



УДК 616.233-07.271-097.1/.3-053.2

ЮЛИШ Е.И., ЧЕРНЫШЕВА О.Е., ТЮРИНА А.С., КОЛЕСНИКОВА В.С.
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

РОЛЬ ЛЕЙКОТРИЕНОВ В РАЗВИТИИ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА

Резюме. В статье описаны механизмы действия лейкотриенов при бронхообструктивном синдроме, в том числе и бронхиальной астме у детей.

Ключевые слова: бронхообструктивный синдром, лейкотриены, дети.

Двадцать первое столетие ознаменовалось значительным подъемом заболеваемости бронхиальной астмой, занимающей первое место среди хронических болезней органов дыхания: до 10 % населения страдает данной патологией. На распространенность и тяжесть течения бронхиальной астмы влияют многочисленные факторы: наследственность, микроокружение, климат, уровень развития общества, материальная обеспеченность, социальная и расовая принадлежность [1, 10, 11]. Несмотря на то, что бронхиальная астма рассматривается сегодня как заболевание, поддающееся лечению и эффективной профилактике обострений, полный контроль над ее течением не достигнут. Приступы бронхиальной астмы, протекающие с частыми обострениями, потерей трудоспособности, значительно влияют на качество жизни ребенка, вызывая ограничение физических нагрузок, частые приступы затрудненного дыхания в ночные часы, обращения за неотложной помощью, длительные госпитализации [2, 15]. Одной из причин данной ситуации является гиподиагностика заболевания и, как следствие, позднее установление диагноза.

Современная концепция рассматривает бронхиальную астму как хронический воспалительный процесс в бронхиальном дереве, характер которого регулируется различными клеточными элементами: эозинофилами, тучными клетками, Т-лимфоцитами, макрофагами и каскадом медиаторов [3]. Хроническое воспаление респираторного тракта рассматривается как центральный фактор патогенеза и клинических симптомов бронхиальной астмы, приводящий к обструкции и гиперреактивности дыхательных путей, являющихся главными отличительными признаками заболевания и характеризующихся наличием

дисплазии и десквамации эпителия, увеличением числа бокаловидных желез, миграцией воспалительных клеток и продукцией различных медиаторов воспаления [4]. Воспалительный процесс затрагивает все структурные элементы стенки бронхиального дерева: эпителиальный слой, базальную мембрану, бронхассоциированные лимфатические узлы, сосуды, гладкие мышцы бронхов. Патогенетические механизмы при атопической форме бронхиальной астмы опосредуются через дегрануляцию тучных клеток, эозинофилов, базофилов, вследствие IgE-опосредованной аллергической реакции «антиген — антитело». Повышение уровня общего IgE и наличие IgE-антител к экзогенным аллергенам в сыворотке крови являются основными маркерами сенсибилизации. Тучные клетки и базофилы занимают центральное место в развитии аллергической реакции — они имеют большое количество гранул, содержащих гистамин, а также на их мембране находятся высокоаффинные рецепторы к IgE. Большая часть общего IgE фиксирована на высокоаффинном рецепторе мембраны тучных клеток и базофилов. При распознавании поступившего аллергена антителами, фиксированными на тучных клетках, происходит агрегация IgE и реагирование высокоаффинных рецепторов, что запускает каскад активации тучных клеток и базофилов и секрецию активных медиаторов аллергии [1, 10, 11]. В процессе активации тучных клеток и базофилов секреторируются различные биологически активные вещества: пре-

© Юлиш Е.И., Чернышева О.Е., Тюрина А.С., Колесникова В.С., 2013

© «Здоровье ребенка», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

формированные (депонированные в гранулах) и синтезируемые *de novo*. Так, гистамин повышает сосудистую проницаемость и сокращение гладкой мускулатуры бронхов, усиливает продукцию слизи. Роль нейтральных протеаз (триптаза, хитотриптаза, карбоксипротеаза), также участвующих в аллергическом воспалительном процессе, не ясна.

Из других активных веществ, синтезируемых *de novo*, известны липидные: лейкотриены С4, D4, E4, так же, как и гистамин, повышающие сосудистую проницаемость, сокращающие гладкую мускулатуру бронхов и усиливающие продукцию слизи; лейкотриен В4, вызывающий хемотаксис нейтрофилов; простагландины D2 и F2, сокращающие гладкую мускулатуру бронхов; тромбоксан А2, вызывающий вазоконстрикцию, сокращающий гладкую мускулатуру бронхов и способствующий агрегации тромбоцитов; фактор активации тромбоцитов, повышающий сосудистую проницаемость, сокращающий гладкую мускулатуру бронхов, вызывающий хемотаксис и активацию эозинофилов и нейтрофилов; цитокины: интерлейкин-4, стимулирующий гуморальный и угнетающий клеточный иммунный ответ, способствующий переключению В-клеток на синтез IgE, активирующий фибробласты, интерлейкин-5, способствующий активации эозинофилов; фактор некроза опухоли α , стимулирующий экспрессию молекулы адгезии эндотелиальными клетками.

Эозинофилы также играют немаловажную роль в развитии хронического воспаления в респираторном тракте при бронхиальной астме. При обострении заболевания наблюдается активация эозинофилов и синтез высокотоксичных медиаторов воспаления, таких как основной протеин и эозинофильный катионный протеин. Наличие последнего в биологических средах организма является достоверным маркером аллергического воспаления.

Факторами, которые играют немаловажную роль в развитии хронического воспаления в респираторном тракте, секретировавшие провоспалительные цитокины и хемокины, являются и эпителиальные клетки в активированном виде [1, 10, 11].

В настоящее время реальный интерес представляет изучение и исследование воспалительного неаллергического механизма формирования бронхиальной астмы и рекуррентных форм острого обструктивного бронхита у детей, т.е. развития неиммунного, не IgE-опосредованного воспалительного процесса, в частности роли лейкотриенов в генезе бронхообструктивного процесса. Лейкотриены являются сильными спазмогенами гладких мышц дыхательных путей и кишечника.

Известно, что лейкотриены продуцируются различными воспалительными клетками, участвующими в патогенезе бронхиальной астмы,

включая эозинофилы, тучные клетки, макрофаги, моноциты [5]. Лейкотриены А4, В4, С4, D4, E4 синтезируются по липоксигеназному пути из мембраносвязанной арахидоновой кислоты во время клеточной активации с участием фермента 5-липоксигеназы. Арахидоновая кислота синтезируется из полиненасыщенных жирных кислот под влиянием фермента фосфолипазы А2. Промежуточными метаболитами между полиненасыщенной жирной кислотой и арахидоновой кислотой являются линолевая и линоленовая кислоты, превращающиеся в арахидоновую кислоту под действием ω -6 и ω -3 жирных кислот, которые и определяют качественный состав как арахидоновой кислоты, так и лейкотриенов. Гиперпродукция или ускоренное производство лейкотриенов начинается при взаимодействии клеток, способных синтезировать лейкотриены, а именно эозинофилы, тучные клетки, макрофаги, моноциты, с комплексом «антиген — антитело» или комплексом «IgE — антитело».

Последние исследования свидетельствуют, что преимущественная локализация фермента 5-липоксигеназы, участвующего в синтезе лейкотриенов А4, В4 С4, D4, E4, — ядерная оболочка, где и происходит синтез лейкотриенов. Расщепление арахидоновой кислоты с ферментом 5-липоксигеназы приводит к образованию нестабильного промежуточного метаболита 5-гидропероксиэйкозатетраеновой кислоты, а затем нестабильного и неактивного лейкотриена А4. Гидролиз лейкотриена А4 приводит к образованию лейкотриена В4 с последующей биотрансформацией в лейкотриены С4, D4 и E4. Клетки, имеющие полный ферментативный состав (эозинофилы, тучные клетки и базофилы), способны образовывать значительное количество сульфидопептидных лейкотриенов (С4, D4, E4), а эндотелиальные клетки и тромбоциты, не имеющие данного фермента, но имеющие фермент лейкотриен С4-синтетаза, способны синтезировать лейкотриен С4 из лейкотриена А4, образованного нейтрофилами, благодаря механизму трансклеточного метаболизма. Лейкотриены опосредуют свое действие через специфический рецепторный механизм, посредством наличия в тканях лигандов для соответствующего лейкотриена.

В физиологических условиях существуют системы, ингибирующие синтез лейкотриенов [6, 12–14]. Тормозное действие на синтез лейкотриенов оказывает, в частности, липокортин — высокополимерный протеин, представленный в различных клетках, включая моноциты и нейтрофилы. Образование липокортина регулируется уровнем циркулирующих в организме кортикостероидов, индуцирующих его образование. Действие липокортина связано с ингибированием активности фосфолипазы А2, в связи с чем тормозится высвобождение арахидоновой кислоты из фосфолипидов и таким образом блоки-

руется образование лейкотриенов. Активность липоксигеназы регулируется гидроперекисями жирных кислот, которые даже в небольших количествах активируют эти ферменты. При этом патологический сигнал нарастает по механизму порочного круга. Механизм возвращения функционирования системы к физиологическому уровню, по-видимому, связан с аутокатализом и аутоингибированием ферментов, для воспроизводства которых требуется определенное время [6, 12–14].

Основное место синтеза лейкотриенов — легкие, аорта и тонкий кишечник, фермент 5-липосигеназа обнаружен в эпифизе. Известно, что эпифиз является основным источником мелатонина, синтез которого в пинеалоцитах происходит в темноте и резко снижается на свету. Исследования показали, что мелатонин подавляет экспрессию гена фермента 5-липосигеназы. Данный механизм описан в В-лимфоцитах человека, но, по-видимому, является универсальным механизмом контроля за продукцией лейкотриенов, так как удаление эпифиза приводило к увеличению экспрессии м-РНК фермента 5-липосигеназы в гиппокампе крыс [6, 12–14]. Наиболее интенсивно синтез лейкотриенов осуществляется альвеолярными макрофагами под влиянием различных вирусов, бактерий, эндотоксинов.

Лейкотриены играют важную роль в развитии бронхиальной астмы и рекуррентных форм острого обструктивного бронхита у детей, вызывая отек слизистой оболочки дыхательных путей вследствие выхода из сосудов жидкости и белка, увеличение секреции мокроты, спазм дыхательной мускулатуры. Кроме того, лейкотриены могут способствовать возникновению инфильтрации стенки бронхов клетками воспаления, особенно эозинофилами [7]. Эозинофильная инфильтрация стенки бронхов и выброс лейкотриенов формируют основу амплификационного механизма для привлечения лейкоцитов в дыхательные пути.

Лейкотриены обладают в 1000 раз большей бронхообструктивной активностью, чем гистамин *in vitro*, а его эффект в 2,5 раза продолжительнее, чем у гистамина, что и определяет не IgE-зависимый путь развития бронхиальной астмы [8].

Таким образом, возникает необходимость определения новых подходов к лечению бронхиальной астмы. Одним из них подходов является угнетение или блокирование патофизиологических эффектов лейкотриенов. Существует два основных способа достижения данной цели — ингибирование образования лейкотриенов и блокирование специфических рецепторов к лейкотриенам, что снижает их влияние на воспалительный процесс. В связи с этим антилейкотриеновые препараты могут быть разделены на две группы: ингибиторы синтеза лейкотриенов и блокаторы специфических лейкотриеновых ре-

цепторов. Препараты первой группы, к которым относится zileuton, опосредуют свой эффект, блокируя фермент 5-липосигеназу, тем самым предотвращая синтез лейкотриенов из арахидоновой кислоты. Препараты второй группы, к которым относятся зафирлукаст, пранлукаст, монтелукаст, селективно блокируют лейкотриеновые рецепторы, тем самым уменьшая процесс связывания лейкотриенов с соответствующим рецептором, снижая патофизиологический эффект лейкотриенов. Антилейкотриеновые препараты приводят к уменьшению симптомов астмы, снижают частоту обострений, восстанавливают трудоспособность, улучшают качество жизни, а также количество обращений за неотложной помощью [9, 16–20].

Таким образом, лейкотриены играют важную роль в процессе возникновения воспаления в бронхиальном дереве при бронхиальной астме и рекуррентных формах острого обструктивного бронхита у детей, что определяет изучение причин, вызывающих их гиперпродукцию и активацию лейкотриеновых рецепторов, и разработку методов их торможения и блокирования рецепторов.

Список литературы

1. Бронхіальна астма у дітей. Лікування та профілактика: національна програма. — М., 2008. — 64 с.
2. Эффективность комплексной медикаментозной и немедикаментозной терапии у детей с бронхиальной астмой / А.В. Ростова, С.Н. Незабудкин, Д.С. Коростовцев, Т.И. Антонова, М.В. Гаврилова // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения: Под ред. Ю.Л. Мизерницкого, А.Д. Церегородцева. — М., 2006. — С. 136-140.
3. Яшина Л.О. Важливі питання діагностики і терапії бронхіальної астми / Л.О. Яшина // Нова медицина. — 2003. — № 1(6). — С. 10-17.
4. Чернушенко К.Ф. Імунопатогенез бронхіальної астми / К.Ф. Чернушенко // Нова медицина. — 2003. — № 1(6). — С. 18-21.
5. Busse W.W. Asthma / W.W. Busse, R.F. Lemanske // The New England journal of medicine. — 2001. — Vol. 344, № 5. — P. 350-362.
6. Евсюкова Е.В. Роль метаболитов арахидоновой кислоты в развитии аллергических реакций / Е.В. Евсюкова, Г.Б. Федосеев // Аллергология. — 2000. — № 4. — С. 21-26.
7. Leukotriene E4 and granulocytic infiltration into asthmatic airways / L.A. Laitinen, A. Laitinen, T. Hahtela [et al.] // Lancet. — 1993. — Vol. 341, № 8851. — P. 989-990.
8. Burne P.M. Leukotrienes in the Pathogenesis of asthma / P.M. Burne // Chest. — 1997. — Vol. 111. — P. 27s-34s.
9. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии / А.Д. Церегородцев, В.А. Таболин // Антилейкотриеновые препараты в терапии детей, больных бронхиальной астмой / Под ред. А.Е. Богорад, Н.Н. Помогий. — М., 2002. — С. 254-266.
10. Респираторная медицина: Руководство / Под ред. Чу-чалина А.Г. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
11. Бронхиальная астма: новые решения / Цой А.Н., Архипов В.В. — М.: Мед. информ. агентство, 2007.
12. Пероксидна оксидация ліпідів та антиоксидантний захист при бронхіальній астмі / Герасимов С.В. // Укр. мед. часопис. — 2000. — Т. 2, № 1. — С. 86-94.
13. Стан перекисного окислення ліпідів, антиоксидантної системи та особливості вищої нервової діяльності у жінок, хворих на бронхіальну астму в залежності від особливостей

лікування / Зінченко Т.М. // Укр. мед. альманах. — 2000. — Т. 3, № 4. — С. 77-80.

14. К вопросу о перспективах использования омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в лечении больных бронхиальной астмой / Победенная Г.П. // Укр. мед. альманах. — 2004. — № 2. — С. 134-136.

15. Клинико-функциональные критерии оценки тяжести бронхиальной астмы у детей / Лукина О.Ф., Балаболкин И.И., Куличенко Т.В. // Пульмонология. — 2002. — № 1. — С. 62-68.

16. Эффективность Сингуляра при бронхиальной астме у детей / Томилова Л.Б., Насташева Т.Л., Жмаев А.Ф. // Фармакотерапия и фармакогенетика в педиатрии. — М., 2000. — С. 162.

17. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / Под ред. А.Г. Чучалина. — М., 2002. — 160 с.

18. Княжеская Н.П. Бронхиальная астма: некоторые аспекты диагностики и лечения // Consilium medicum. — 2001. — Т. 3, № 12. — С. 575-579.

19. Зайцева С.В., Зайцева О.В. Бронхиальная астма у детей: пути оптимизации терапии // Лечащий врач. — 2001. — № 8. — С. 36-40.

20. Фещенко Ю.И. Основные принципы современного лечения бронхиальной астмы // Укр. пульмонолог. журн. — 2000. — Т. 2. — С. 13-15.

Получено 20.04.13 □

Юліш Є.І., Чернишева О.Є., Тюріна А.С., Колеснікова В.С.
Донецький національний медичний університет
ім. М. Горького

РОЛЬ ЛЕЙКОТРИЕНІВ У РОЗВИТКУ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМУ

Резюме. У статті описано механізми дії лейкотрієнів при бронхообструктивному синдромі, у тому числі і бронхіальній астмі у дітей.

Ключові слова: бронхообструктивний синдром, лейкотрієни, діти.

Yulish Ye.I., Chernysheva O.Ye., Tyurina A.S., Kolesnikova V.S.
Donetsk National Medical University named after M. Gorky,
Donetsk, Ukraine

THE ROLE OF LEUKOTRIENES IN THE DEVELOPMENT OF BRONCHO-OBSTRUCTIVE SYNDROME

Summary. This article describes the mechanism of action of leukotrienes in broncho-obstructive syndrome, including bronchial asthma in children.

Key words: broncho-obstructive syndrome, leukotrienes, children.