

ОСТАННІ ДОСЯГНЕННЯ У ВИВЧЕНІ ПАТОМЕХАНІЗМІВ РИНОСИНУСИТУ ТА БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ, АСОЦІЙОВАНИХ З НЕПЕРЕНОСИМІСТЮ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ (огляд літератури)

Заболотна Д.Д. <https://orcid.org/0000-0001-7807-8148>
Молдованов І.А. <https://orcid.org/0000-0002-9354-6701>

ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України», Київ, Україна

ivankriv2508199528@gmail.com

Актуальність. Патогенетичні механізми риносинуситу, що асоційований з прийомом нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), складні і досі остаточно не вивчені. Відомо, що вони пов'язані з генетичною схильністю та чинниками навколишнього середовища, які призводять до порушення регуляції метаболізму жирних кислот та ліпідів, трансметаболізму клітин та виникнення хронічного запалення у дихальних шляхах.

Ціль: аналіз останніх досягнень у вивченні аспіриноасоційованого респіраторного захворювання та узагальнення відомої інформації щодо патогенетичних механізмів хвороби.

Матеріали та методи. Було проведено аналіз публікацій з міжнародних електронних наукометричних баз даних PubMed, Scopus, Web of Science за ключовими словами за період 2013-2023 рр. Відібрано 46 джерел, з яких використано 24, що відповідали критеріям пошуку.

Результати. Було виявлено, що дослідники активно вивчають роль імунологічних факторів, зокрема IgG4 і IgE, в патогенезі захворювання. IgG4 був виявлений у тканині назального поліпа та пов'язаний з поганим післяопераційним результатом, що може вказувати на його важливу роль у хронічному синуситі. Крім того, цитокіни, такі як тимусний стромальний лімфопоетин, IL-4, IL-10, IL-5, IL-13 і IL-33, виявлені в еозинофільних поліпах носа у хворих з непереносимістю аспірину, що свідчить про їхню можливу роль у розвитку AERD.

Висновок. Причина тяжкого поліпозу носа при AERD остаточно не визначена. Подальші дослідження можуть сприяти розробці більш персоналізованих методів лікування. Модифікація харчування та розробка нових препаратів моноклональних антитіл призводить до зменшення симптоматики AERD та покращення якості життя пацієнтів.

Ключові слова: аспіринова тріада, аспірин асоційоване респіраторне захворювання, поліпозний риносинусит, хронічний риносинусит, IgG4, IL-5.

Актуальність. Патогенетичні механізми виникнення риносинуситу та бронхіальної астми, що асоційована з прийомом нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), складні і досі остаточно не вивчені [2]. Відомо, що вони включають генетичну схильність та чинники навколишнього середовища, які призводять до порушення регуляції метаболізму

жирних кислот та ліпідів, зміни клітинних взаємодій, трансметаболізму клітин та виникнення хронічного запалення у дихальних шляхах [2]. Дане захворювання відомо в міжнародній медичній літературі під багатьма назвами: «аспіринова тріада», «аспіриніндукована астма», «аспіринова гіперчутливість» та «тріада Семтера». На сьогодні найбільш доцільним та за-

гальноприйнятим у світовій спільноті є термін «аспирин асоційоване респіраторне захворювання» (Aspirin exacerbated respiratory disease (AERD)).

Ціль: аналіз останніх досягнень у вивченні аспіринасочіюваного респіраторного захворювання та узагальнення відомої інформації щодо патогенетичних механізмів хвороби.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено аналіз публікацій з міжнародних електронних наукометричних баз даних PubMed, Scopus, Web of Science за ключовими словами «хронічний поліпозний риносинусит, аспіринова тріада, респіраторне захворювання загострене аспірином, респіраторне захворювання, поліп носу, хронічний риносинусит» за період 2013-2023 рр. Пошук здійснювався двома незалежними авторами. Відібрано 46 джерел, з яких використано 24, що відповідали критеріям пошуку. Було проведено огляд та аналіз публікацій з імунології та алергології для дослідження міждисциплінарного підходу вивчення патогенетичних механізмів риносинуситу, що асоційований з прийомом нестероїдних протизапальних препаратів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Епідеміологія

Розповсюдженість AERD неможливо оцінити точно, оскільки захворюваність залежить від методів діагностики та індивідуальних особливостей пацієнта, включаючи стать, вік та інші фактори. Прийнято вважати, що цей синдром залишається недостатньо діагностованим [4]. Загальна частота випадків AERD серед дорослих пацієнтів, що хворі на бронхіальну астму, становить 7,2%, але зростає до 14,9% серед пацієнтів з важкою формою астми [15]. Відомо, що поширеність гіперчутливої реакції на нестероїдні протизапальні препарати становить до 30% у пацієнтів із хронічним риносинуситом та/або назальним поліпозом, хоча в нещодавньому метааналізі виявлено, що поширеність становить 9,7% та 8,7% серед

пацієнтів з назальними поліпами та хронічним риносинуситом, відповідно [15]. У дітей з астмою поширеність гіперчутливості нестероїдних протизапальних препаратів нижча, ніж у дорослих, приблизно на 1-3%, якщо визначати лише за анамнезом [8]. Т. Laidlaw (2018) вважає, що стать також є значимим фактором: захворювання вражає більше жінок, ніж чоловіків у більшості популяцій у співвідношенні 3:2 [11]. Під час проведення анкетування серед амбулаторних пацієнтів клініки Державної установи «Інститут отоларингології імені О.С. Коломійченка НАМН України», що хворіють на хронічний поліпозний риносинусит з AERD, було виявлено співвідношення практично 1:1 (52% чоловіків і 48% жінок відповідно).

AERD найчастіше дебютує у дорослому віці та проявляється астмою, еозинофільним хронічним поліпозним риносинуситом (CRSwNP) як наслідок вживання аспірину та інших нестероїдних протизапальних препаратів [1]. Досі невідомо, чому AERD здебільш дебютує саме у дорослому віці. Це може бути пов'язано з генетичною схильністю, вірусними агентами, гормональними або імунологічним змінами, змінами в раціоні харчування, може бути наслідком шкідливих звичок, що притаманні більш дорослим пацієнтам (паління, вживання алкоголю та інші) [1]. Респіраторні симптоми зазвичай важко піддаються лікуванню, багато пацієнтів страждають від частих загострень і потребують терапії системними та місцевими кортикостероїдами. Незважаючи на консервативне лікування, хворі потребують неодноразових ендоскопічних операцій на приносових пазухах [1].

Гострі запальні симптоми, що виникають протягом 30-180 хвилин після прийому інгібіторів циклооксигенази-1, являють собою неімуноглобулінову (Ig) E - опосередковану реакцію гіперчутливості, яка викликає вивільнення безлічі медіаторів опасистих клітин, таких як триптаза, LT цистеїн та простагландин D2 [1, 3]. Типові симптоми реакції можуть включати: закладеність носу, ринорею, чхання, кашель, свистяче дихання і задишку, порушення гемостазу, іноді визначається сверблячий висип та шлунково-кишкові прояви.

Різноманітність симптомів та ступінь їх важкості можна визначати шляхом анкетування пацієнтів за допомогою опитувальника SNOT-22. Авторами даної статі було проведено анкетування 74 пацієнтів клініки Державної установи «Інститут отоларингології імені О.С. Коломійченка НАМН України», що хворі на хронічні риносинусити з назальними поліпами (CRSwNP) та CRSwNP і AERD (53 особи з CRSwNP та 21 – з CRSwNP і AERD). Були отримані такі дані: середній показник для вказаних груп становив 36,4 та 48,6 балів за шкалою SNOT-22 ($p=0,0005$). Дані показники наочно демонстрували, що синопозальні симптоми хворих на поліпозний риносинусит з аспіриновою тріадою збільшені на 25% і значно погіршують якість життя. Ці результати довели, що синопозальна симптоматика та якість життя значно гірша у хворих на CRSwNP з AERD ніж у хворих на CRSwNP.

Метаболізм арахідонової кислоти

Арахідонова кислота (АК) є поліненасиченою жирною кислотою, що утворюється в результаті гідролізу фосфоліпідів на внутрішній поверхні клітинної мембрани фосфоліпазою PLA2 [26]. АК регулює передачу сигналів фосфоліпази і протейнінази як вторинний месенджер і діє як ключовий запальний медіатор, будучи попередником ейкозаноїдів. Ейкозаноїди, які включають простагландини (PG), про-

стацикліни, тромбосани (TX) і лейкотрієни (LT), являють собою гормоноподібні сполуки, що передають сигнали через G-пов'язані рецептори і беруть участь у різних біологічних процесах, таких як запалення, агрегація тромбоцитів, і скорочення гладкої мускулатури [26]. Лейкотрієни синтезуються ліпооксигеназним (ЛОГ)-залежним шляхом, у той час як PG, простацикліни та TX утворюються циклооксигеназним (ЦОГ)-залежним шляхом (рис. 1).

АК також може метаболізуватися ферментом цитохромом P450, що призводить до утворення гідроксиейкозатетраєнових кислот (HETE) та епоксиейкозатрієнових кислот (EET), важливих для біології серцево-судинної системи [26]. Метаболізм АК являє собою складний механізм, в результаті якого утворюються різні ліпідні медіатори, які можуть бути протизапальними або прозапальними, в залежності від рецепторів-мішеней.

Метаболізм арахідонової кислоти у пацієнтів з AERD

При AERD метаболізм АК постійно незбалансований, а ЦОГ- та ЛОГ-шляхи порушені. Спостерігається надвиробництво цистеїніллейкотрієнових рецепторів (CysLT), збільшення експресії рецепторів CysLT і ферменту LTC₄-синтази у слизовій оболонці дихальних шляхів, зниження рівней ліпоксину, простагландину PGE₂ та збільшення PGD₂ [14].

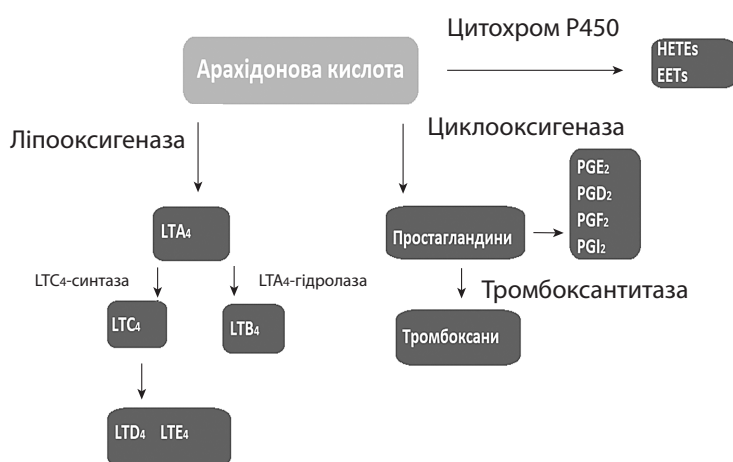


Рис. 1. Основні шляхи метаболізму арахідонової кислоти (ліпооксигеназний, циклооксигеназний, та завдяки цитохрому P450); ліпооксигеназним шляхом АК метаболізується до лейкотрієнів, циклооксигеназним – до простагландинів, завдяки цитохрому P450 – до гідроксиейкозатетраєнової кислоти)

5-ліпоксигеназа (5-LO) привернула велику увагу через дослідження, що тривало протягом 30 років [11]. Стало відомо, що пацієнти з AERD мають підвищені рівні кінцевого продукту CysLT – 5-LO, що відзначається високими рівнями стабільного кінцевого метаболіту LTE₄ у сечі та рідинах з порожнини носу. Інгібування ферменту ЦОГ-1 за допомогою нестероїдних протизапальних засобів ще більше підвищує рівні метаболітів. Антагоністи LT, такі як монтелукаст, пригнічують дію CysLT, блокуючи рецептори CysLT 1_r, і, як було показано, покращують перебіг астми та риносинуситу у пацієнтів з AERD [22].

Значення 15-ліпоксигенази

Іншим ферментом, який метаболізує АК, є 15-ліпоксигеназа (15-LO), що кодується арахідонат-15-ліпоксигеназою (ALOX-15) та експресована в епітеліальних клітинах дихальних шляхів, еозинофілах та опасистих клітинах. Вона перетворює АК на 15-НЕТЕ, ліпоксини та еоксини. 15-НЕТЕ може діяти як незалежний протизапальний медіатор, або може бути перетворена на ліпоксини за допомогою 5-LO або в 15-оксо-ейкозатетраєон (15-оксо-ЕТЕ) за допомогою гідроксипростагландиндегідрогенази (HPGD) [18]. Однак в епітеліальних клітинах відсутня HPGD, натомість фермент виявляється в опасистих клітинах в безпосередній близькості від епітеліальних клітин. Клітини працюють трансметаболічно, передаючи 15-НЕТЕ від епітеліальної клітини до опасистої клітини, яка, у свою чергу, виробляє 15-оксо-ЕТЕ [20]. Роль 15-оксо-ЕТЕ у прогресуванні AERD невідома, але цей метаболіт може сприяти порушенню регуляції метаболізму АК.

Підвищені рівні 15-НЕТЕ були пов'язані з легеневою еозинофілією у астматиків [7]. Еоксини є прозапальними метаболітами, здатними викликати затяжні напади астми та алергічні реакції. Вони продукуються еозинофілами та опасистими клітинами у тканині поліпів з порожнини носу. Було виявлено, що активність 15-LO підвищена в еозинофілах, виділених від астматиків з тяжким перебігом захворювання або з AERD, а рівні еоксинів були особливо підвищені у астматиків з AERD

[7]. ALOX-15 також активується в епітелії при інших запальних захворюваннях слизової оболонки, таких як еозинофільний езофагіт [17]. Експерименти з мікрочіпами в периферичних моноцитах людини показали, що експресія 15-LO сильно індукується інтерлейкінами (IL)-4 та IL-13, а полімеразна ланцюгова реакція в реальному часі показала, що IL-4 індукує більш ніж 100-кратну активацію 15-LO.

Нещодавно повногеномне асоціативне дослідження (GWAS) пацієнтів з CRSwNP у кількох когортах виявило міссенс-мутацію ALOX-15, що викликає зміну кодону і призводить до зменшення ферментативної активності 15-LO, із зниженням ризику CRSwNP [10]. Це було перше, і, поки що єдине дослідження, яке виявило генетичний зв'язок ферментативної активності 15-LO з поліпами носа. Результати, отримані в експерименті на лабораторних мишах, підтверджують це відкриття, оскільки у піддослідних тварин з дефіцитом 15-LO було відмічено зменшення проявів запалення та відновлення дихальних шляхів [6].

Крім того, аналіз секвенування одноклітинної РНК тканини назального поліпа виявив порушення регуляції метаболізму арахідонової кислоти на шляху 15-LO у пацієнтів з AERD [21]. Тканину поліпу, виділену у пацієнтів з CRSwNP, порівнювали з поліпозно зміненою слизовою пацієнтів з AERD. Експресія ALOX-15 була значно підвищена у пацієнтів з AERD, особливо в апікальних епітеліальних клітинах. У пацієнтів з CRSwNP та астмою спостерігалось більш посиленна експресія ALOX-15 в тканинах, порівняно з пацієнтами з CRSwNP, які не страждають на астму. Дана кореляція не спостерігалася у пацієнтів із хронічним риносинуситом без поліпів. Пацієнти з вищим рівнем експресії ALOX-15 мали більш тяжку форму CRSwNP, це супроводжувалось великою кількістю операцій на додаткових пазухах носу та більш вираженою КТ-картиною додаткових пазух. Рівень експресії мРНК ALOX-15 був значно вищий в еозинофільних поліпах і дозволяв розрізняти еозинофільні та нееозинофільні назальні поліпи [6]. Експресія 15-LO спостерігалася як в епітеліальних клітинах, так

і в еозинофілах тканини назального поліпа, що виявлено за допомогою імуногістохімічного дослідження [6]. Дупілумаб, біологічний препарат для лікування астми, атопічного дерматиту та CRSwNP, пригнічує передачу сигналів IL-4 та IL-13, від яких залежить експресія ALOX-15. Було досліджено, що дупілумаб має значний терапевтичний ефективний у пацієнтів з AERD [12].

Роль IgG4 і IgE в патогенезі AERD

Активовані В-клітини та клітини, що секретиують антитіла, присутні у поліпах носа та локально продукують їх. Пацієнти з хронічним поліпозним риносинуситом мають підвищений рівень IgA, IgG та IgE у тканині поліпів носу [5]. Потенційні механізми, за допомогою яких місцеві імуноглобуліни слизової порожнини носу можуть сприяти тяжкості перебігу поліпозного риносинуситу, включають індукування IgE, ланцюгову активацію опасистих клітин поліпа, посилення дії IgA, та IgG-спрямовану локальну активацію комплементу [25]. IgE-антитіла до стафілококових ентеротоксинів та бактерій, що висіваються з порожнини носу, такі як *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* та *Haemophilus influenzae*, пов'язували з патогенезом хронічного поліпозного риносинуситу. Була запропонована роль аутоантитіл у патогенезі поліпів носа, але жоден антиген не був пов'язаний з рецидивуючим поліпозним риносинуситом, або з AERD риносинуситом [23].

Результати дослідження А. Szczeklik та М Schmitz-Schumann показали, що пацієнти з AERD мають підвищений рівень IgG4 у сироватці крові та незначно знижений рівень IgG1 порівняно із контрольною групою, незалежно від впливу кортикостероїдів або рівнів IgE [2]. Нещодавно IgG4 був ідентифікований у тканині назального поліпа в пацієнтів з CRS та AERD, та корелював з поганим післяопераційним перебігом [9]. Це передбачає можливу роль IgG4 у хронічному перебігу синуситу за рахунок ще не ідентифікованих механізмів.

Тканина назального поліпа містить безліч цитокінів, які можуть стимулювати В-клітинну прозапальну реакцію. Цитокіни 2-го типу, включаючи IL-4, IL-5, IL-13, тимусний стромальний лімфопоетин (TSLP) та IL-33, а також

IL-10, в великих кількостях присутні в еозинофільних поліпах носа [24]. У дослідженні запальних ендотипів при хронічному риносинуситі група з найвищими рівнями IL-5 також продемонструвала найвищу концентрацію IgE та поширеність астми, відбиваючи важкий ендотип CRSwNP [2]. Інші дослідження CRSwNP показали підвищений рівень розчинного IL-5 Ra у тканині назального поліпа [2].

Ordovas-Montanes J, та ін. використали масове паралельне секвенування одноклітинної РНК (scRNA-seq) та проточну цитометрію для ідентифікації популяції клітин, що експресують антитіла [13]. Для дослідження було використано поліпозно змінену слизову, яку отримано інтраопераційно від хворих на поліпозний риносинусит та AERD. Клітини, що експресують антитіла, експресують IL-5Ra і функціональну альфа-субодиницю рецептора IL-5 (IL-5 Ra), поряд з IGHG4 і IGHE, що кодують ланцюжки IgG4 та IgE відповідно. Концентрації як IgE, так і IgG4 вибірково підвищені в тканині поліпу у суб'єктів з AERD. Дослідники виявили, що підвищення рівню IgE пов'язане зі швидким рецидивом поліпів, а IgG4 пов'язані з персистенцією захворювання. Крім того, вони припускають, що в той час як IgE може бути патогенним і частково обумовлений впливом локального Т-клітинного IL-5 на клітини, що експресують антитіла в тканині назального поліпа, підвищення IgG4 може бути компенсаторним механізмом, що відображає хронічний вплив антигену і вплив IL-10 з мієлоїдних клітин [13].

Отримані дані свідчать про те, що на додаток до своєї встановленої ролі в контролі тканинної еозинофілії, IL-5 може також впливати на стан активації клітин, що експресують антитіла, на вироблення ними антитіл, і може піддаватися модифікації IL-5-нейтралізуючим біологічним препаратом, що може бути використано для терапії AERD.

Порушення регуляції ліпідів при AERD

Високий рівень виробництва ейкозаноїдів і клінічно доведена ефективність лейкотрієн-модифікуючої фармакотерапії для пацієнтів із загостренням AERD свідчить про те, що втручання, спрямовані на дисрегуляцію ара-

хідонової кислоти, також можуть покращити контроль захворювання [16]. Оскільки метаболізм жирних кислот при AERD порушений, було досліджено дієтичні модифікації, які могли б стабілізувати стан та зменшити респіраторні симптоми [16]. Споживання АК та її попередника, лінолевої кислоти з їжею корелює з кількістю АК у запальних клітинах, у той час як додавання жирних кислот, багатих на омега-3, знижує вироблення організмом запальних лейкотрієнів. Двотижнева дієта з високим вмістом омега-3 та низьким вмістом омега-6 жирних кислот значно знизил кінцеві метаболіти LTE4 та PGD2 у сечі, а також клінічні кінцеві точки контролю симптомів верхніх дихальних шляхів (оцінка SNOT-22) та контроль над астмою (оцінка ACQ) [16].

Дієта з низьким вмістом саліцилатів була оцінена в дослідженні за участю 30 пацієнтів, які показали переваги як для суб'єктивних, так і для об'єктивних клінічних кінцевих точок [19]. Однак вплив неацетильованих саліцилатів на кінцеві метаболіти AERD не досліджувався, і механізм, за допомогою якого дієтичні саліцилати можуть впливати на респіраторні симптоми, не є до кінця зрозумілим. Дослідження в цьому напрямку є важливим підґрунтям для значного покращення якості життя пацієнтів з непереносимістю аспірину не медикаментозним шляхом.

ВИСНОВКИ

Причина тяжкого поліпозу носа при AERD остаточно не визначена. Наразі невідомо, як на перебіг CRSwNP з AERD впливає супутня патологія та перенесений COVID-19. Невідомо, чи мають вплив на перебіг захворювання наявність шкідливих звичок, таких як паління та вживання алкоголю. На сьогодні відсутні вичерпні дослідження, що могли б повністю підтвердити чи спростувати вплив мікроорганізмів на перебіг та загострення хронічного поліпозного риносинуситу з непереносимістю НПЗП. Чим більше ми дізнаємося про патогенетичні механізми захворювання, тим більше ми можемо персоналізувати лікування. Синональна симптоматика та якість життя знач-

но гірша у хворих на CRSwNP з AERD, ніж у хворих на CRSwNP. У майбутньому методи системної біології можуть дати нам більше інформації про зміни на клітинному рівні при цьому захворюванні. Модифікація харчування та розробка нових препаратів моноклональних антитіл призводить до зменшення симптоматики AERD та покращення якості життя пацієнтів.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання досліджень та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Buchheit KM, Cahill KN, Katz HR, Murphy KC, Feng C, Lee-Sarwar K, Lai J, Bhattacharyya N, Israel E, Boyce JA, Laidlaw TM. Thymic stromal lymphopoietin controls prostaglandin D2 generation in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137:1566-1576.e5. DOI:10.1016/j.jaci.2015.10.020.
2. Buchheit KM, Dwyer DF, Ordovas-Montanes J, Katz HR, Lewis E, Vukovic M, Lai J, Bankova LG, Bhattacharyya N, Shalek AK, Barrett NA, Boyce JA, Laidlaw TM. IL-5Ra marks nasal polyp IgG4- and IgE-expressing cells in aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 145:1574-1584. DOI:10.1016/j.jaci.2020.02.035.
3. Cahill KN, Benske JC, Boyce JA, Laidlaw TM. Prostaglandin D2: a dominant mediator of aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135:245-252.e2. DOI:10.1016/j.jaci.2014.07.031.
4. Cahill KN, Johns CB, Cui J, Wickner P, Bates DV, Laidlaw TM. Automated identification of an aspirin-exacerbated respiratory disease cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139:819-825.e6. DOI:10.1016/j.jaci.2016.07.035.
5. Hulse KE, Norton JE, Suh L, Zhong Q, Mahdavinia M, Simon P, Kern RC, Conley DB, Chandra RK, Tan BK, Peters AT, Grammer LC, Harris KE, Carter RG, Kato A, Schleimer RP. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is characterized by B-cell inflammation and EBV-induced protein 2 expression. *J Allergy Clin*

- Immunol. 2013; 131:1075-1083.e8. DOI:10.1016/j.jaci.2013.01.043.
6. Imoto Y, Takabayashi T, Sakashita M, Kato Y, Yoshida K, Kidoguchi M, Koyama K, Adachi N, Kimura Y, Ogi K, Ito Y, Kanno M, Okamoto M, Narita N, Fujieda S. Enhanced 15-Lipoxygenase 1 Production is Related to Periostin Expression and Eosinophil Recruitment in Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. *Biomolecules*. 2020; 10:1568. DOI:10.3390/biom10111568.
 7. James A, Daham K, Backman L, Brunnström A, Tingvall T, Kumlin M, Edenius C, Dahlén SE, Dahlén B, Claesson HE. The influence of aspirin on release of eoxin C4, leukotriene C4 and 15-HETE, in eosinophilic granulocytes isolated from patients with asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013; 162:135-142. DOI:10.1159/000351422.
 8. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ*. 2004; 328:434. DOI:10.1136/bmj.328.7437.434.
 9. Koyama T, Kariya S, Sato Y, Gion Y, Higaki T, Haruna T, Fujiwara T, Minoura A, Takao S, Orita Y, Kanai K, Taniguchi M, Nishizaki K, Okano M. Significance of IgG4-positive cells in severe eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Allergol Int*. 2019; 68:216-224. DOI:10.1016/j.alit.2018.09.002.
 10. Kristjansson RP, Benonisdottir S, Davidsson OB, Oddsson A, Tragante V, Sigurdsson JK, Stefansdottir L, Jonsson S, Jensson BO, Arthur JG, Arnadottir GA, Sulem G, Halldorsson BV, Gunnarsson B, Halldorsson GH, Stefansson OA, Oskarsson GR, Deaton AM, Olafsson I, Eyjolfsson GI, et al. A loss-of-function variant in ALOX15 protects against nasal polyps and chronic rhinosinusitis. *Nat Genet*. 2019; 51:267-276. DOI:10.1038/s41588-018-0314-6.
 11. Laidlaw TM. Pathogenesis of NSAID-induced reactions in aspirin-exacerbated respiratory disease. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2018; 4:162-168. DOI:10.1016/j.wjorl.2018.08.001.
 12. Laidlaw TM, Mullol J, Fan C, Zhang D, Amin N, Khan A, Chao J, Mannent LP. Dupilumab improves nasal polyp burden and asthma control in patients with CRSwNP and AERD. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7:2462-2465.e1. DOI:10.1016/j.jaip.2019.03.044.
 13. Ordovas-Montanes J, Dwyer DF, Nyquist SK, Buchheit KM, Vukovic M, Deb C, Wadsworth MH 2nd, Hughes TK, Kazer SW, Yoshimoto E, Cahill KN, Bhattacharyya N, Katz HR, Berger B, Laidlaw TM, Boyce JA, Barrett NA, Shalek AK. Allergic inflammatory memory in human respiratory epithelial progenitor cells. *Nature*. 2018;560(7720):649-654. DOI:10.1038/s41586-018-0449-8.
 14. Parker AR, Ayars AG, Altman MC, Henderson WR Jr. Lipid Mediators in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016; 36:749-763. DOI:10.1016/j.iac.2016.06.009.
 15. Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: a meta-analysis of the literature. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135:676-681.e1. DOI:10.1016/j.jaci.2014.06.036.
 16. Schneider TR, Johns CB, Palumbo ML, Murphy KC, Cahill KN, Laidlaw TM. Dietary fatty acid modification for the treatment of aspirin-exacerbated respiratory disease: a prospective pilot trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6:825-831.e2. DOI:10.1016/j.jaip.2017.10.011.
 17. Sherrill JD, Kiran KC, Blanchard C, Stucke EM, Kemme KK, Collins MH, Abonia JP, Putnam PE, Mukkada VA, Kaul A, Kocoshis SA, Kushner JP, Plassard AJ, Karns RA, Dexheimer PJ, Aronow BJ, Rothenberg ME. Analysis and expansion of the eosinophilic esophagitis transcriptome by RNA sequencing. *Genes Immun*. 2014; 15:361-369. DOI:10.1038/gene.2014.27.
 18. Singh NK, Rao GN. Emerging role of 12/15-Lipoxygenase (ALOX15) in human pathologies. *Prog Lipid Res*. 2019; 73:28-45. DOI:10.1016/j.plipres.2018.11.001.
 19. Sommer DD, Rotenberg BW, Sowerby LJ, Lee JM, Janjua A, Witterick IJ, Monteiro E, Gupta MK, Au M, Nayan S. A novel treatment adjunct for aspirin-exacerbated respiratory disease: the low-salicylate diet: a multicenter randomized control crossover trial. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016; 6:385-391. DOI:10.1002/alr.21678.
 20. Stevens WW, Staudacher AG, Hulse KE, Carter RG, Winter DR, Abdala-Valencia H, Kato A, Suh L, Norton JE, Huang JH, Peters AT, Grammer LC, Price CP E, Conley DB, Shintani-Smith S, Tan BK, Welch KC, Kern RC, Schleimer RP. Activation of the 15-lipoxygenase pathway in aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2021; 147:600-612. DOI:10.1016/j.jaci.2020.04.031.
 21. Stevens WW, Staudacher AG, Hulse KE, Carter RG, Winter DR, Abdala-Valencia H, Kato A, Suh L, Norton JE, Huang JH, Peters AT, Grammer LC, Price CP E, Conley DB, Shintani-Smith S, Tan BK, Welch KC, Kern RC, Schleimer RP. Activation of the 15-lipoxygenase pathway in aspirin-

- exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(2):600–612. DOI:10.1016/j.jaci.2020.04.031.
22. Stevenson DD, Simon RA, Mathison DA, Christiansen SC. Montelukast is only partially effective in inhibiting aspirin responses in aspirin-sensitive asthmatics. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000; 85:477-482. DOI:10.1016/S1081-1206(10)62575-6.
 23. Takeda K, Sakakibara S, Yamashita K, Motooka D, Nakamura S, El Hussien MA, Katayama J, Maeda Y, Nakata M, Hamada S, Standley DM, Hayama M, Shikina T, Inohara H, Kikutani H. Allergic conversion of protective mucosal immunity against nasal bacteria in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143:1163-1175.e15. DOI:10.1016/j.jaci.2018.07.006.
 24. Tomassen P, Vandeplass G, Van Zele T, Cardell LO, Arebro J, Olze H, Förster-Ruhrmann U, Kowalski ML, Olszewska-Zięber A, Holtappels G, De Ruyck N, Wang X, Van Drunen C, Mullol J, Hellings P, Hox V, Toskala E, Scadding G, Lund V, Zhang L, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137:1449-1456.e4. DOI:10.1016/j.jaci.2015.12.1324.
 25. Van Roey GA, Vanison CC, Wu J, Huang JH, Suh L, Carter RG, Norton JE, Shintani-Smith S, Conley DB, Welch K, Peters AT, Grammer LC, Harris KE, Hulse KE, Kato A, Stevens WW, Kern RC, Schleimer RP, Tan BK. Classical complement pathway activation in the nasal tissue of patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140:89-100.e2. DOI:10.1016/j.jaci.2016.11.015.
 26. Wang B, Wu L, Chen J, Dong L, Chen C, Wen Z, Hu J, Fleming I, Wang DW. Metabolism pathways of arachidonic acids: mechanisms and potential therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther.* 2021; 6:94. DOI:10.1038/s41392-020-00443-w.

RECENT ACHIEVEMENTS IN THE STUDY OF PATHOMECHANISMS OF RHYNOSINUSITIS ASSOCIATED WITH NON-STEROID ANTI-INFLAMMATORS INTOLERANCE (literature review)

Zabolotna D.D., Moldovanov I.A.

Kolomiychenko Institute of Otolaryngology, Kyiv, Ukraine

Background. The pathomechanism of rhinosinusitis associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs is complex and still not fully understood. They are now known to be associated with genetic predisposition and environmental triggers that lead to dysregulation of fatty acid and lipid metabolism, cell transmetabolism, and chronic inflammation in the airways.

Aim: analysis of recent advances in the study of aspirin-associated respiratory disease (AERD), summarization of already known information about the pathomechanisms of the disease.

Materials and methods. The analysis of literary sources included publications in the international electronic scientometric databases PubMed, Scopus, Web of Science by keywords for the period 2013–2023. 46 sources were selected for analysis, of which 24 were used that met the search criteria.

Results. The results showed that researchers are actively studying the role of immunological factors, particularly IgG4 and IgE in the pathogenesis of the disease. IgG4 was detected in nasal polyp tissue and associated with poor postoperative outcome, which may indicate its important role in chronic sinusitis. In addition, cytokines such as thymic stromal lymphopoietin, IL-4, IL-10, IL-5, IL-13, and IL-33 have been detected in eosinophilic nasal polyps in patients with aspirin intolerance, suggesting their possible role in the development AERD.

Conclusion. The cause of severe nasal polyposis in AERD has not been definitively determined. Further research may lead to the development of more personalized treatments. Dietary modification and development of new monoclonal antibody drugs lead to reduction of AERD symptoms and improvement of patients' quality of life.

Key words: Aspirin triad, aspirin-exacerbated respiratory disease, polyposis rhinosinusitis, chronic rhinosinusitis, IgG4, IL-5.