

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, хитриптаза, 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  $\alpha$ , 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  $\omega$ -6 и  $\omega$ -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.