



Е.В. Раскина, С.Н. Недельская

ЛЕЙКОТРИЕНОВЫЙ ПУТЬ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ЕГО КОРРЕКЦИИ

Запорожский государственный медицинский университет

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, алергічне запалення, медіатори запалення, лейкотрієни, антилейкотрієнові препарати.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, аллергическое воспаление, медиаторы воспаления, лейкотриены, антилейкотриеновые препараты.

Key words: children, bronchial asthma, allergic inflammation, mediators of inflammation, leukotrienes, leukotriene-inhibitors.

Описано важливу роль лейкотрієнів як медіаторів алергічного запалення при бронхіальній астмі у дітей, клініко-патогенетичні особливості цього запалення, методи корекції.

Описана важная роль лейкотриенов как медиаторов аллергического воспаления при бронхиальной астме у детей, клиничко-патогенетические особенности этого воспаления, методы коррекции.

The important role of leukotrienes is described in a literary review, as mediators of allergic inflammation in bronchial asthma in children, as well as clinico-pathogenetic features of this inflammation, methods of its correction.

Бронхиальная астма (БА) – одно из самых распространенных заболеваний у детей. Эпидемиологическое исследование последних лет свидетельствуют, что от 5 до 10% детей страдают этим заболеванием и с каждым годом этот показатель увеличивается [1].

Ведущая роль воспаления в развитии астмы принадлежит эозинофилам, тучным клеткам, Т-лимфоцитам и каскаду медиаторов [2].

В развитии воспаления важную роль играют также генетические факторы, в частности, гены, предрасполагающие к гиперреактивности дыхательных путей и атопии; факторы окружающей среды, которые, в свою очередь, влияют на развитие БА и могут приводить к возникновению заболевания.

Хроническое воспаление дыхательных путей характерно для астмы, вне зависимости от ее тяжести. Воспаление сопровождается развитием гиперреактивности бронхов и приводит к периодически повторяющимся эпизодам бронхиальной обструкции, которая частично обратима спонтанно или под влиянием терапии.

Бронхиальная гиперреактивность – обязательный признак бронхиальной астмы, который коррелирует с тяжестью заболевания и частотой возникновения симптомов. Существует тесная связь между бронхиальной гиперреактивностью и воспалением слизистой дыхательных путей, с инфильтрацией их стенок эфферентными клетками воспаления, среди которых преобладают тучные клетки, эозинофилы и активированные лимфоциты, высвобождающих медиаторы, участвующие в развитии симптомов заболевания [3,4].

Как известно, существует 2 основных класса химических медиаторов, ответственных за реакции гиперчувствительности немедленного типа. Первичные медиаторы уже накоплены в гранулах тучных клеток и базофилах, начинают секретироваться в экстрацеллюлярную среду сразу после контакта клетки с антигеном. Гистамин высвобождается из тучных клеток и участвует в развитии бронхоспазма и воспалительного ответа. Вторичные медиаторы синтезируются

после контакта тучных клеток, базофилов или других клеток воспаления с антигеном и представляют собой метаболиты арахидоновой кислоты – эйкозаноиды. Метаболиты арахидоновой кислоты подразделяются на 2 класса: продукты липоксигеназы – лейкотриены (ЛТ) и продукты циклооксигеназы – простагландины, тромбоксаны и простациклин.

В 1938 г. W. Feldberg и С.Н. Kellaway изучали влияние яда кобры на легкие морских свинок и обнаружили в перфузате легких вещество, способное вызывать медленное, стойкое сокращение гладких мышц. В 1940 г. С.Н. Kellaway и E.R. Trethewie показали, что продолжительность этого сокращения отличается от продолжительности сокращения, вызываемого гистамином, и назвали новый медиатор медленно реагирующей субстанцией анафилаксии (МРС-А). В 1960 г. W. Brocklehurst сообщил, что если фрагменты легкого, взятые у больного с БА, подвергнуть действию аллергена, то в них начинает высвобождаться МРС-А. Это наблюдение подтвердило, что МРС-А – важный медиатор, ответственный за развитие симптомов БА после вдыхания аллергена у больных с аллергической формой заболевания, т. к. этот медиатор вызывает более длительный бронхоспазм, чем другие бронхоконстрикторы, например гистамин. Эти и другие исследования, продемонстрировавшие способность МРС-А вызывать бронхоспазм у животных, пробудили у ученых интерес к изучению химической структуры данного вещества, возможно, участвующего в патогенезе БА [5]. Строение МРС-А открыто в конце 1970-х годов; установлено, что она состоит из цистеиновых лейкотриенов C₄, D₄ и E₄. В настоящее время идентифицированы также лейкотриены A₄, B₄ и F₄ [6].

Основное место синтеза лейкотриенов в организме человека – легкие, аорта и тонкий кишечник. Наиболее интенсивно синтез лейкотриенов осуществляется альвеолярными макрофагами, нейтрофилами и эозинофилами.

ЛТВ 4 оказывает слабое прямое влияние на гладкую мускулатуру, но, стимулируя циклооксигенацию эндогенной



арахидоновой кислоты и образование тромбосана в воздухоносных путях, вызывает длительный бронхоспазм вследствие развития отека, увеличения секреции слизи и притока нейтрофилов. ЛтВ 4 вызывает заметную обратимую адгезию лейкоцитов к эндотелию посткапиллярных венул [7].

ЛтС 4 синтезируется как тучными клетками, так и полиморфноядерными лейкоцитами. Он превалирует среди продуктов легочных тучных клеток, активированных комплексом «аллерген-IgE». Обладает мощным бронхоконстрикторным свойством, влияя преимущественно на мелкие воздухоносные пути, в 600–9500 раз, по сравнению с гистамином, снижает максимальную скорость выдоха. ЛтС 4 присутствует в среде 3–5 минут, в течение которых он превращается в ЛтD 4; последний через 15 минут медленно превращается в ЛтE 4. ЛтС 4 повышает проницаемость капилляров и посткапиллярных венул, снижает растяжимость легких, вызывает переходящую легочную и системную гипертензию с последующим длительным периодом гипотензии, снижением сердечного выброса, гемоконцентрацией и лейкопенией.

ЛтD 4 также вызывает сильное сокращение гладких мышц бронхов, особенно мелких; максимальный эффект наблюдается в течение 2–7 минут после его образования. Сильнее гистамина в 5900 раз сужает воздухоносные пути, сосуды легких, снижает растяжимость легких, повышает микроваскулярную проницаемость и сужает коронарные сосуды.

ЛтE 4 оказывают хемотаксическое действие, но более слабое, чем ЛтD. Лейкотриены этой группы являются медиаторами аллергических процессов, в частности, медленной фазы бронхоспазма при бронхиальной астме [7,8].

Установлено, что лейкотриены связываются рецепторами, локализованными на плазматических мембранах клеток [8].

Выделено 3 основных типа рецепторов лейкотриенов:

1. Рецептор Лт1 к лейкотриенам ЛтС/D/E4 опосредует бронхоконстрикторный эффект лейкотриенов.
2. Рецептору Лт2 к ЛтС/D/E4 принадлежит важная роль в контроле над сосудистой проницаемостью.
3. Рецептор ЛтВ4 опосредует хемотаксический эффект лейкотриенов [9].

О биологической роли Лт и их клиническом эффекте свидетельствует тот факт, что у здоровых лиц и астматиков провокационный тест ЛтС4 и ЛтD4 приводит к бронхоспазму и селективному повышению уровня эозинофилов и нейтрофилов, инфильтрирующих дыхательные пути [10,11].

У больных БА в период обострения болезни в несколько раз повышается содержание ЛтС4 в назальном секрете и бронхоальвеолярной лаважной жидкости, повышается экскреция ЛтE4 с мочой [12].

При проведении бронхопровокационных тестов аллергеном, физической нагрузкой, холодным воздухом и аспирином наблюдается резкое повышение уровня Лт [5,12]. К воспалительному ответу в дыхательных путях у пациентов с БА присоединяются структурные изменения или ремоделирование, зависящие от тяжести заболевания.

Врач, впервые диагностирующий бронхиальную астму у пациента, на следующем этапе лечения должен стремиться выбрать правильную фармакологическую стратегию при тесном сотрудничестве с больным и членами его семьи.

Среди лекарственных средств для лечения БА можно вы-

делить контролируемые препараты неотложной помощи, которые пациенты принимают ежедневно и длительно, что позволяет уменьшить процессы воспаления.

В настоящее время наиболее эффективными противовоспалительными средствами для лечения БА считаются ингаляционные кортикостероиды (ИГКС), которые рекомендованы в качестве препаратов первой линии, начиная с легкой степени персистирующей БА. Однако ИГКС имеют целый ряд недостатков: неумение детей правильно использовать ингаляционные препараты, сложности в овладении техникой ингаляции, развитие системных эффектов, отказ больных или их родителей от использования любых гормональных средств из-за стероидофобии.

Немаловажную роль играет тот факт, что вскоре после отмены или снижения дозы ИГКС у 80% астматиков повышается бронхиальная гиперреактивность и наблюдается рецидив болезни. Однако даже во время приема ИГКС в бронхоальвеолярном пространстве сохраняются признаки воспаления: в lamina propria находят повышенное содержание активированных эозинофилов, а также выявляют морфологические изменения эпителиальных клеток и слизистой оболочки дыхательных путей [13].

Перечисленных недостатков лишены антагонисты лейкотриеновых рецепторов, которые также относятся к противовоспалительным препаратам и рекомендуются в современных руководствах (GINA, PRACTALL) в качестве альтернативного метода лечения, позволяющего снизить объем гормональной терапии или даже заменить его при легкой персистирующей бронхиальной астме, что особенно важно в педиатрической практике, когда врачи не спешат назначать детям гормональные препараты; воздействовать на лейкотриеновый путь воспаления, не полностью подавляющийся ИГКС; обеспечить высокую приверженность пациентов лечению и достичь стойкой и длительной ремиссии.

На сегодня существует 3 группы препаратов, способных влиять на синтез Лт: ингибиторы активности 5-липоксигеназы, ингибиторы 5-липоксигеназа-активирующего протеина и антагонисты лейкотриеновых рецепторов. Наиболее широкое клиническое применение нашли антагонисты лейкотриеновых рецепторов (зафирлукаст, монтелукаст, пранлукаст) и ингибитор биосинтеза Лт zileuton.

Относительно бронходилатирующего действия антилейкотриеновых препаратов установлено, что назначение модификаторов Лт способствует снижению частоты использования β2-агонистов и аддитивному улучшению легочной функции после приема симпатомиметика [12].

Так, у больных БА с исходными значениями ОФВ1 40–80% от должного через 15 мин после внутривенного введения 7 мг монтелукаста отмечалось увеличение ОФВ1 в среднем на 18% [12,14].

После перорального приема 10 мг монтелукаста прирост ОФВ1 составлял 9–12,9% (в группе плацебо – 3,5%), а при приеме зафирлукаста в дозе 40 мг в сутки ОФВ1 увеличивался в среднем на 6–11%, по сравнению с плацебо [12,15].

Назначение пранлукаста у 79 больных с тяжелой БА, принимавших беклометазон дипропионат, в дозе более 1500 мкг в сутки позволило снизить дозу ИГКС на 50% и предотвратить ухудшение функциональных показателей легких [14,13].



В исследовании V. Kumar et al. (2007) монтелукаст (5 мг 1 раз в сутки перорально) сравнивали с низкими дозами ингаляционного будесонида (400 мкг в сутки в 2 приема), которые назначали в виде монотерапии пациентам в возрасте 5–15 лет с недавно установлено установленным диагнозом легкой персистирующей БА. Показатели ОФВ₁ через 12 нед. терапии сопоставимы в обеих группах (75 и 76,7% соответственно; $p=0,44$), как и другие показатели функции внешнего дыхания, потребность в скорпомощных препаратах. Исходя из этого отмечено, что у данной категории больных монтелукаст не уступает по эффективности ингаляционному будесониду.

В работе I. Stelmach et al. (2005), показано, что применение монтелукаста и высоких доз (800 мкг) ингаляционного будесонида в течение 6 месяцев приводит к существенному снижению сывороточного уровня IgE, который играет ключевую роль в аллергических иммунных реакциях; его снижение – одна из важных целей в лечении атопической БА. В то же время низкие дозы ИГКС (400 мкг) не оказывали достоверного влияния на уровень общего и специфических IgE в сыворотке крови. Динамика показателя ОФВ₁ и выраженности симптомов сопоставима во всех группах.

Особый интерес представляет терапевтическая эффективность антилейкотриеновых средств при лечении больных аспириновой астмой, поскольку основным звеном патогенеза признается гиперпродукция Лт.

Действительно, применение модификаторов Лт позволяет не только блокировать аспириновый бронхоспазм, но и облегчить внелегочные (назальные, гастроинтестинальные, кожные) симптомы болезни [16]. Пранлукаст, применяемый у больных аспириновой астмой, не улучшал бронхиальную проходимость и мало влиял на экскрецию ЛтЕ4 с мочой, но оказывал заметное бронхопротективное действие при ингалировании лизин-аспирина [15]. Зилеутон, использовавшийся в лечении 40 больных аспириновой астмой, которые принимали ингаляционные или системные глюкокортикоиды (Гк), способствовал повышению ОФВ₁ и пиковой скорости выдоха, а также снижению потребности в β_2 -агонистах [16].

Следует помнить о том, что для больных БА характерна индивидуальная чувствительность к модификаторам Лт. Так, 1/3 из них не реагируют на терапию этой группой препаратов [15]. Среди больных аспириновой астмой также встречаются пациенты, не чувствительные к ингибиторам синтеза Лт и их рецепторов [16]. Механизм резистентности не выяснен, но этот факт еще раз подчеркивает наличие 2 путей аллергического воспаления при бронхиальной астме: простагландинового и лейкотриенового, знание которых позволит подобрать индивидуальное патогенетическое лечение для каждого конкретного больного.

ВЫВОДЫ

Доказана важная биологическая роль лейкотриенов как медиаторов, ответственных за воспалительный процесс

при бронхиальной астме. Поскольку бронхиальная астма – хроническая патология, сопровождающая пациента всю жизнь, от адекватности терапии зависит качество его жизни. Несмотря на обнадеживающие результаты клинических испытаний антилейкотриенов, для выработки практических рекомендаций по их оптимальному использованию при БА необходимы дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». – К., 1997. – С. 94–99.
2. MacKay T.W. Does inflammation play a role in nocturnal asthma? / MacKay T.W., Brown P., Wallace W., et al. // Am. Rev. Respir. Dis. – 1992. – №145. – P. 22.
3. Oosterhoff Y. Inflammatory cell number and mediators bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood in subjects with asthma with increased nocturnal airways narrowing / Oosterhoff Y., Kauffman H.F., Rutgers et al. // Allergy Clin. Immunol. – 1995. – №96 (2). – P. 219–229.
4. Devillier P. Leukotrienes, leukotriene receptor antagonists and leukotriene synthesis inhibitors in asthma: an update. Part 1: synthesis, receptors and role of leukotrienes in asthma / Devillier P., Baccard N., Adventer C. // Pharmacol. Res. – 1999. – №40 (1). – P. 3–13.
5. Barnes N.C. Drug affecting the leukotriene pathway in asthma / Barnes N.C., Kuitert L.M. // Brit. J. clin. Pract. – 1995. – Vol. 49. – P. 162–165.
6. O'Byrne P.M. Antileukotrienes in the treatment of asthma / O'Byrne P.M., Israel E., Drazen J.M. // Ann Intern Med. – 1997. – №127 (472). – P. 8.
7. O'Byrne P.M. Leukotrienes in the pathogenesis of asthma / O'Byrne P.M. // Chest. – 1997. – Vol. 111, № 2 (Suppl.). – P. 27S–34S.
8. Leff A.R. Discovery of leukotrienes and development of anti-leukotriene agents / Leff A.R. // Annals of Allergy, Asthma and Immunology. – 2001. – Vol. 86, №6. – P. 4–8.
9. Ковалева В.Л. Антагонисты и ингибиторы лейкотриенов в терапии бронхиальной астмы / Ковалева В.Л., Чучалин А.Г., Колганова Н.А. // Пульмонология. – 1998. – №1. – С. 79–87.
10. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль / Под ред. И. С. Гуцина. – М., Фармарус Принт, 1998. – 250 с.
11. Tuggey J. Churg-Strauss syndrome associated with montelukast therapy / Tuggey J., Hosker H. // Thorax. – 2000. – №55. – P. 805–806.
12. Barnes N. Effects of antileukotrienes in the treatment of asthma / Barnes N. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – №161. – P. S73–S76.
13. Jokoyama A. Effect of pranlukast, a leukotriene receptor antagonist, in patients with severe asthma refractory to corticosteroids / Jokoyama A., Kohno N., Sakai K., et al. // J. Asthma. – 1998. – №35. – P. 57–62.
14. Grossman L. Long-term safety and efficacy of zafirlukast in the treatment of asthma: interim results of an open-label extension trial / Grossman L., Smith L., Wilson A., Thyrum P. // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 1999. – №82. – P. 361–369.
15. Holgate S. Antileukotriene therapy / Holgate S., Sampson A. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – №161. – P. S147–S153.
16. Szczeklik A. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management / Szczeklik A., Stevenson D. // J. Allergy Clin. Immunol. – 1999. – №104. – P. 5–13.

Сведения об авторах:

Раскина Е.В., очный аспирант каф. факультетской педиатрии ЗГМУ.

Недельская С.Н., д. мед. н., профессор, зав. каф. факультетской педиатрии ЗГМУ.

Адрес для переписки:

Раскина Екатерина Викторовна, г. Запорожье, ул. Новгородская, 27, ДГМБ №5, каф. факультетской педиатрии ЗГМУ.

Тел.: (061) 224 94 07.

E-mail: kv.raskina@yandex.ru