

2. Щербак А.В. Патология органов и систем при сахарном диабете. Киев: Здоровья; 1989.
3. Бабаджанова Г.Ю. Популяционно-генетический подход к прогнозированию развития сахарного диабета у больных бронхиальной астмой. Пульмонология 2000; 4: 80–82.
4. Нагорный А.Б., Бабаджанова Г.Ю., Царевский О.В., Чучалин А.Г. Особенности нарушения углеводного обмена у больных бронхиальной астмой. В кн.: 13-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М.; 2003; XII 2, 110.
5. Гагарин В.И., Дордина С.Г., Кожевников А.А. Болезни органов дыхания у больных сахарным диабетом. В кн.: 12-й Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. М.; 2002; IV 6, 25.
6. Колычев А.П., Минеев В.Н., Булатова Н.Ю., Федосеев Г.Б. Особенности инсулин-рецепторных взаимодействий при бронхиальной астме. Пульмонология 1994; 2: 48–51.
7. Вытрищак В.В. Эндокринные и иммунные аспекты формирования клинических вариантов бронхиальной астмы, возможности рациональной терапии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 1993.
8. Клестер Е.Б., Трубников Г.В., Козлов Б.И. Бронхиальная астма у больных при условии множественности заболеваний. В кн.: 13-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М.; 2003; V 10, 37.
9. Burgess C., Ayson M., Rajasingham S., Crane J. The cardiovascular and metabolic effects of increasing doses of formoterol in patients with asthma. Eur. Respir. J. 1994; 7 (suppl. 18): P0937, 204.
10. Man C.Y., Palmer H.E., Squassante L.S., Ventresca G.P. Tachyphylaxis to the metabolic systemic effects of inhaled salmeterol in healthy subjects. Eur. Respir. J. 1994; 7 (suppl. 18): P0572, 114.
11. Аралов Н.Р. Распространенность болезней органов дыхания в табачководческом Ургутском районе республики Узбекистан. Вестн. Ассоц. Пульмонол. Центр. Азии 2000; 4: 15–19.
12. Убайдуллаева К.М., Якимова М.А. Распространенность и особенности течения бронхиальной астмы у молодых. В кн.: Актуальные вопросы фтизиатрии и пульмонологии в Узбекистане. Ташкент; 2001. 89–91.
13. Шагазатова Б.Х., Акбаров З.С., Исмаилов С.И. Организационные вопросы профилактики сахарного диабета в Узбекистане. Мед. журн. Узбекистана 2001; 1: 93–94.

Поступила 17.08.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК [616.248-02:615.212.4]-085.27

*Н.А.Дидковский, А.В.Караулов, В.К.Трескунов, О.Б.Святкина,
Н.Н.Погомий, А.М.Вахнин, Н.И.Сухова*

ВЛИЯНИЕ АКОЛАТА НА ПРОДУКЦИЮ ЛЕЙКОТРИЕНОВ У БОЛЬНЫХ АСПИРИНОВОЙ АСТМОЙ

НИИ ФХМ МЗ России, Москва; ММА им. И.М.Сеченова;
НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ России, Москва

INFLUENCE OF ACCOLATE ON LEUKOTRIENE PRODUCTION IN PATIENTS
WITH ASPIRIN-INDUCED ASTHMA

*N.A.Didkovsky, A.V.Karaulov, V.K.Treskunov, O.B.Svyatkina,
N.N.Pogomiy, A.M.Vakhnin, N.I.Sukhova*

Summary

We studied preventive effect of leukotriene receptors' antagonist Accolate on aspirin-induced bronchoconstriction in 18 patients with aspirin-induced asthma (AA) proved by a challenge test. The drug prevented the aspirin-induced bronchospasm in 14 patients and was ineffective in 4 ones having severe course of the disease including 2 of them with combination of AA and atopic asthma. Clinical efficacy of 4-week therapy with Accolate correlated with the test results: 4 patients had not experienced the preventive effect of the drug did not show positive shifts in their asthma course. The asthma attack rate significantly reduced in 14 patients, need in sympathomimetics dropped in 1.5 times. These findings allowed the predictive test to select patients for long-term therapy with Accolate. A significant increase in the supernatant C4, E4, and B4 leukotrienes outbreak was shown in all the AA patients after incubation of the leukocytes with aspirin initially and in 1 hour after taking Accolate.

Резюме

Исследовали профилактическое действие антагониста лейкотриеновых рецепторов препарата Аколлат на аспирин-индуцированный бронхоспазм при проведении теста *in vivo* у 18 больных с аспириновой формой бронхиальной астмы (АА), подтвержденной провокационным тестом. У 14 пациентов Аколлат предотвратил развитие аспирин-индуцированного бронхоспазма, у 4 больных эффект не был выраженным (у всех 4 имело место тяжелое течение заболевания; у 2 из них АА сочеталась с atopической

формой болезни). Клиническая эффективность последующей 4-недельной терапии Аколлатом коррелировала с результатами теста: у 4 больных, у которых не наблюдалось профилактического действия препарата, не было положительной динамики симптомов бронхиальной астмы, у 14 пациентов существенно снизилась частота приступов удушья, в 1,5 раза уменьшилось потребление симпатомиметиков; на основании чего предложен прогностический тест дифференцированного отбора больных для длительной терапии Аколлатом. При исследовании надосадочной жидкости, полученной после инкубации лейкоцитов больных АА с аспизолом исходно и через 1 ч после приема Аколлата у всех больных отмечено значительное снижение выхода лейкотриенов С₄, Е₄, В₄ под воздействием аспизола.

Аспириновая астма (АА) является особым клинико-патогенетическим вариантом бронхиальной астмы, который клинически характеризуется развитием бронхоспастического синдрома после приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). По данным различных авторов, удельный вес АА среди других форм БА составляет от 10 до 40 %. АА характеризуется тяжелым течением, приводящим к ранней инвалидизации больных и глюкокортикостероидной зависимости, поэтому возникает необходимость в изучении не только механизмов развития непереносимости НПВП, но и особенностей патогенеза данной формы заболевания.

В основе патогенетического механизма развития АА и формирования хронического воспаления лежит дисбаланс метаболизма арахидоновой кислоты. Несмотря на то, что конкретный биохимический дефект у больных АА до настоящего времени не обнаружен, известно, что при приеме аспирина или других НПВП, являющихся ингибиторами циклооксигеназы (ЦО), происходит "переключение" метаболизма арахидоновой кислоты преимущественно на липооксигеназный путь. Установлено, что интенсивность приступа удушья, вызванного приемом НПВП в значительной степени обусловлена выраженностью антициклооксигеназного действия данного препарата [1, 2].

Недавно было обнаружено, что существует, по крайней мере, две различные изоформы циклооксигеназы, обозначенные как ЦО-1 и ЦО-2, кодируемые различными генами. Основная изоформа, ЦО-1, экспрессирована во многих тканях и отвечает за продукцию простагландинов в физиологических условиях. ЦО-2 образуется под действием провоспалительных стимулов в различных клетках, включая легочные эпителиальные клетки, альвеолярные макрофаги, моноциты крови. Аспирин и другие НПВП, вызывающие бронхоспастическую реакцию у лиц с повышенной чувствительностью, в большей степени ингибируют ЦО-1, чем ЦО-2 (например, аспирин почти в 150 раз активнее в отношении ЦО-1, чем ЦО-2). Предполагается, что развитие бронхоспазма может быть объяснено предпочтительной экспрессией или ингибацией НПВП одной из изоформ ЦО на органах-мишенях больных, чувствительных к аспирину. В целом, в метаболизме арахидоновой кислоты принимают участие три группы ферментов: циклооксигеназы (ЦО), липооксигеназы (ЛО) и монооксигеназы (МО). Продуктами циклооксигеназного пути расщепления являются простагландины (P_g) G₂, H₂, F_{2α}, E₂, I₂, тромбоса-

ны и другие, часть из которых (E₂ и I₂) обладает бронхорасширяющим действием. Продуктами 5-липооксигеназного пути расщепления арахидоновой кислоты являются лейкотриены (LT).

По химической структуре LT — это биологически активные жирные кислоты. Их источником является арахидоновая кислота, образующаяся из фосфолипидов клеточных мембран. Липооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты представлен на рис. 1.

LTE₄ — конечный метаболит, который подвергается распаду с образованием неактивных продуктов или экскретируется в неизменном виде почками. Определение его концентрации в моче у больных используется для оценки общей продукции LT. Пациенты, чувствительные к аспирину, выделяют повышенное количество LTE₄ с мочой, а также LTC₄ с назальным секретом после приема аспирина [3].

Источниками LT являются многие клетки крови, легких и других тканей и органов: перитонеальные, альвеолярные макрофаги и моноциты крови, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, тучные клетки, а также другие клетки респираторного тракта чувствительных к аспирину больных.

Из-за наличия в молекуле пептидов, содержащих серу и аминокислоту цистеин, LTC₄, D₄ и E₄ называют сульфидопептидными или цистениловыми. Их действие осуществляется через мембранные рецепторы двух типов. 1-й тип рецепторов представлен в дыхательных путях (гладких мышцах, эндотелиальных клетках), 2-й — в венах малого круга кровообращения [3]. Наибольшее значение при астме имеют рецепторы 1-го типа. Считается, что все сульфидопептидные LT реализуют свое воздействие через единый рецептор LTD₄ (рецептор 1-го типа) [4].

Патофизиологическое влияние LTB₄ осуществляется через рецепторы другого класса. Они находятся в нейтрофилах, эозинофилах, лимфоцитах и эндотелиоцитах [5].

LTC₄, D₄, E₄ являются мощными бронхоконстрикторами (в совокупности они составляют медленно реагирующую субстанцию анафилаксии), увеличивают



Рис. 1. Липооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты

сосудистую проницаемость, усиливая отек слизистой бронхов, вызывают повышенную секрецию слизи бронхиальными железами с нарушением клиренса бронхиального содержимого.

Поэтому наиболее патогенетически обоснованным подходом к лечению АА может стать применение препаратов, способных ингибировать продукцию лейкотриенов или антагонистов их действия.

Препарат Аколлат (зафирлукаст), производимый фирмой "AstraZeneca" (Великобритания), является одним из первых препаратов-антагонистов лейкотриеновых рецепторов 1-го типа. Эффективность применения Аколлата у больных АА показана в ряде исследований [6, 7]. В нашем исследовании кроме оценки клинической эффективности определяли профилактическое действие Аколлата на аспирином-индуцированный бронхоспазм при проведении теста *in vivo* и изменение продукции лейкотриенов в надосадочной жидкости после инкубации лейкоцитов больных АА с аспирином до и через час после приема 20 мг Аколлата.

Материал и методы

Были обследованы 18 больных АА (10 женщин и 8 мужчин). Средний возраст которых составил 49,8 лет. Средняя продолжительность заболевания — 9,3 лет. У 8 больных была диагностирована АА тяжелого течения, у 9 — среднетяжелого течения, у 1 — легкого течения.

Всем больным диагноз АА ставился на основании данных анамнеза и положительного провокационного теста с приемом аспирина внутрь. (Методика проведения провокационного теста подробно описана в "Пособии для врачей-аллергологов по аспириновой астме", Москва, 1997). Провокационный тест всем больным проводился в одинаковое время суток; антигистаминные препараты, симпатомиметики и препараты теофиллина отменялись в зависимости от их фармакокинетических свойств (например, сальбутамол — за 6 ч, а сальметерол — за 24 ч, антигистаминные 1-го поколения — не менее чем за 48 ч до начала теста). В процессе проведения теста вычислялся коэффициент чувствительности к аспирину (КЧА).

$$КЧА = \lg \frac{\% \text{ падения ОФВ}_1}{\text{доза аспирина (г)}}$$

Использование этого коэффициента позволяет объективно оценить чувствительность бронхов к аспирину. При низкой степени чувствительности наблюдается КЧА < 2,0, при средней — от 2,1 до 3,0, при высокой — > 3.

При положительном результате (снижение ОФВ₁ более 20 % от исходного значения), тест повторяли через 2–3 дня с плацебо. В дальнейшем, при условии отрицательной плацебо-пробы, через 1–2 дня проводили тест с предварительной премедикацией препаратом Аколлат (20 мг за час до приема аспирина), доза аспирина была идентична дозе, вызвавшей бронхоспазм в

первоначальном тесте, при этом также повторно вычисляли КЧА.

В начале исследования у всех больных производился забор крови для определения продукции лейкотриенов В₄, С₄, Е₄ в пробе с аспизолом *in vitro*.

У 5 больных АА определяли продукцию лейкотриенов лейкоцитами крови после инкубации с аспизолом *in vitro* как исходно, так и через час после приема Аколлата (забор крови производился в одно и то же время суток).

ЛТ определяли в надосадочной жидкости, полученной после инкубации лейкоцитов периферической крови с аспизолом методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, при градиентном делении на колонках *Ultraspheré ODS C18* (Peters et al., 1983).

Результаты исследования

При проведении провокационного теста с аспирином у всех 18 больных наблюдалось бронхоконстрикторное действие препарата. Исходный КЧА составил $2,52 \pm 0,18$. Тест с плацебо у всех больных был отрицательный.

Повторный тест с премедикацией Аколлатом у 14 больных был отрицательный — прием Аколлата предотвращал развитие бронхоспазма, и лишь у 4 больных эффекта от приема препарата не наблюдалось. Средний КЧА после премедикации составил $0,9 \pm 0,36$ ($p < 0,001$). Изменение основных показателей функции внешнего дыхания при проведении пробы с аспирином исходно и с премедикацией Аколлатом представлено на рис. 2.

Далее всем больным был назначен Аколлат по 20 мг 2 раза в сутки в течение 4 нед. Клинический эффект от приема препарата коррелировал с результатами провокационных тестов. У 4 больных, у которых не наблюдалось профилактического действия Аколлата, положительной динамики симптомов бронхиальной астмы не было отмечено (у всех 4 имело место тяжелое течение заболевания; у 2 из них АА сочеталась с атопической формой болезни). У 14 больных значительно сократилась частота приступов удушья, в среднем в 1,5

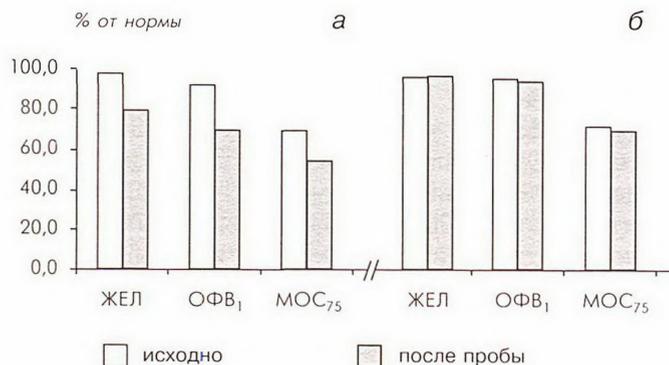


Рис. 2. Изменение основных показателей функции внешнего дыхания при проведении пробы с аспирином: а) проба с аспирином без премедикации Аколлатом; б) проба с аспирином с премедикацией Аколлатом

Влияние терапии Аколатам на продукцию лейкотриенов

№ больного	До приема Аколата (нг / 10 ⁷ лейкоцитов)			Через 1 ч после приема Аколата (нг / 10 ⁷ лейкоцитов)		
	LT C4	LT B4	LT E4	LT C4	LT B4	LT E4
1	14,90	14,17	0	5,49	3,75	0
2	6,67	0	0	3,59	0	0
3	следы	0	2,67	0	0	0
4	1,76	0	6,33	0	0	0
5	6,70	36,50	11,10	5,10	0	5,0

раза снизилось потребление симпатомиметиков, уменьшились проявления полипозной риносинусопатии.

При исследовании надосадочной жидкости, полученной после инкубации лейкоцитов больных АА ($n = 18$) с аспирином, обнаружены высокие концентрации ЛТ (LTC4 — $5,38 \pm 3,61$ нг/10⁷ лейкоцитов; LTE4 — $3,4 \pm 3,43$ нг/10⁷ лейкоцитов; LTB4 — $3,12 \pm 2,66$ нг/10⁷ лейкоцитов). Контрольные пробы (без добавления аспирина) были отрицательные.

У 5 больных забор крови для изучения продукции лейкотриенов производился как исходно, так и через час после приема 20 мг Аколата.

После приема Аколата у всех больных было отмечено значительное снижение выхода лейкотриенов под воздействием аспирина, в т. ч. и лейкотриена В4 (данные представлены в таблице).

Как видно из таблицы, у больных с исходно высокими цифрами продукции лейкотриенов (больные № 1, 5) под влиянием аспирина отмечалось отчетливое снижение выхода ЛТ после предварительного приема Аколата. У больных с менее выраженным исходным уровнем ЛТ (больные № 2, 3 и 4) в пробах с премедикацией Аколатам во всех случаях (за исключением LTC4 у больного № 2) наблюдалось полное блокирование выхода ЛТ при инкубации с аспирином.

Таким образом, на основании вышеприведенных данных, можно предположить, что эффективность Аколата у больных АА связана не только с его антагонистическим действием на лейкотриеновые рецепторы, но и, по-видимому, со стабилизирующим действием на мембраны клеток к воздействию провоцирующих факторов, например к аспирилу.

Выводы

1. Предварительный прием Аколата предотвращает развитие аспирином-индуцированного бронхоспазма у большинства больных АА (у 14 из 18 больных).
2. Тест с аспирином *in vivo* с премедикацией препаратом Аколатам позволяет объективно прогнозировать эффективность антилейкотриеновой терапии у больных с АА. Наличие профилактического действия Аколата в провокационном тесте сочетается с его высокой эффективностью при длительном назначении.
3. Прием Аколата значительно снижает выброс лейкотриенов лейкоцитами больных АА при инкубации *in vitro* с аспирином, что наряду с известным действием препарата как антагониста ЛТ-рецепторов является дополнительным обоснованием для его назначения больным АА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kuehl F.A., Dougherty H.W., Ham E.A. Biochem. Pharmacol. 1984; 33 (1): 1–5.
2. Maclouffe J., Fruteau de Laclous D., Borgeat P. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1982; 79 (19): 6042–6046.
3. Hay D.W.P., Griswold D.E. In: Cunningham F., ed. Handbook of immunopharmacology: Lipid Mediators. Vol. 10. New York: Academic Press; 1994. 117–179.
4. Spector S.L. Ann. Allergy, Asthma Immunol. 1995; 75: 463–474.
5. Diamant Z., Hiltermann J.T., van Resen E.L. et al. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 155: 1247–1253.
6. Spector S.L. Drugs 1996; 52 (suppl.): 27–37.
7. Barnes N.C., Black B., Syrett N., Cohn J. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 154 (4, pt 2): A802.

Поступила 17.05.2000