжується зниженням експресії генів. Це вказує на пригнічення метаболічної активності клітин.

Навіть при зниженій активності транскрипційно-трансляційного апарату компенсаторні механізми можуть досягати достатнього рівня, якщо дерепресуються необхідні для функції клітини гени. Саме тому невід’ємною ланкою оцінювання метаболічного інформаційного потоку в клітині є визначення статевого хроматину (СХ) (рис. 3). Регуляторна функція сайтів гетеропікнотичної Х-хромосоми у жінок була достовірно в 1,4 рази зменшеною порівняно з контролем (до $19,62 \pm 0,99$) при гіпер-Ig-E-асоційованому ПРС і в 1,64 (до $17,08 \pm 0,92$) – при аспіринасочіюваному ПРС (норма $28,39 \pm 0,83$, $p < 0,001$ в обох випадках). Визначено порушення оптимальних механізмів контролю диференційної активності генів і в обстежених чоловіків. Про це свідчить зростання індексу СХ, тобто репресії регуляторних локусів єдиної Х-хромосоми, від нормальних $2,76 \pm 0,13$ до $4,01 \pm 0,36$ в осіб, хворих на гіпер-Ig-E-асоційований ПРС ($p < 0,01$), а особливо – у хворих на аспіринасочіюваний ПРС – до $5,82 \pm 0,51$ ($p < 0,001$). Зростання числа клітин із СХ у чоловіків і зменшення у жінок свідчить про порушення механізмів підтримки генного балансу окремих груп клітин. Варто зазначити, що інактивація двох Х-хромосом – явище летальне. Тому зменшення показника СХ у жінок та його збільшення в чоловіків в клітинах органа, враженого патологічним процесом, може свідчити про ступінь тяжкості захворювання.

Важливо було встановити, як змінювалася кількість патологічних ядер (рис. 3). Зміни каріолеми додатково підсилюють конденсацію хроматину і зниження активності експресії генів. Виявлено, що у чоловіків цей показник був збільшений у порівнянні з нормою в 1,23 рази (до $28,18 \pm 1,21$) у хворих

з Ig-E-асоційованим ПРС та в 1,4 рази (до $32,02 \pm 0,94$) – при наявності аспіринасочіюваного ПРС ($p < 0,001$ в обох випадках). Аналогічну тенденцію відзначаємо і в жінок. Спостерігаємо достовірне збільшення до $31,01 \pm 0,64$ числа клітин із патологічними ядрами у хворих Ig-E-асоційованим ПРС та до $34,48 \pm 1,15$ у жінок із аспіринасочіюваним ПРС ($p < 0,001$ в обох випадках).

Отже, поєднане визначення всіх показників ФСГ інтерфазних ядер клітин СОНП служить об'єктивним критерієм зниження активності транскрипційно-трансляційних процесів у пацієнтів із аспіринасочіюваним ПРС.

Встановлення рівня активності ферментів, що визначають механізми формування захворювання, відіграє ключову роль. З цією метою було проведено дослідження біоптатів слизової оболонки та поліпозної тканини хворих із різним типом назального поліпозу. Як відомо, конститутивна ЦОГ експресується як у цитоплазмі клітин сполучнотканинної строми поліпів і слизової оболонки, так і в цитоплазмі клітин епітелію поліпів та слизової оболонки порожнини носа. Такі клітини позитивно забарвлюються хромогеном у процесі імуногістохімічної реакції і визначаються при мікроскопії гістопрепаратів (рис. 4). При морфометричному дослідженні ми визначали площу епітеліальної чи стромальної поверхні слизової оболонки або поліпозної тканини, яка припадає на одну забарвлену клітину. Чим більша площа, тим більший дефіцит у тканинах циклооксигенази I.

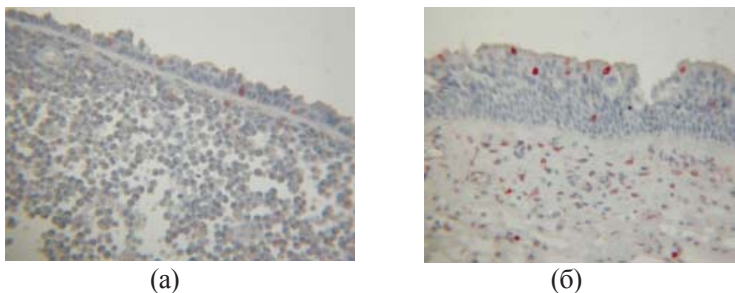


Рис. 4 ЦОГ-1-позитивні клітини в поліпі при аспіринасочіюваному (а) та при алергічному (б) поліпозі.

Забарвлення: імуногістохімічне НРР-АЕС з анти-ЦОГ1. Зб.: $\times 200$.

Отримані результати показують, що кількість ЦОГ-позитивних клітин в епітелії як поліпів, так і слизової оболонки достовірно не змінюється незалежно від типу поліпозного риносинуситу ($p > 0,05$) і дозволяє припустити, що суттєві патологічні зміни відбуваються не в епітелії, а в стромі поліпів та слизової оболонки.

Отримані дані морфометрії сполучнотканинної строми поліпів і слизової оболонки показали, що при дослідженні строми поліпів на одну ЦОГ-позитивну клітину припадає $56357,7 \text{ мкм}^2$ стромальної поверхні в групі пацієнтів із аспіринасочіюваним назальним поліпозом, $14685,4 \text{ мкм}^2$ – у групі з поєднанням поліпозного риносинуситу та порушення архітектоніки носової порожнини та $12721,4 \text{ мкм}^2$ – у групі з поліпозним риносинуситом алергічної природи (достовірна різниця з I групою, $p < 0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1

Морфометрія строми поліпів і слизової оболонки порожнини носа

Показник	Група	Площа (мкм ²)	Медіана	стандартне відхилення	мін/макс
Морфометрія строми поліпів	I група	56357,7	34629,30	63044,910	0/201707,22
	II група*	14685,4	12656,12	1216,580	5606,01/8733,79
	III група*	12721,4	12324,31	5780,617	4314,91/25217,12
Морфометрія строми СОПН	I група	27147,9	19448,07	29790,520	0/152357,40
	II група*	11371,7	7164,49	10907,248	4535,07/42688,17
	III група**	12755,8	10391,40	9758,268	5953,76/52720,66

Примітка: * – наявна статистично значуща різниця з I групою ($p \leq 0,05$);

** – наявна статистично значуща різниця між групами II і III ($p \leq 0,05$);

Аналогічні дані отримані при морфометрії строми слизової оболонки. У групі пацієнтів із аспіриноасоційованим назальним поліпозом площа поверхні гістозрізу на одну ЦОГ-позитивну клітину склала 27147,9 мкм². У групі з порушенням архітектоніки носової порожнини – 11371,7 мкм², у групі з поліпозним риносинуситом алергічної природи – 12755,8 мкм². Аналіз отриманих даних морфометрії сполучнотканинної строми поліпів і слизової оболонки показав, що наявна статистично значима різниця між I та II і між I та III групами ($p \leq 0,05$) відповідно, у той же час між II та III групами немає достовірної різниці ($p > 0,05$). Тобто саме в групі з аспіриноасоційованим назальним поліпозом наявний виражений дефіцит активності циклооксигенази I у строми як поліпів, так і слизової оболонки в порівнянні з поліпозним риносинуситом інших типів.

Також було досліджено оптичну щільність із використанням денситометрії цитоплазми клітин, які позитивно забарвлювались хромогеном. Встановлено, що немає статистично значущої різниці оптичної щільності ЦОГ-позитивних клітин епітеліальної поверхні як поліпів, так і слизової оболонки носової порожнини при різних типах назального поліпозу ($p > 0,05$).

При денситометричному дослідженні сполучнотканинної строми поліпів встановлено: у пацієнтів з аспіриноасоційованим назальним поліпозом оптична щільність склала 130,75 ум. од., у хворих на поліпозний РС, поєднаний з порушенням архітектоніки носової порожнини, – 104,1 ум. од., у пацієнтів з алергічним назальним поліпозом – 112,7 ум. од.

Статистична обробка показала наявність достовірної різниці показників оптичної щільності між усіма трьома групами: між I і II, між I і III, а також між II і III. Денситометричне дослідження строми слизової оболонки підтвердило результати, отримані під час морфометричного дослідження. У I групі величина оптичної щільності склала 118,0141 ум. од., в II групі – 100 ум. од., в III групі – 106,4 ум. од. Статистична обробка показала, що наявна статистично значуща різниця між I та II групами та між I та III групами ($p < 0,05$) відповідно, у той час як між II та III групами достовірної різниці немає ($p = 0,193$). Отже, денситометричне дослідження показало достовірне зменшення активності ЦОГ-1 в цитоплазмі клітин сполучнотканинної строми поліпів та слизової

Таблиця 2

Порівняння груп за показником денситометрії ЦОГ-клітин строми поліпів та слизової оболонки

Показник	(I)	(J)	Різниця середніх (I-J)	Стандартна похибка	р-значення
	Група	Група			
Денситометрія ЦОГ-клітин строми поліпів	Група 1	2	26,62	5,343	0,000*
		3	18,01	5,210	0,002*
	Група 2	3	-8,61	3,308	0,027*
Денситометрія ЦОГ-клітин строми слиз. оболонки	Група 1	2	18,04	3,536	0,000*
		3	11,60	3,117	0,001*
	Група 2	3	-6,43	3,695	0,193

Примітка: * – наявні значущі відмінності між групами ($p < 0,05$);

оболонки носової порожнини хворих на апіринасоційований назальний поліпоз. Наявність достовірної статистичної різниці при дослідженні показників сполучнотканинної строми поліпів та слизової оболонки і при цьому відсутність достовірних відмінностей у показниках епітелію вказує на те, що саме в сполучній тканині відбуваються ключові процеси формування аспіриноасоційованого ПРС.

Отож, проведені дослідження чітко визначили внесок спадкового компонента, пов'язаного з ним зниження функціональної активності геному назальних епітеліоцитів і, як наслідок, зменшення активності конститутивної ЦОГ у формуванні ендогенотипу поліпозного риносинуситу, асоційованого з непереносимістю аспірину.

Недостатність ферменту конститутивної циклооксигенази характеризується тим, що продукти до рівня блоку, зокрема АК, не беруть участі в обміні, а накопичені продукти організм прагне переробити через «обхідні» шляхи (рис. 5).

Роль метаболітів «обхідних шляхів» є вирішальною у формуванні біохімічного і, як наслідок, клінічного фенотипу захворювання. «Розшифровка» біохімічного фенотипу захворювання є ключовим пунктом у розумінні механізмів його формування й особливостей клінічних проявів. Метою біохімічного етапу дослідження було визначення рівня АК і продуктів її метаболізму у хворих на поліпозний риносинусит, асоційований з непереносимістю аспірину.

АК (ейкозотетраєнова, C20:4) належить до незамінних жирних кислот, дає початок великій групі паракринних гормонів – ейкозаноїдів. АК, яка надходить з їжею або утворюється з лінолевої кислоти, включається до складу мембранних фосфоліпідів і може вивільнятися з них у результаті дії фосфоліпази A₂ або фосфоліпази C (рис. 5). Далі конститутивною циклооксигеназою (ЦОГ-1) каталізується синтез простаноїдів, а продуктами цього процесу є «фізіологічні» простагландини D, E, F₁, а також тромбоксан [TXA₂] і простаглілін [PGI₂], які мають виразну і багатогранну функціональну активність.

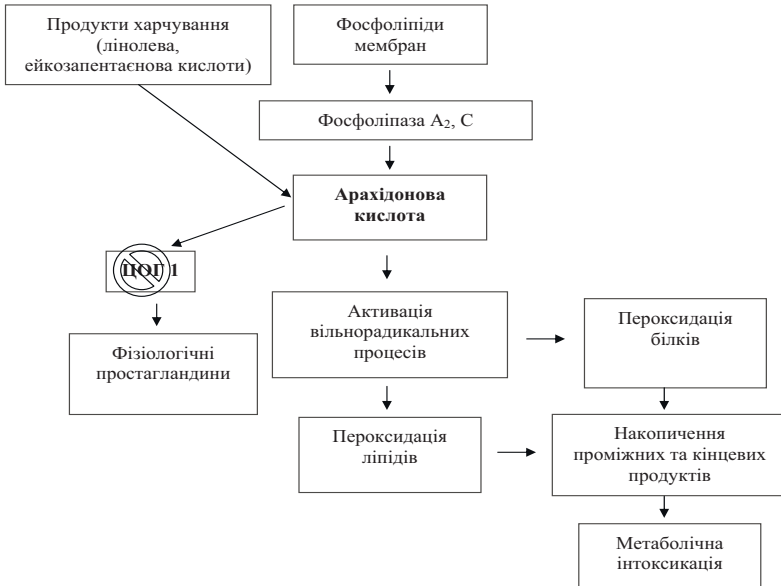


Рис. 5. Обхідні шляхи метаболізму арахідонової кислоти

Зниження активності конститутивної ЦОГ приводить до накопичення сполук до рівня «блоку» (рис. 5). У пацієнтів з поліпозним риносинуситом, асоційованим з непереносимістю аспірину, відзначено достовірне збільшення рівня АК у жирнокислотному спектрі ліпідів конденсату видихуваного повітря, який становив $5,03 \pm 0,6$ нг/мл порівняно з $1,5 \pm 0,3$ нг/мл у групі здорових ($p < 0,05$) (табл. 3).

Визначено також достовірне збільшення концентрації АК сироватки крові у пацієнтів з аспіриносійованим ПРС. У жирно-кислотному спектрі сироватки крові хворих її вміст різко збільшується до $16,99 \pm 0,17$ % у порівнянні з $4,69 \pm 0,27$ % в нормі ($p < 0,05$) (табл. 3).

Різке збільшення вмісту АК цілком логічно призводить до зменшення рівня попередників, необхідних для її синтезу, зокрема лінолевої кислоти. Лінолева кислота є попередником арахідонової із похідних класу ω -6, тому їх метаболізм тісно пов'язаний (рис. 5). У жирно-кислотному спектрі ліпідів сироватки крові дослідної групи її кількість зменшувалась до $18,24 \pm 3,2$ % у порівнянні з $29,63 \pm 1,63$ % у контролі ($p < 0,05$) (табл. 3).

Ейкозапентаєнова кислота також є фактично фінальним попередником арахідонової, але, на відміну від лінолевої, – із класу ω -3 (рис. 5). Тому є закономірним достовірне різке зниження її рівня у пацієнтів дослідної групи до $3,26 \pm 0,74$ % порівняно із $18,57 \pm 1,94$ % у контролі ($p < 0,05$) (табл. 3). Різке збільшення рівня арахідонової та зменшення рівня лінолевої та ейкозапентаєнової кислот є тим компенсаторним механізмом, який стабілізує метаболізм на проміжних етапах синтезу АК із довголанцюгових жирних кислот сімейства ω -6 та ω -3.

Рівень основних представників сімейства НЖК і ПНЖК та їх метаболітів

Назва і код кислоти	Контроль	Дослідна група
Насичені жирні кислоти (%)		
Міристинова, 14:0	1,14±0,22	1,38±0,13
Пальмітинова, 16:0	16,59±0,52	29,98±2,60*
Стеаринова, 18:0	6,48±0,12	11,42±0,91*
Арахінова, 20:0	0,06±0,009	0,11±0,02*
Поліненасичені жирні кислоти (%)		
Олеїнова, 18:1 ω-9	11,55±0,86	25,27±0,82*
Лінолева, 18:2 ω-6	29,63±1,63	18,24±3,2*
γ – Ліноленова, 18:3 ω-6	0,21±0,03	0,3±0,1
α – Ліноленова, 18:3 ω-3	0,25±0,02	0,26±0,06
Арахідонова (ейкозатетраєнова), 20:4 ω-6	4,69±0,27	16,99±0,17*
Ейкозапентаєнова, 20:5 ω-3	18,57±1,94	3,26±0,74*
Докозагексаєнова, 22:6 ω-3	0,46±0,1	1,2±0,42*
Основні метаболіти обхідних шляхів		
Фосфоліпіди (ммоль/л)	3,96±0,08	1,24±0,02*
Малоновий діальдегід (нмоль/мл)	2,77±0,26	4,1±0,15*
ОМБ ₃₇₀ (ммоль/г білка)	3,47±0,09	4,93±0,16*
ОМБ ₄₃₀ (ммоль/г білка)	1,93±0,04	6,81±0,94*

Примітка: * – наявна статистично значуща різниця між групами (p<0,05)

Метаболізм жирних кислот із ω-3 похідних, крім напрямку арахідонової кислоти, має ще один – синтез докозагексаєнової кислоти (22:6 ω-3). У сироватці крові пацієнтів відзначено достовірне збільшення вмісту докозагексаєнової кислоти з 0,46±0,1 % у контролі до 1,2±0,42 % у дослідній групі (p<0,05) (табл. 3). Збільшення вмісту докозагексаєнової кислоти є ще одним компенсаторним механізмом саморегуляції патологічно зміненого обміну жирних кислот.

До групи поліненасичених жирних кислот, крім ω-3 та ω-6, входять представники сімейства ω-9, зокрема олеїнова (18:1, ω-9). У нормі ω-3 та ω-6 ненасичені жирні кислоти перебувають в стані динамічної рівноваги. При аспіринасочійованому ПР спостерігаємо різке підвищення вмісту ω-6 (АК) на фоні нормального вмісту ω-3 кислот. Таке співвідношення ω-6 і ω-3 має виражене прозапальне спрямування. У таких умовах компенсаторно посилюється синтез кислот сімейства ω-9, зокрема олеїнової. Її синтез в організмі посилюється тільки при недостатньому рівні ω-3 чи ω-6 та може частково заміщати їх у мембранах. В дослідній групі відзначено достовірне збільшення рівня олеїнової кислоти до 25,27±0,82 % порівняно з 11,55±0,86 % у контрольній групі (p<0,05) (табл. 3).

Як компенсаторний механізм нівелювання біологічних ефектів ненасичених жирних кислот і їх метаболітів у сироватці крові збільшується вміст насичених жирних кислот, які мають альтернативні біологічні ефекти. Привертає увагу достовірне збільшення вмісту основного спектру насичених жирних кислот: пальмітинової з 16,59±0,52 % до 29,98±2,60 % (p<0,05),

стеаринової з $6,48 \pm 0,12$ % до $11,42 \pm 0,91$ % ($p < 0,05$), арахінової з $0,06 \pm 0,009$ % до $0,11 \pm 0,02$ % ($p < 0,05$). Також була тенденція до збільшення рівня міристинової з $1,14 \pm 0,22$ % у контролі до $1,38 \pm 0,13$ % у дослідній групі (табл. 3).

Виявлений дисбаланс ЖК у пацієнтів із аспіринасодійованим поліпозним риносинуситом свідчить про прозапальну спрямованість обміну ліпідів, що є одним із факторів, який сприяє безперервно прогресивному перебігу захворювання.

Одним із основних джерел АК в організмі є мембранні фосfolіпіди. Вони є субстратом для фосfolіпаз, зокрема фосfolіпази A_2 , у результаті дії якої із фосfolіпідів вивільняється АК (рис. 5). Проведені дослідження показали, що у здорових людей рівень фосfolіпідів відповідає значенню $3,96 \pm 0,08$ ммоль/л (табл. 3). У пацієнтів з гіперчутливістю до аспірину він достовірно, більш ніж у три рази, знижується і становить $1,24 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,05$). Отже, надмірне накопичення АК за принципом зворотного зв'язку приводить до зменшення вмісту фосfolіпідів у сироватці крові як попередників і, відповідно, зниження активності процесів її вивільнення.

Виявлені нами біохімічні прояви можуть служити також одним з аргументів, що пояснюють низьку ефективність стероїдної терапії у пацієнтів з аспіринасодійованим ПРС у порівнянні з алергічним. Основною механізмом дії гормональних засобів є інгібування глюкокортикоїдами вивільнення АК шляхом інактивації фосfolіпази A_2 . Фактично, метаболічна інактивація фосfolіпаз унаслідок генетичного блоку цілком логічно пояснює гормональну резистентність, оскільки зменшується кількість субстрату для глюкокортикоїдів.

При порушенні метаболізму АК по циклооксигеназному шляху відбувається включення її в інші метаболічні процеси, зокрема вільнорадикальні – перекисне окиснення, або пероксидацію ліпідів (ПОЛ) (рис. 5). Згідно з отриманими даними у сироватці крові здорових людей концентрація МДА становить $2,77 \pm 0,26$ нмоль/мл, при аспіринасодійованому поліпозному риносинуситі вона збільшується до $4,1 \pm 0,15$ нмоль/мл ($p < 0,05$) (табл. 3). Вільнорадикальні процеси свою ушкоджуючу дію проявляють відносно не тільки ліпідів, а й білків (рис. 5). Продуктами вільнорадикальних реакцій є окислювальні модифікації білків (ОМБ). У здорових людей у плазмі крові рівень продуктів ОМБ (альдегідо- і кетоніохідних) становить: ОМБ₃₇₀ – $3,47 \pm 0,09$ ммоль/г білка, ОМБ₄₃₀ – $1,93 \pm 0,04$ ммоль/г білка (табл. 3). Наші дослідження показали достовірно збільшення концентрації продуктів окислювальної модифікації білків плазми крові у хворих з аспіринасодійованим поліпозним риносинуситом: ОМБ₃₇₀ – до $4,93 \pm 0,16$ ммоль/г білка, ОМБ₄₃₀ – до $6,81 \pm 0,94$ ммоль/г білка ($p < 0,05$).

Високий рівень АК, дисбаланс жирнокислотного спектра та активація пероксидації ліпідів та білків супроводжується накопиченням проміжних і кінцевих токсичних продуктів, які викликають метаболічну інтоксикацію організму (рис. 5). Виразна інтоксикація, що обумовлює тяжкість загального стану пацієнтів, є характерною для клінічного перебігу аспіринасодійованого назального поліпозу.

Модифіковані білки не відновлюються, а руйнуються шляхом протеолітичної деградації. При цьому слід враховувати, що зниження активності ферментів протеолізу супроводжується підвищенням рівня ОМБ у клітині. Це сприяє уповільненню процесів протеолізу і апоптозу таких клітин. Проведені нами цитогенетичні дослідження переконливо показують збільшення числа апоптотичних клітин (за критерієм морфологічно змінених ядер) у СОНП. Отож, інактивація фосфоліпаз зі збільшенням оксидних модифікацій білків може бути ще одним механізмом затримки фізіологічного апоптозу, а ці процеси, поряд з накопиченням еотаксинів, є провідними у формуванні поліпозного росту.

Отже, формування аспіринасодійованого ПРС починається на молекулярному рівні, а основною його біохімічною ланкою є клітинно-біохімічний рівень. Розшифрований біохімічний фенотип сприяє розумінню процесів, що відбуваються в клітині. Це важливо в плані визначення головної ланки в ланцюзі виниклих порушень, що визначає розвиток інших етапів формування захворювання і дає можливість обґрунтувати особливості клінічного перебігу, пояснити неефективність існуючих методів лікування. Зниження активності конститутивної ЦОГ лежить в основі ланцюга причинно-наслідкових відносин між різними структурними та метаболічними порушеннями, що виникають в організмі, і визначає органний і організменний етапи формування захворювання. Суть досліджень, проведених на цьому етапі, зводилась до визначення клінічного фенотипу.

Із цією метою ми використали клініко-патологічно-фізіологічний підхід. Він дозволив із великою часткою імовірності припустити, що при зниженні активності конститутивної ЦОГ основні патологічні події відбуватимуться в органах та тканинах, що відчувають на собі недостатній вплив простаноідів – продуктів «фізіологічного», ЦОГ1-опосередкованого метаболізму АК, сильний фізіологічно-регуляторний вплив яких проявляється насамперед у слизовій оболонці дихальних шляхів, матці, ендотелії судин та тромбоцитах. Така закономірність ураження пов'язана з плейотропною дією генів. Плейотропія – вплив одного гена на формування декількох ознак. Тому визначення особливостей аспіринасодійованого поліпозу в контексті розповсюдженості процесу у носовій порожнині та приносних пазухах, його сталого поєднання з захворюваннями інших органів чи систем (коморбідними станами) є актуальним.

У результаті проведеного дослідження визначено особливості розповсюдженості поліпозного процесу за даними СКТ-обстеження (табл. 4).

Як видно із таблиці, крім пацієнтів із поліпозом, асоційованим із порушенням аеродинаміки носового дихання, переважно більшість хворих з ураженням більше як однієї пазухи, але не всіх – полісинусити, склали пацієнти із Ig-E-асоційованим поліпозом – 70 %. Особливістю була наявність комбінованого ураження верньошелепових і решітчастих пазух. Рідше патологічним процесом уражались лобні пазухи. Особливістю даних СКТ-дослідження у хворих цієї групи є відсутність ураження основної пазухи.

Таблиця 4

Розповсюдженість поліпозного процесу в пазухах за даними СКТ (абс.ч./%)

Група / тип ураження пазух	I група	II група	III група
моносинусит	-	-	-
полісинусит	5(10,00 %)*,***	50 (100,00 %)*,**	35 (70,00 %)*,*,***
пансинусит	45 (90,00 %)	-	15 (30,00 %)

Примітка: * – достовірність різниці значень всередині груп ($p < 0,05$);

** – достовірність різниці у порівнянні з першою групою ($p < 0,05$);

*** – достовірність різниці у порівнянні з II групою ($p < 0,05$).

Кількість осіб із наявністю тотального ураження приносних пазух складає 90 % від загальної кількості хворих із аспіриносцізованим поліпозним риносинуситом. Особливістю даних СКТ-дослідження у цих хворих є ураження практично всіх навколоносних пазух, включно з лобною й основною. У таких пацієнтів відзначено нестримний ріст поліпів із заповненням просвіту синусів і носової порожнини. Далі розвивається синдром «ремоделювання пазух». Суть «ремоделювання» полягає в тому, що при тривалому тиску поліпів на стінки пазух виникає порушення трофіки кісткової тканини, яке зумовлює резорбцію (руйнування) тонких кісткових перемичок і стінок пазух, особливо решітчастих (рис. 6).



Рис. 6 СКТ в аксальній проекції. Хронічний поліпозний пансинусит із синдромом «ремоделювання пазух»

Значна розповсюдженість процесу у верхніх дихальних шляхах асоціюється із частим ураженням нижніх дихальних шляхів, що є цілком очікуваним і логічним у контексті системного погляду на патологію. Найчастішим коморбідним станом, який трапляється у пацієнтів, хворих на аспіриносцізований ПРС є бронхіальна астма (табл. 5).

Таблиця 5

Коморбідні захворювання у хворих на ПРС (абс.ч./%)

Захвор.	Група	I	II	III
БА		70 (74,46 %)	0*	28 (38,35 %)*
тромбоцитопатія		94 (100 %)	0	0

Примітка: * – достовірність різниці у порівнянні з першою групою ($p < 0,05$);

БА у таких пацієнтів характеризується швидким безперервно прогресивним перебігом, резистентністю до традиційних схем лікування, швидким формуванням стероїдної залежності й інвалідизацією хворих.

Для пацієнтів, хворих на ПРС, асоційований з непереносимістю аспірину, характерним і цілком логічним є ураження судинно-тромбоцитарної ланки системи гемостазу (табл. 5). Основні клінічні прояви наступні:

- наявність у більш як 90 % пацієнтів «малих» форм кровоточивості: петехіальна висипка, незначні кровотечі зі слизової оболонки носа і ясен, гіперменорея у жінок;

- подовжений до $5,38 \pm 0,36$ хв, порівняно із $3,84 \pm 0,42$ хв у нормі, час капілярної кровотечі;

- порушення агрегації тромбоцитів із відсутністю на агрегатограмах характерних хвиль при нормальному вмісті тромбоцитів.

Наявність сталих коморбідних станів, які зі значною частотою асоціюються з тією чи іншою патологією, разом з іншими критеріями визначає особливості фенотипу. Фенотипові ознаки зручні для використання в якості діагностичних та прогностичних критеріїв і мають вирішальне значення в індивідуалізації лікувальної тактики.

В результаті порівняльного вивчення особливостей клінічних проявів, перебігу, відповіді на традиційні методи лікування, визначено клінічний фенотип пацієнтів із поліпозним риносинуситом, асоційованим з непереносимістю ацетилсаліцилової кислоти. Його характеризують наступні показники:

- стать – один із найважливіших критеріїв, що визначають фенотип. Проведені дослідження засвідчують, що серед хворих на аспіриноасоційований назальний поліпоз зростає частка осіб жіночої статі порівнянно з популяцією (54,76 % проти 36,90 % жінок в популяції);

- вік – також значущий критерій формування патологічного фенотипу. Пацієнти з аспіриноасоційованим назальним поліпозом належать до зрілої вікової групи – 36–70 років;

- тяжкість захворювання. Характерним критерієм є тривалий анамнез, що поряд із рецидивуванням свідчить про резистентність до найбільш поширених і ефективних методів лікування. Тяжкість захворювання також визначає наявність сталих коморбідних станів: БА трапляється у 74,46 % пацієнтів, тромбоцитопатія – у 100 % хворих;

- характер патологічних змін. У всіх пацієнтів із аспіриноасоційованим назальним поліпозом рентгенологічно визначається тотальне ураження пазух із наявністю симптому «ремоделювання пазух»;

- особливості перебігу. Тривалий анамнез захворювання (більше 10 років) у пацієнтів з аспіриноасоційованим ПРС є відображенням прогресивного перебігу і поєднується з частим рецидивуванням і зменшенням «світлих» проміжків після кожної наступної операції. У переважній більшості пацієнтів в анамнезі нараховується до 4–5, а іноді і до 16–20 та більше поліпотомій. Часте рецидивування є свідченням резистентності до найбільш ефективних методів лікування.

Ці ознаки характеризують поліпоз, асоційований з непереносимістю аспірину, як патологію з особливо тяжким перебігом захворювання.

Оцінка фенотипових маркерів є особливо актуальною при постановці первинного діагнозу і визначення необхідних додаткових досліджень, коли важливо виділити конкретний клініко-патогенетичний варіант поліпозу. Було запропоновано метод діагностики аспіринової гіперчутливості з використанням провокаційного комп'ютерно-томографічного аспіринового тесту (патент № 78328 від 15.12.2006 Бюл. № 12. Спосіб діагностики непереносимості аспірину у хворих із поліпозним риносинуситом). Його суть полягає у порівнянні товщини слизової оболонки порожнини носа та ширини просвіту носових ходів до і через 5 годин після інсуфляції 5 мг порошку ацетилсаліцилової кислоти в обидва носові ходи. Тест характеризується високою безпекою, оскільки у пацієнтів рідко відмічається незначне посилення симптомів назальної обструкції, які поступово, без додаткового лікування, регресують упродовж 10–12 годин. Тест відзначається також високою інформативністю, оскільки незначні зміни, що виникають на слизовій оболонці носової порожнини, реєструються сучасним високоточним діагностичним методом – спіральною комп'ютерною томографією, що і забезпечує високу точність діагностики.

В основу ще одного абсолютно безпечного та легкодоступного запропонованого способу діагностики аспіринової гіперчутливості покладено визначення функціонального стану метаболізму АК шляхом визначення її рівня в жирнокислотному спектрі ліпідів конденсату видихуваного повітря (патент № 100487 від 25.12.2012 Бюл. № 24. Спосіб діагностики аспіринової гіперчутливості у хворих на бронхіальну астму шляхом визначення функціонального стану метаболізму арахідонової кислоти). Його суть полягає у визначенні концентрації АК, рівень якої в межах $5,03 \pm 0,6$ нг/мл свідчить про наявність аспіринової непереносимості. Такий спосіб діагностики відзначається високою інформативністю та безпечністю і дає можливість встановити точний діагноз без використання небезпечних провокаційних тестів.

Ми провели порівняння діагностичної цінності існуючих і запропонованих методів діагностики (табл. 6).

Таблиця 6

**Діагностична цінність методів діагностики непереносимості аспірину
(абс/%)**

Метод діагностики	Анамнез	Пероральний тест	СКТ-тест	Функціональний стан обміну АК
Діагностична цінність	25 (55,50 %)	36 (80,00 %)	45 (100,00 %)	45 (100,00 %)

Клініко-анамнестичний метод має низьку інформативність, що не перевищує 55,50 %, і то, як правило, при розгорнутій картині «аспіринової тріади». Використання перорального провокаційного тесту піднімає якість діагностики до 80,00 %, але він пов'язаний із високим ризиком ускладнень

і низькою чутливістю у пацієнтів із нетривалим анамнезом. Нові неінвазивні методи діагностики аспіринової гіперчутливості у хворих на ПРС – СКТ-тест з аспірином та визначення вмісту АК в конденсаті видихуваного повітря – відзначаються абсолютною безпечністю, високою інформативністю, що досягає 100,00 %, і не мають протипоказів до застосування.

Основною метою терапії ПРС, асоційованого із непереносимістю аспірину, є досягнення і підтримка адекватного контролю над захворюванням. Контроль хвороби визначається як стан, при якому у пацієнтів немає симптомів, або симптоми не є обтяжливими. Правильна рання постановка діагнозу є особливо важливою, оскільки одним із найбільш важливих моментів у досягненні контролю над цією тяжкою патологією є недопущення надходження в організм аспірину чи його похідних. Відповідно до особливостей формування ПРС, асоційованого із непереносимістю аспірину, одним із найбільш дієвих механізмів такого лікування є не тільки обмеження прийому засобів, що містять АСК чи її похідні, а й обмеження дієтичне, основна мета якого направлена на зменшення надходження в організм продуктів харчування, що мають високий вміст природніх саліцилатів.

Доповнення стандартного лікування дієтотерапією через місяць забезпечило відсутність суб'єктивних скарг у 16,00 % пацієнтів ($p=0,0015$ у порівнянні з контрольною групою). На 16 % (із 36,00 % до 20,00 %) зменшилась частка хворих із III ступенем виразності суб'єктивних клінічних проявів ($p=0,0373$) (рис. 7а).

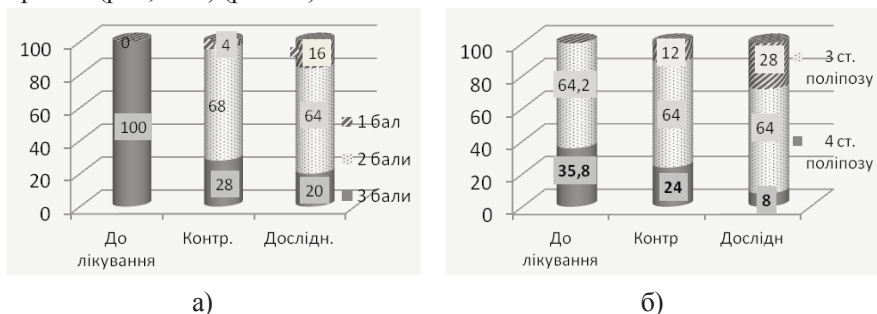


Рис. 7 Вплив дієтотерапії на динаміку клінічних симптомів а) та регресії поліпів б) (%)

Аналогічну тенденцію відзначено при оцінці ступеня регресії поліпозної тканини в порожнині носа (рис. 7б). У групі із додатковою дієтотерапією частка пацієнтів із II ступенем поліпозних розростань (поліпи візуалізуються в середньому носовому ході) збільшилась на 22 % (із 6,00 до 28,00 %) ($p=0,0017$). Кількість пацієнтів із IV ступенем поліпозних розростань (обтурують порожнину носа) у дослідній групі зменшилась до 8,00 % у порівнянні із 28,00 % перед призначенням додаткової дієтотерапії ($p=0,0046$), у той час як у контрольній групі не помічено статистично достовірної регресії поліпозної тканини ($p>0,05$). Дотримання пацієнтами дієтичних обмежень

сприяє стабілізації перебігу захворювання і підвищенню ефективності стандартної фармакотерапії. Однак, провідну роль у лікуванні повинна відігравати адекватна фармакотерапія, оскільки стандартне лікування відрізняється незначною ефективністю. Ми провели вивчення регресії поліпів носа при фармакотерапії БА у хворих на аспіринову тріаду з використанням антагоністів лейкотрієнових рецепторів (рис. 8).

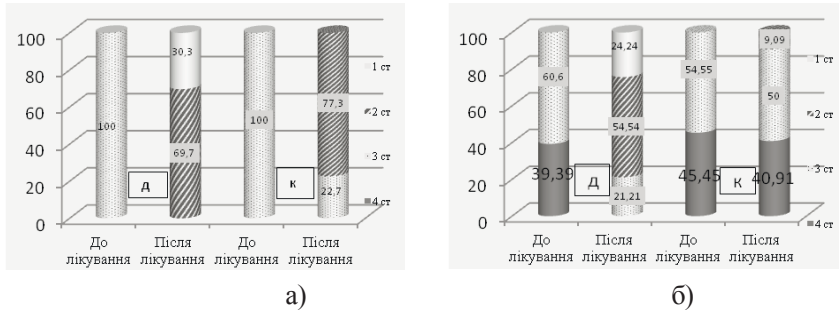


Рис. 8 Вплив антилейкотрієнової терапії на динаміку клінічних симптомів а) та регресію поліпів б) (%)

Доповнення стандартного лікування антагоністами лейкотрієнових рецепторів дозволило досягнути значного покращення клінічних симптомів у всіх 100 % пацієнтів дослідної групи до повної відсутності симптомів у 30,30 % хворих і до незначних проявів у 69,70 % ($p < 0,05$) (рис. 8а). Розміри та розповсюдження поліпів за результатами риноендоскопічного обстеження оцінено у 21,21 % – III ступінь поліпозу, 54,55 % хворих – II ступінь поліпозу, що відповідає наявності поліпів в межах середнього носового ходу, 8 хворих 24,24 % – I ступінь поліпозу ($p < 0,05$) (рис. 8б).

У пацієнтів контрольної групи слабо позитивну динаміку симптомів захворювання спостерігали практично у всіх хворих, а саме: зменшення виділень з носа, зменшення головного болю, покращення сну: 77,27 % – II бали, 22,77 % – III бали ($p < 0,05$) (рис. 8а). Однак за даними риноендоскопічного обстеження величина поліпозних розростань статистично достовірно не змінилась: 40,91 % – IV ступінь, 50,00 % – III ступінь, 9,09 % – II ступінь розповсюдження поліпів ($p > 0,05$) (рис. 8б).

Особливу роль у лікуванні поліпозу відводять хірургічному втручанню, а методикою вибору є FESS. Ендоскопічне втручання вимагає «сухого», тобто безкровного, операційного поля. Однак загальновідомо, що при хірургії поліпозу, асоційованому з непереносимістю аспірину, відмічають виражену інтраопераційну кровоточивість. Тому основною вимогою до передопераційної підготовки є профілактика інтраопераційної кровоточивості з метою забезпечення високої якості операційного поля рівня 4–5 балів, що передбачає візуалізацію операційного поля від 75 % (наявність незначних крововиливів) до 100 % (сухе операційне поле).

Проведені нами дослідження виявили наявність зниженої агрегаційної здатності тромбоцитів та пов'язаного з нею подовження часу капілярної кровотечі при нормальному вмісті тромбоцитів практично у 100 % хворих (табл. 7).

Як засіб профілактики операційної кровоточивості ми використовували амінокапронову кислоту (АКК). Оцінку ефективності передопераційної підготовки проводили через 5 та 10 днів прийому препарату.

Таблиця 7

Дослідження гемостазу в динаміці

Параметри	Норма	До лікування	5 днів	10 днів
Тромбоцити, $10^9/\text{л}$	200–400	$298,50 \pm 12,24$	$287,40 \pm 11,1$	$290,50 \pm 10,44$
Час кровотечі (хв)	3–5	$5,38 \pm 0,36$	$4,96 \pm 0,42$	$3,84 \pm 0,36^*$

Примітка: * – статистично значуща різниця між групами ($p < 0,05$);

Визначення тривалості капілярної кровотечі показало тенденцію до покращення показника через 5 днів порівняно з початком лікування: $5,38 \pm 0,36$ та $4,96 \pm 0,42$ відповідно ($p > 0,05$). На десятий день час кровотечі нормалізувався і склав $3,84 \pm 0,36$ хв ($p < 0,05$ як до, так і через 5 днів лікування) (табл. 7).

При оперативному втручанні якість операційного поля без попередньої підготовки з використанням АКК оцінювалась у 2 бали, тобто втручання виконувалось в умовах вираженої кровоточивості, яка значно перешкоджає роботі хірурга (табл. 8).

Таблиця 8

Оцінка якості операційного поля залежно від терміна передопераційної підготовки (бали)

Параметр	Без підготовки (n 20)	5 днів (n 15)	10 днів (n 35)
Якість операційного поля (бал)	2	3	4

Після 5-денної підготовки якість операційного поля оцінювали у 3 бали, тобто втручання виконували в умовах незначної дифузної кровоточивості, яка незначно перешкоджає роботі хірурга. Після 10-денної підготовки втручання виконували в умовах якісної візуалізації операційного поля.

Навіть сучасні мініінвазивні ендоскопічні втручання супроводжуються реактивними явищами в післяопераційному періоді. Виходячи з цього, основною вимогою до ведення раннього післяопераційного періоду є досягнення якнайшвидшої ліквідації згаданих реактивних явищ і спрямування процесу регенерації слизової оболонки у фізіологічне русло, оскільки це є запорукою сприятливого перебігу післяопераційного періоду, раннього призначення протирецидивної терапії, що є вагомою передумовою попередження рецидивів хвороби у майбутньому. Запропонована нами методика ранньої післяопераційної терапії з додатковим включенням до базової терапії препарату «BNO 101» у хворих на поліпозний риносинусит, асоційований з непереносимістю аспірину, забезпечує швидше, порівняно із

контрольної групою, покращення функції носового дихання за критерієм суб'єктивних скарг (рис. 9а).



Рис. 9 Динаміка відновлення носового дихання а) та транспортної функції миготливого епітелію б) (група/день)

Утруднення носового дихання у перший день післяопераційного періоду було практично у всіх хворих обох груп – 100% контрольної та 97,14% дослідної. Виражену регресію цього клінічного симптому відзначали вже на третю добу післяопераційної реабілітації, його частота у контрольній групі складала 85,00%, а в дослідній – 60,00% ($p < 0,05$). На 7-у добу післяопераційного періоду носове дихання значно покращилось у 85,00% хворих контрольної групи та у 100,00% пацієнтів досліджуваної ($p < 0,05$) (рис. 9а).

Суб'єктивне покращення носового дихання супроводжується достовірним покращенням показників пікової об'ємної швидкості видиху (рис. 10).

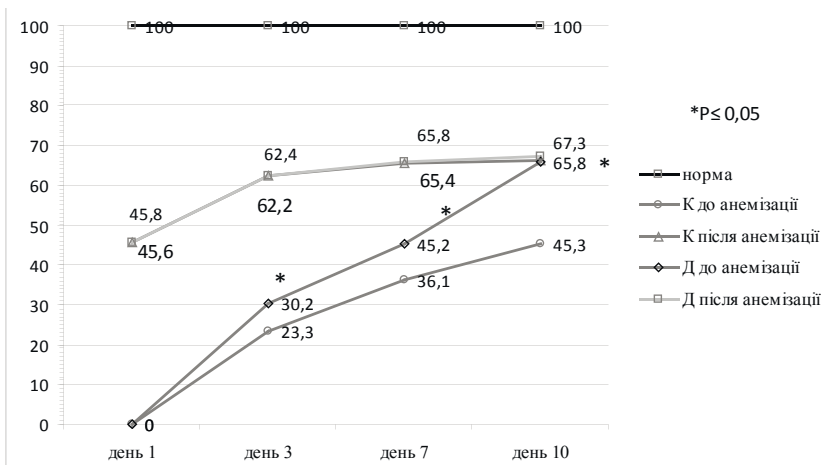


Рис. 10 Динаміка відновлення носового дихання за даними назальної пікфлуометрії

У всіх хворих обох груп в перший день післяопераційного періоду відзначали явище повної назальної обструкції. Після анемізації слизової оболонки носової порожнини покращення назальної прохідності фіксували

також усі без винятку хворі. Але, за даними пікфлуометрії, показники назальної прохідності були майже наполовину гірші від нормативної: $45,8 \pm 2,1$ % у дослідній і $45,6 \pm 2,2$ % у контрольній групі (рис. 10). На третій день післяопераційної реабілітації пацієнти обох груп уже відзначали суб'єктивне покращання носового дихання. При об'єктивній оцінці в контрольній групі без анемізації показники ПОШ видиху були $23,3 \pm 1,5$ % від нормативної. У групі, де до схеми лікування був включений «BNO 101», показники швидкості видиху без анемізації були трохи кращі – $30,2 \pm 1,7$ % від нормативної (різниця між групами достовірна, $p=0,0038$). Після анемізації в обох групах ці показники значно покращились – до $62,4 \pm 2,1$ % від нормативної в дослідній і до $62,2 \pm 2,05$ % в контрольній.

На сьомий день післяопераційного періоду паралельно із суб'єктивним покращанням носового дихання покращувались показники назальної пікфлуометрії без анемізації в обох групах хворих. Але в дослідній групі її результати були кращими від контрольної: $45,2 \pm 2,1$ % проти $36,1 \pm 1,8$ % відповідно (різниця між групами достовірна, $p=0,002$). Після анемізації показники обох груп практично не відрізнялись як між собою, так і від результатів попередніх вимірювань: $65,8 \pm 2,12$ % в дослідній і $65,4 \pm 2,15$ % в контрольній (рис. 10).

На 10-й день післяопераційного періоду показники швидкості назального видиху в дослідній групі майже повністю відповідали тим, що були отримані після анемізації слизової оболонки носової порожнини: $65,8 \pm 2,16$ % проти $67,3 \pm 1,98$ %, проте до нормативних так і не наблизились. У контрольній групі показники пікової швидкості назального видиху без анемізації були гіршими від дослідної: $45,3 \pm 1,79$ % проти $65,8 \pm 2,21$ % (різниця між групами достовірна, $p=0,0000000001$). Аналогічно в контрольній групі показники без анемізації були гіршими від показників, отриманих після анемізації – $66,2 \pm 2,32$ % (рис. 10). Незважаючи на значне суб'єктивне покращання носового дихання, показники пікової об'ємної швидкості видиху нижчі від нормативних на $34,2$ % у дослідній і на $54,7$ % у контрольній групі. Це свідчить про необхідність подальшого лікування, що відображає специфіку етіопатогенезу аспіриносціюваного поліпозу.

При вивченні стану транспортної функції миготливого епітелію слизової оболонки носа на 1-й день післяопераційного періоду у всіх пацієнтів був III ступінь її порушення (рис. 9б). У контрольній групі середнє значення сахариногового тесту складало $62,3 \pm 9,31$ хвилини, в дослідній – $63,1 \pm 8,92$ хвилини, відмінності у середніх значеннях сахариногової проби між групами до початку лікування були статистично не достовірними ($p>0,05$). У процесі лікування було констатовано поступове скорочення часових показників сахариногового тесту. У контрольній групі на 3-й день сахариновий тест складав $38,6 \pm 5,84$ хвилин (III ступінь порушення транспортної функції). Через 7 днів після початку лікування значення сахариногового тесту у хворих цієї групи склало $21,6 \pm 1,12$ хвилин (I ступінь порушення транспортної функції) (рис. 9б). У пацієнтів на 3-й день післяопераційного періоду сахариновий тест складав

32,6±4,14 хвилини. Ці показники були дещо кращими, ніж у контрольній групі, проте говорять тільки про тенденцію до покращення, оскільки різниця між групами не достовірна ($p > 0,05$ порівняно з контролем). На 7-й день лікування показники мукоциліарного транспорту в дослідній групі покращилися до рівня I ступеня порушення – сахариновий тест склав 18,8±0,81 хв (при нормі 12–15 хв). Різниця з контрольною групою достовірна, $p < 0,05$) (рис. 9б). Швидке відновлення функціональної здатності носової порожнини свідчить про ліквідацію реактивних післяопераційних явищ і забезпечує швидке призначення протирецидивної терапії.

Отже, взаємозв'язок механізмів формування захворювання при аспіриносціюваному НП проявляється на молекулярному, клітинному, органному й організменному рівнях. Отримані дані дозволяють переглянути існуючі уявлення про механізми формування захворювання, згідно з якими причиною захворювання є гіперчутливість до АСК. У роботі показано, що причиною захворювання є первинне, незалежне від прийому аспірину чи інших препаратів цього класу, зниження активності конститутивної ЦОГ, що лежить в основі ланцюга причинно-наслідкових відносин між різними структурними та метаболічними порушеннями, які виникають в організмі, і визначає органний і організменний етапи формування захворювання. Виявлені закономірності формування патології створили передумови для зміни класифікаційних підходів до ПРС, асоційованого із непереносимістю аспірину. Як відомо, це захворювання відноситься до некласифікованих. Не існує в класифікації хвороб нозологічної одиниці, яка би об'єднувала поліпоз, астму, тромбоцитопатію, непереносимість аспірину. Нове розуміння механізмів формування дозволяє охарактеризувати захворювання як синдром первинної недостатності конститутивної ЦОГ і віднести його до групи спадкових порушень обміну жирних кислот. Із таких позицій патологічні стани окремих органів і систем при цьому захворюванні не є окремими нозологічними одиницями, а мають синдромальний характер, оскільки об'єднані спільним механізмом формування, в основі якого лежить первинна недостатність конститутивної ЦОГ.

Нові класифікаційні підходи будуть обґрунтовані для створення нових підходів до лікування, пошуку препаратів і засобів, здатних цілеспрямовано впливати на окремі ланки патогенезу і перебіг захворювання в цілому.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової проблеми підвищення ефективності лікування хворих на поліпозний риносинусит, асоційований з непереносимістю аспірину, шляхом вивчення механізмів формування захворювання і покращення на цій основі методів діагностики та комплексної терапії.

1. Встановлено роль спадковості у формуванні поліпозного риносинуситу, асоційованого із непереносимістю аспірину, яка характеризується наявністю спадкової схильності в 89,36 % хворих ($p < 0,05$), з переважно доміантним

(58,33 % ($p < 0,05$)) типом успадкування в 29,76 % випадків за материнською лінією та супроводжується достовірними змінами функціонального стану геному назальних епітеліоцитів: зменшенням індексів хроматизації до $0,72 \pm 0,04$ у жінок та $0,73 \pm 0,06$ у чоловіків ($p < 0,05$ відносно здорових осіб), ядерцевого індексу до $8,98 \pm 0,46$ у чоловіків і $8,92 \pm 0,66$ у жінок ($p < 0,05$ відносно здорових осіб), зменшенням індексу гетеропікнотичної X-хромосоми до $17,08 \pm 0,92$ у жінок та зростання до $5,82 \pm 0,51$ у чоловіків ($p < 0,05$ відносно інших груп), а також зростанням морфологічно змінених ядер до $32,02 \pm 0,94$ у чоловіків та до $34,48 \pm 1,15$ у жінок ($p < 0,05$ відносно інших груп).

2. Визначено зниження активності конститутивної ЦОГ у пацієнтів із поліпозним риносинуситом, асоційованим із непереносимістю аспірину, що проявляється достовірним збільшенням на одну ЦОГ-позитивну клітину площі стромальної поверхні поліпів – до $56357,7$ $\mu\text{м}^2$ та слизової оболонки – до $27147,9$ $\mu\text{м}^2$ і зменшенням денситометричної оптичної щільності ЦОГ-позитивних клітин строми поліпів до $130,75$ ум.од. та до $118,0141$ ум.од. строми слизової оболонки носової порожнини ($p < 0,05$).

3. Ідентифіковано біохімічний ендотип аспіринасодіюваного поліпозного риносинуситу, який характеризується достовірним збільшенням рівня арахідонової кислоти сироватки крові до $16,99 \pm 0,17$ % та конденсату видихуваного повітря до $5,0 \pm 0,6$ % ($p < 0,05$), зниженням рівня її метаболічних попередників: лінолевої до $18,24 \pm 3,2$ %, ейкозапентаєнової кислот до $3,26 \pm 0,74$ % та фосфоліпідів до $1,24 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,05$), достовірним збільшенням рівня метаболітів «обхідних» шляхів її метаболізму: докозагексаєнової кислоти до $1,2 \pm 0,42$ %, олеїнової кислоти до $25,27 \pm 0,82$ % ($p < 0,05$), малонового діальдегіду до $4,1 \pm 0,15$ нмоль/мл, ОМБ₃₇₀ до $4,93 \pm 0,16$ ммоль/г білка та ОМБ₄₃₀ до $6,81 \pm 0,94$ ммоль/г білка ($p < 0,05$). Виявлені біохімічні особливості свідчать про прозапальну спрямованість обміну ліпідів, а як компенсаторний механізм відзначено достовірне збільшення вмісту основного спектру насичених жирних кислот: пальмітинової до $29,98 \pm 2,60$ %, стеаринової до $11,42 \pm 0,91$ %, арахідонової до $0,11 \pm 0,02$ % ($p < 0,05$).

4. Вивчено клінічні особливості аспіринасодіюваного поліпозного риносинуситу, які характеризуються значною виразністю суб'єктивних проявів: III-IV бали згідно з IV-бальною шкалою у $100,00$ % пацієнтів; значною розповсюдженістю поліпозу: III ступінь у $64,00$ %, IV ступінь у $36,00$ %. Особливостями СКТ-семіотики слід вважати домінування пансинуситів ($90,00$ %) із наявністю симптому «ремоделювання пазух». Значна розповсюдженість процесу асоціюється із частим рецидивуванням (4–5 поліпотомій) і зменшенням «світлих проміжків» між операціями у $70,00$ % пацієнтів, високою частотою бронхіальної астми ($74,46$ %) та тромбозитопатії ($100,00$ %) ($p < 0,05$ відносно інших груп). Особливості клінічної, СКТ-семіотики, наявність сталих коморбідних станів характеризують захворювання як патологію з особливо тяжким перебігом.

5. Визначено клінічний фенотип аспіринасодіюваного поліпозного риносинуситу, який характеризують наступні показники: збільшення частки

хворих жінок порівнянно з популяцією (54,76 % проти 36,90 % жінок у популяції), переважання осіб зрілого і похилого віку (81,91 %) ($p < 0,05$ відносно інших груп), із тривалим анамнезом (66,00 %), схильність до тотального ураження носової порожнини та пазух з наявністю симптому «ремоделювання пазух» (90,00 %) ($p < 0,05$ відносно інших груп), поєднання з бронхіальною астмою (74,46 %) ($p < 0,05$ відносно інших груп), наявність в клінічній картині «малих» форм кровоточивості, у жінок – гіперменореї (90,00 %), подовжений час капілярної кровотечі та порушення агрегації тромбоцитів (100,00 %), значна кровоточивість при проведенні хірургічних втручань (100,00 %) ($p < 0,05$ відносно інших груп). Оцінка фенотипу є важливою при постановці первинного діагнозу і визначення необхідних методів уточнювальної діагностики.

6. Вивчено механізми формування поліпозного риносинуситу, асоційованого з непереносимістю АСК, в основі якого лежить первинне, не стимульоване аспірином, зниження активності конститутивної ЦОГ, що включає «обхідні» шляхи метаболізму арахідонової кислоти з накопиченням метаболітів, біологічні ефекти яких обумовлюють формування метаболічно детермінованого еозинофільного запалення. Додаткове введення АСК, яка є інгібітором ЦОГ, приводить до значного погіршення клінічної симптоматики, що характеризується як метаболічний криз, який сьогодні неправильно розцінюється як гіперчутливість до аспірину.

7. Грунтуючись на визначених механізмах формування, розроблено та апробовано методи уточнювальної діагностики з використанням провокаційного комп'ютерно-томографічного аспіринового тесту та визначенням функціонального стану обміну арахідонової кислоти. Доведено високу безпечність та інформативність – до 100,00 % – запропонованих методів порівняно із 55,50 % клініко-анамнестичного методу та 80,00 % перорального провокаційного тесту з аспірином ($p < 0,05$).

8. Доповнення стандартного лікування поліпозного риносинуситу, асоційованого з непереносимістю аспірину, елімінаційною дієтотерапією дозволило підвищити ефективність лікування на 16 % за критерієм відсутності суб'єктивних скарг ($p = 0,0015$) і на 16 % за критерієм регресії поліпозної тканини ($p = 0,0373$). Додаткова антилейкотрієнова терапія дозволила зменшити вираженість суб'єктивних проявів до рівня незначних у 69,70 % хворих ($p = 0,0000000141$), а у 30,30 % – до їх відсутності ($p = 0,00029$), регресію поліпів до II ступеня відмічено у 54,55 % хворих ($p = 0,0000003$), а у 24,24 % (в контролі 0%) відзначено повну регресію поліпів ($p = 0,00127$).

9. У хворих на поліпозний риносинусит, асоційований із непереносимістю аспірину, відзначаємо достовірне, до $5,38 \pm 0,36$ хв, подовження часу капілярної кровотечі та порушення агрегації тромбоцитів із відсутністю характерних хвиль на агрегатограмах при нормальному їх вмісті, що забезпечує виражену інтраопераційну кровоточивість у 100 % пацієнтів. 10-денне призначення амінокапронової кислоти дозволяє нормалізувати порушені показники тромбоцитарного гемостазу та забезпечити високу якість операційного поля

(5 балів, 75–100 % візуалізації) ($p < 0,05$).

10. Запропонована методика післяопераційної терапії у хворих на поліпозний риносинусит, асоційований з непереносимістю аспірину, забезпечує швидке відновлення функціональних показників (покращення ПОШ видиху до $65,8 \pm 2,16\%$ від нормативної ($p = 0,0000000001$) та нормалізацію транспортної функції миготливого епітелію за критерієм сахаринового тесту ($18,8 \pm 0,81$ хв проти $21,6 \pm 1,12$ в контролі ($p < 0,05$)) і забезпечує ранній, вже з сьомого дня, початок протирецидивної терапії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При комплексному обстеженні хворих на поліпозні риносинусити обов'язковою є оцінка фенотипових маркерів непереносимості аспірину, які включають: збільшення частки хворих жінок порівняно з популяцією, переважання осіб із тривалим анамнезом, тенденцію до тотального розповсюдження поліпозу в носовій порожнині та пазухах, поєднання з бронхіальною астмою, наявність у клінічній картині «малих» форм кровоточивості, у жінок – гіперменореї, вперте рецидивування поліпозу зі скороченням «світлих проміжків» між операціями, значна кровоточивість при проведенні хірургічних втручань. Оцінка фенотипу обов'язково повинна включати детальний збір анамнезу для встановлення можливої непереносимості аспірину чи інших НПЗП та спадкової схильності. При оцінці СКТ звертають увагу на наявність пансинуситу і симптому «ремоделювання пазух».

2. Виявлені фенотипові маркери визначають несприятливий прогноз перебігу захворювання і є підставою для проведення уточнювальної діагностики непереносимості аспірину, яка включає використання провокаційного комп'ютерно-томографічного аспіринового тесту або дослідження функціонального стану обміну арахідонової кислоти шляхом її визначення у конденсаті видихуваного повітря.

3. При з'ясуванні наявності аспіринової гіперчутливості паралельно з загальноприйнятою фармакотерапією слід використовувати додаткові лікувальні заходи і, відповідно, забезпечити індивідуалізацію схем комплексного лікування. З урахуванням цього слід розробляти заходи для недопущення надходження в організм медикаментів, що містять НПЗП, та застосовувати елімінуючу діє тотерапію. За наявності коморбідної бронхіальної астми в комплекс лікування необхідно включати інгібітори лейкотрієнових рецепторів.

4. При невисокій ефективності комплексної фармакотерапії і наявності показів до хірургічного втручання передопераційне обстеження обов'язково повинне включати визначення часу каплярної кровотечі за методикою Дюке та агрегаційної спроможності тромбоцитів і призначення не менш як 10-денної передопераційної підготовки з використанням амінокапронової кислоти для профілактики інтраопераційної кровоточивості.

5. Для забезпечення швидкої регресії післяопераційних реактивних змін слизової оболонки з першого дня післяопераційного періоду необхідно

призначати ранню реабілітацію, що разом із заходами місцевого характеру включає комплексні фітонірингові препарати із системною протизапальною, протиінфекційною, антисептичною та відновлюючою реологією назального слизу дією. Після ліквідації реактивних післяопераційних явищ рекомендовано якнайшвидше призначення протирецидивної терапії поліпозного риносинуситу.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у виданнях іноземних держав або у виданнях України, які включені до міжнародних наукометричних баз:

1. Кошель І. В. Основні клінічні фенотипи поліпозного риносинуситу / І. В. Кошель // Галицький лікарський вісник. – 2016. – № 1. – С. 41–45.

2. Кошель И. В. Зависимость уровня экспрессии конститутивной циклооксигеназы в тканях полости носа от типа назального полипоза / И. В. Кошель // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2016. – № 1, Т. 6. – С. 20–30.

3. Кошель И. В. Возрастные, гендерные и клинические критерии фенотипов полипозного риносинусита / И. В. Кошель // Педиатрия. Восточная Европа. – 2016. – № 2, Т. 4. – С. 239–249.

4. Кошель І. В. Інформативна цінність методів діагностики непереносимості аспірину у хворих на назальний поліпоз / І. В. Кошель // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2016. – № 2. – С. 39–45.

5. Заболотна Д. Д. Стан тромбоцитарного гемостазу у хворих на хронічний поліпозний риносинусит / Д. Д. Заболотна, І. В. Кошель // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2016. – № 4. – С. 15–22. *(Здобувачем проведено набір хворих, клінічні обстеження, збір матеріалу, статистичну обробку матеріалу, оформлення статті до друку).*

6. Кошель И. В. Жирнокислотный спектр сыворотки крови у пациентов с аспирином-ассоциированным полипозным риносинуситом / И. В. Кошель // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2016. – № 3, Т. 6. – С. 294–301.

7. Кошель И. В. Наследственная склонность к хроническому полипозному риносинуситу в разных клинических группах по данным клинико-генеалогического анамнеза / И. В. Кошель // Педиатрия. Восточная Европа. – 2016. – № 3, Т. 4. – С. 389–398.

8. Кошель І. В. Рівень арахідонової кислоти та стан процесів пероксидації у хворих на аспіринасодійований поліпозний риносинусит / І. В. Кошель // Галицький лікарський вісник. – 2016. – № 4. – С. 31–34.

9. Кошель І. В. Стан обміну ліпідів у хворих на аспірин-асодійований поліпозний риносинусит / І. В. Кошель // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2016. – № 6. – С. 42–48.

10. Кошель И. В. Профилактика интраоперационной кровоточивости у пациентов с аспирином-ассоциированным полипозным риносинуситом / И. В. Кошель // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2016. – № 4, Т. 6. – С. 559–567.

11. Кошель И. В. Регрессия полипов носа при лечении антагонистами лейкотриеновых рецепторов пациентов с аспириновой триадой / И. В. Кошель, В. И. Попович, Л. Д. Мигович // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2017. – № 1, Т. 7. – С. 115–122. *(Здобувач проводила клінічні обстеження хворих, статистичну обробку матеріалу, формулювання висновків, підготувала статтю до друку).*

12. Кошель И. В. Особенности СКТ-семиотики полипозного риносинусита у пациентов с наследственной склонностью / И. В. Кошель, П. Ф. Дудий // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2017. – № 2, Т. 7. – С. 155–164. *(Здобувач проводила клінічні обстеження хворих, аналіз отриманих даних, статистичну обробку матеріалу, формулювання висновків, підготувала статтю до друку).*

Фахові видання:

13. Кошель И. В. Диагностика непереносимости аспирина у пациентов с назальным полипозом / И. В. Кошель // Ринология. – 2015. – № 2. – С. 39–45.

14. Кошель И. В. Новые возможности в диагностике аспириновой гиперчувствительности у больных на бронхиальную астму, поеднану з назальним поліпозом / И. В. Кошель, М. М. Островський, О. І. Варунків, В. І. Попович // Український пульмонологічний журнал. – 2016. – № 1. – С. 29–32. *(Здобувачем проведено набір хворих, збір матеріалу, статистичну обробку матеріалу, оформлення статті до друку).*

15. Кошель И. В. Ранняя післяопераційна реабілітація хворих на аспіринасочійований поліпозний риносинусит / И. В. Кошель // Фітотерапія. Науково-практичний часопис. – 2016. – № 3. – С. 22–27.

16. Кошель И. В. Эффективность элиминирующей диеты при аспіринасочійованому назальному поліпозі / И. В. Кошель // Ринология. – 2016. – № 2. – С. 48–53.

17. Багрій М. М. Структурні зміни назальних поліпів, асоційованих з бронхіальною астмою / М. М. Багрій, И. В. Кошель, В. І. Попович // Ринология. – 2017. – № 1. – С. 10–16. *(Здобувачем проведено набір хворих, забір матеріалу, статистична обробка отриманих даних, формування висновків, підготовка статті до друку).*

18. Кошель И. В. Генотипові особливості пацієнтів із поліпозним риносинуситом / И. В. Кошель // Вісник наукових досліджень. – 2017. – № 2. – С. 50–54.

19. Кошель И. В. Епігенетична регуляція активності генів слизової оболонки носової порожнини в пацієнтів із поліпозним риносинуситом / И. В. Кошель // Архів клінічної медицини. – 2017. – № 1. – С. 14–18.

20. Кошель И. В. алгоритм СКТ-діагностики хронічного поліпозного риносинуситу, асоційованого з непереносимістю аспируну / И. В. Кошель, П. Ф. Дудий // Ринология. – 2017. – № 2. – С. 21–27. *(Здобувач проводила клінічні обстеження хворих, аналіз отриманих даних, статистичну обробку матеріалу, формулювання висновків, підготувала статтю до друку).*

Патенти та винаходи:

21. Патент МПК (2006) А6 ІВ 6/03 опуб. 15.12.2006 Бюл.№ 12 Спосіб

діагностики непереносимості аспірину у хворих з поліпозним риносинуйтом / В. І. Попович, В. М. Рижик, П. Ф. Дудій, М. М. Семотюк, Н. В. Чернюк, І. В. Кошель. – № 78328. *(Дисертантка є співавтором основної ідеї розробки способу, нею проведено патентний пошук).*

22. Патент МПК (2012.01) A61B 10/00 G01N 33/50 (2006.01) Спосіб діагностики аспіринової гіперчутливості у хворих на бронхіальну астму шляхом визначення функціонального стану метаболізму арахідонової кислоти / В. І. Попович, М. М. Островський, О. І. Варунків, І. В. Кошель. – № 100487. *(Дисертантка є співавтором основної ідеї розробки способу, нею проведено патентний пошук).*

23. Свідоцтво на відкриття від 12.10.2009 р. Закономерная связь между развитием хронического аспиринового полипозного риносинюита и нарушением метаболизма арахидоновой кислоты в организме человека / В. І. Попович, Л. Є. Ковальчук, Г. М. Ерстенюк, В. М. Рижик, І. В. Кошель. – №383. *(Дисертантка є співавтором основної ідеї відкриття, нею проведени клінічний та генетичний етапи дослідження).*

24. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір від 11.05.2010 р. Опис відкриття: «Закономерная связь между развитием хронического аспиринового полипозного риносинюита и нарушением метаболизма арахидоновой кислоты» / В. І. Попович, Л. Є. Ковальчук, Г. М. Ерстенюк, В. М. Рижик, І. В. Кошель. – № 33171. *(Дисертантка є співавтором основної ідеї відкриття, нею проведени клінічний та генетичний етапи дослідження).*

Тези:

25. Зміни показників суб'єктивної симптоматики та риноскопичної картини у хворих на хронічні риносинуйти в процесі ранньої післяопераційної реабілітації : матеріали щорічної традиційної весняної конференції Українського наукового медичного товариства оториноларингологів присвяченої 110-річчю з дня народження професора О.С. Коломійченка [«Стандарти діагностики та лікування в оториноларингології»], (Ялта, 12–13 травня 2008 р.) / В. І. Попович, О. І. Савчук, В. М. Ванченко, Н. М. Кудерська, І. В. Попович // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2008. – № 3-с'. – С. 98–99. *(Здобувачем проведено набір хворих, клінічні обстеження до та після операції, аналіз отриманих даних, формулювання висновків).*

26. «Аспіринова тріада» – метаболічна хвороба : матеріали щорічної традиційної осінньої конференції Українського наукового медичного товариства оториноларингологів [«Нові технології в оториноларингології. Сучасні методи фармакотерапії в оториноларингології»], (Черкаси, 13–14 жовтня 2008 р.) / В. І. Попович, О. Я. Гречаніна, І. В. Попович [та ін.] // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2008. – № 5-с'. – С. 121. *(Здобувачем проведено набір хворих, клінічні обстеження, збір матеріалу, формулювання висновків).*

27. Аспіринова тріада: нові погляди на етіопатогенез і діагностику : матеріали IV міжнародного конгресу [«Спадкові метаболічні захворювання»], (Харків, 29 листопада – 1 грудня 2010 р.) / В. І. Попович, П. Ф. Дудій,

І. В. Кошель [та ін.] // Ультразвукова перинатальна діагностика. – 2010. – № 30. – С. 153–154. *(Здобувачем проведено набір хворих, клінічні обстеження, збір матеріалу, формулювання висновків).*

28. Біохімічний фенотип хворих на «аспіринову тріаду»: матеріали І національного конгресу з рідкісних хвороб з міжнародною участю [«Рідкісні хвороби та вроджені вади розвитку як важлива медична та соціальна проблема ХХІ століття: діагностика, лікування, профілактика»], (Харків, 19–22 листопада 2013 р.) / І. В. Кошель, Г. М. Ерстенюк, В. І. Попович // Додаток до журналу «Клінічна генетика і перинатальна діагностика. – 2013. – № 1. – С. 19–22. *(Здобувачем проведено набір хворих, збір матеріалу, статистичні розрахунки, формулювання висновків).*

29. Аспіринова тріада. Рекомендації до дієтотерапії: матеріали щорічної традиційної весняної конференції Українського наукового медичного товариства оториноларингологів [«Фармакотерапія та хірургічні методи лікування в оториноларингології»], (Полтава, 19–20 травня 2014 р.) / І. В. Кошель, В. І. Попович, Т. І. Шатернікова [та ін.] // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2014. – № 3-с' – С. 93. *(Здобувачем проведено набір хворих, клінічні обстеження, розробка дієти, формулювання висновків).*

30. Експресія конститутивної циклооксигенази у пацієнтів з різним типом назального поліпозу: матеріали щорічної традиційної осінньої конференції Українського наукового медичного товариства лікарів-оториноларингологів [«Сучасні методи діагностики та лікування хронічних запальних та онкологічних захворювань верхніх дихальних шляхів та вуха»], (Київ, 22–23 вересня 2014 р.) / І. В. Кошель, М. М. Багрій, Д. Д. Заболотна // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2014. – № 5-с' – С. 80–81. *(Здобувачем проведено набір хворих, збір матеріалу, формулювання висновків).*

31. Рівень експресії конститутивної циклооксигенази в тканинах порожнини носа у пацієнтів з різним типом назального поліпозу: матеріали ХІІ з'їзду отоларингологів України (Львів, 18–20 травня 2015 р.) / І. В. Кошель, М. М. Багрій, Д. Д. Заболотна // 2015. – С. 78. *(Здобувачем проведено набір хворих, збір матеріалу, формулювання висновків).*

32. Визначення основних клінічних фенотипів поліпозного риносинуситу з метою призначення саліцилателімінуючої дієти: матеріали ХІІ з'їзду отоларингологів України (Львів, 18–20 травня 2015 р.) / І. В. Кошель, Л. Д. Мигович // 2015. – С. 79–80. *(Здобувачем проведено набір хворих, клінічні обстеження, аналіз отриманих даних, формулювання висновків).*

33. Застосування комбінованих препаратів в терапії риносинуситу, асоційованого з непереносимістю аспірину: матеріали ХІІ з'їзду оториноларингологів України (Львів, 18–20 травня 2015р.) / В. І. Попович, І. В. Кошель, Л. Д. Мигович // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2015. – № 3-с'. – С. 122–123. *(Здобувачем проведено набір хворих, клінічні обстеження, формулювання висновків).*

34. Біохімічний фенотип назального поліпозу, асоційованого з непереносимістю аспірину: матеріали щорічної традиційної осінньої

конференції Українського наукового медичного товариства лікарів-оториноларингологів [«Сучасні методи діагностики та лікування хронічних запальних захворювань верхніх дихальних шляхів та вуха»], (Дніпропетровськ, 12–13 жовтня 2015 р.) / І. В. Кошель, Г. М. Ерстенюк, Д. Д. Заболотна, Л. Д. Мигович // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2015. – № 5-с'. – С. 91–92. *(Здобувачем проведено набір хворих, клінічні обстеження, збір матеріалу; аналіз отриманих даних, формулювання висновків).*

35. Стан тромбоцитарного гемостазу у хворих на хронічний поліпозний риносинусит : матеріали щорічної традиційної весняної конференції Українського наукового медичного товариства лікарів-оториноларингологів [«Новітні технології в діагностиці та лікуванні запальних та алергічних захворювань ЛОР-органів»], (Одеса, 16–17 травня 2016 р.) / І. В. Кошель, Д. Д. Заболотна // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2016. – № 3-с'. – С. 51–52. *(Здобувачем проведено набір хворих, клінічні обстеження, збір матеріалу; аналіз та формулювання висновків).*

36. Спадкова схильність до хронічного поліпозного риносинуситу за даними клініко-генеалогічного аналізу : матеріали щорічної традиційної осінньої конференції Українського наукового медичного товариства лікарів-оториноларингологів [«Сучасні методи консервативного та хірургічного лікування в оториноларингології»], (Київ, 3–4 жовтня 2016 р.) / І. В. Кошель // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2016. – № 5-с'. – С. 71.

37. Особливості етіопатогенезу аспіринасоційованого назального поліпозу : матеріали конкурсу молодих вчених щорічної традиційної весняної конференції Українського наукового медичного товариства лікарів-оториноларингологів [«Фармакотерапія та хірургічні методи лікування захворювань ЛОР-органів у дорослих та дітей»], (Запоріжжя, 15–16 травня 2017 р.) / Кошель І. В. // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2017. – № 3-с'. – С. 126–127.

АНОТАЦІЯ

Кошель І.В. *Поліпозний риносинусит, асоційований з непереносимістю аспірину: механізми формування, діагностика та лікування. – На правах рукопису.*

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.19 – оториноларингологія. – ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України». – Київ, 2018.

Дисертацію присвячено актуальній проблемі – підвищенню ефективності лікування хворих на поліпозний риносинусит, асоційований з непереносимістю аспірину, шляхом вивчення механізмів формування захворювання і на цій основі покращення методів діагностики та комплексної терапії.

У дослідження було залучено 290 хворих (183 (63,10 %) чоловіки і 107 (36,90 %) жінок), розділених на три групи: I – поліпоз, асоційований з непереносимістю аспірину, 94 пацієнти; II – поліпоз, асоційований з порушенням аеродинаміки носового дихання, 123 пацієнти; III – асоційований

з гіпер-Ig-E-емією – 73 пацієнти.

Представлений принципово новий погляд на механізм формування поліпозного риносинуситу, асоційованого з непереносимістю аспірину, що полягає у первинному, не стимульованому аспірином, зниженні активності конститутивної циклооксигенази. Науково обґрунтовано провідну роль метаболітами «обхідних шляхів» обміну арахідонової кислоти, а з іншого – дефіцитом простаноїдів – очікуваних продуктів циклооксигеназного шляху метаболізму, які є фізіологічними антагоністами. Коморбідні захворювання (бронхіальна астма, тромбоцитопатія) мають синдромальний характер і об'єднані спільним механізмом формування в рамках синдрому первинної недостатності конститутивної циклооксигенази.

Науково обґрунтовані і розроблені методи уточнювальної діагностики та патогенетичного лікування хворих на поліпозний риносинусит, асоційований з непереносимістю аспірину.

Ключові слова: поліпозний риносинусит, асоційований з непереносимістю аспірину, циклооксигеназа, арахідонова кислота.

АННОТАЦІЯ

Кошель І. В. *Поліпозний риносинусит, асоційований з непереносимістю аспірина: механізми формування, діагностика і лікування. – На правах рукопису.*

Дисертація на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.19 – оториноларингология. – ГУ «Институт отоларингологии им. проф. О.С. Коломийченко НАМН Украины». – Киев, 2018.

Дисертація посвячена актуальній проблемі – підвищенню ефективності лікування больних с поліпозним риносинуситом, асоційованим с непереносимістю аспірина, путем изучення механізмів формування захворювання и на этой основе улучшения методов диагностики и комплексной терапии.

В исследовании включено 290 пациентов (183 (63,10 %) мужчин и 107 (36,90 %) женщин), разделенных на три группы: I – полипоз, ассоциированный с непереносимостью аспирина, 94 пациента; II – полипоз, ассоциированный с нарушением аэродинамики носового дыхания, 123 пациента; III – ассоциированный с гипер-Ig-E-емией – 73 пациента.

Представлен принципиально новый взгляд на механизм формирования полипозного риносинусита, ассоциированного с непереносимостью аспирина, заключающийся в первичном, не стимулированном аспирином, снижении активности конститутивной циклооксигеназы.

Исследование было разделено на несколько этапов. На первом, молекулярно-генетическом этапе, с использованием клинико-генеалогического исследования доказана роль наследственности у 89,36 % больных с полипозным риносинуситом, ассоциированным с непереносимостью аспирина, наследование происходит преимущественно

по доминантному типу. Иммуногистохимическое и цитогенетическое исследования подтвердили первичное, не стимулированное аспирином, снижение активности конститутивной циклооксигеназы.

На следующем биохимическом этапе с использованием капиллярной газожидкостной хроматографии, ИФА и спектрофотометрии биологических жидкостей определен «биохимический» фенотип полипозного риносинусита, ассоциированного с непереносимостью аспирина. Первичное снижение активности конститутивной циклооксигеназы приводит к активации «обходных путей» метаболизма арахидоновой кислоты с достоверным увеличением уровня метаболитов «обходных путей»: (докозагексаеновой кислоты до $1,2 \pm 0,42$ %, олеиновой кислоты до $25,27 \pm 0,82$ %, малонового диальдегида до $4,1 \pm 0,15$ нмоль/мл, ОМБ₃₇₀ до $4,93 \pm 0,16$ ммоль/г белка та ОМБ₄₃₀ до $6,81 \pm 0,94$ ммоль/г белка). Обнаруженные биохимические особенности свидетельствуют о провоспалительной направленности обмена липидов, что лежит в основе непрерывно-прогрессирующего метаболически детерминированного эозинофильного воспаления.

На третьем этапе для определения клинического фенотипа аспиринассоциированного полипозного риносинусита был использован синдромологический анализ, дополненный клинико-анамнестическими, лабораторными, эндоскопическими и радиологическими исследованиями. Наличие снижения активности конститутивной циклооксигеназы позволило прогнозировать, что патологические процессы будут развиваться в органах и тканях, ощущающих протективное влияние простаноидов – продуктов циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, в первую очередь в слизистой оболочке дыхательных путей, матке и тромбоцитах. Подтверждено сочетание аспиринассоциированного полипозного риносинусита с бронхиальной астмой (74,46 %), тотальным поражением полости носа и пазух (90 %), у женщин – гиперменореей (90 %). У всех пациентов отмечается достоверное удлинение времени капиллярного кровотечения и нарушение агрегации тромбоцитов при нормальном их содержании, что обеспечивает выраженную интраоперационную кровоточивость.

На основе исследования разработаны методы диагностики аспириновой гиперчувствительности с использованием провокационного компьютерно-томографического аспиринового теста и определения функционального состояния обмена арахидоновой кислоты. Доказана их высокая безопасность и информативность.

Дополнение стандартного лечения элиминационной диетотерапией и антилейкотриеновыми препаратами позволило достоверно повысить эффективность лечения по критериям субъективных симптомов и по критерию регрессии полипов. Предоперационный 10-дневный курс аминокaproновой кислоты нормализует показатели тромбоцитарного гемостаза и обеспечивает высокое качество (75–100 % визуализации) операционного поля. Методика послеоперационной реабилитации обеспечивает достоверно более быстрое в

сравнении с контролем улучшение показателей пиковой объемной скорости выдоха и транспортной функции мерцательного эпителия, что обеспечивает возможность раннего назначения противорецидивной терапии топическими кортикостероидами.

Ключевые слова: полипозный риносинусит, ассоциированный с непереносимостью аспирина, циклооксигеназа, арахидоновая кислота.

SUMMARY

Koshel I. V. *Aspirin-intolerant polypous rhinosinusitis: mechanisms of the development, diagnosis and treatment.* – Manuscript.

Dissertation for a scientific degree of the candidate of medical sciences, speciality 14.01.19 – otorhinolaryngology. – SI «O.S. Kolomyichenko Institute of Otolaryngology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine». – Kyiv, 2018.

The dissertation is devoted to the improvement of treatment efficiency in patients with aspirin-intolerant polypous rhinosinusitis by studying the mechanisms of disease development thereby improving the methods of diagnosis and combination therapy.

The study included 290 patients (183 (63,10 %) males and 107 (36,90 %) females) divided into three groups: Group I included 94 (32,41 %) patients with aspirin-intolerant polypous rhinosinusitis; Group II comprised 123 (42,41 %) patients with polyposis associated with the alterations in the nasal aerodynamics; Group III included 73 (25,17 %) patients with polyposis associated with hyper-IgE syndrome.

A fundamentally new view of the mechanisms of developing aspirin-intolerant polypous rhinosinusitis which consists in primary genetically predetermined reduction in constitutive cyclooxygenase expression being not induced by aspirin. The leading role of metabolically determined inflammation being determined by alternative pathway metabolites of arachidonic acid metabolism on the one hand and by a deficit in prostanoids, i.e. the expected products of the cyclooxygenase pathway acting as physiological antagonists on the other hand has been scientifically proven. Comorbid diseases (bronchial asthma, thrombocytopathy) have a syndromic character as well as a common etiopathogenetic mechanism in primary constitutive cyclooxygenase deficiency syndrome.

The methods of refining diagnosis and pathogenetic treatment of patients with aspirin-intolerant polypous rhinosinusitis have been developed and substantiated.

Keywords: aspirin-intolerant polypous rhinosinusitis, cyclooxygenase, arachidonic acid.

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ І УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ХРС	хронічний риносинусит
ПРС	поліпозний риносинусит
НП	назальні поліпи
ХРС з НП	хронічний риносинусит із назальним поліпозом
АСК	ацетилсаліцилова кислота
НПЗП	нестероїдні протизапальні препарати
ЦОГ	циклооксигеназа
АК	арахідонова кислота
5-ЛОГ	5-ліпоксигеназа
ЛТ	лейкотрієни
СА	середнє арифметичне
ст.відх.	стандартне відхилення
мед.	медіана
IgE	імуноглобулін Е
СКТ	спіральна комп'ютерна томографія
МЗ (МХ)	метаболичні захворювання (хвороби)
БА	бронхіальна астма
АТ	аспіринова тріада
ГКС	глюкокортикостероїди
АКК	амінокапронова кислота
МТС	мукоциліарна транспортна система
ПГ	простагландини
ПОШ	пікова об'ємна швидкість
СОПН	слизова оболонка порожнини носа
ФСГ	функціональний стан геному
ІХ	індекс хроматизації
СХ	статевий хроматин
ПЯ	патологічно змінені ядра
ЯІ	ядерцевий індекс
ТХО	трихлороцтова кислота
КВП	конденсат видихуваного повітря
АНД	аеродинаміка носового дихання
FESS	functional endoscopic sinus surgery

Підписано до друку 30.01.2018 р. Формат 60x84/16.

Папір офсетний. Умовн. друк. арк. 1,9. Тираж 100 пр. Зам. №4

Тираж здійснено у видавництві ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет».

Свідectво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавців, виготовників і розповсюджувачів видавничої продукції.

ДК № 2361 від 05.12.2005 р.

76018, м Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2