

Б.Т.Величковский

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ ОСНОВЫ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ ПУЛЬМОНОЛОГИИ*

РГМУ, Москва

Цель сообщения — осветить современные представления о молекулярных и клеточных механизмах действия факторов окружающей среды на органы дыхания. Для этого будут рассмотрены три вопроса: механизмы защиты органов дыхания от неблагоприятных воздействий, процессы свободнорадикального окисления в физиологии и патологии легких и роль факторов окружающей среды в развитии хронического бронхита с обструктивным синдромом. Первые два раздела содержат базовую информацию, необходимую для понимания того, каким образом факторы среды воздействуют на органы дыхания, а в последнем разделе дан анализ влияния факторов среды на развитие конкретного патологического процесса в легких.

Механизмы защиты органов дыхания от неблагоприятных воздействий

Защита органов дыхания от неблагоприятных воздействий осуществляется несколькими взаимосвязанными системами и механизмами. К важнейшим из них относятся:

- система конденционирования вдыхаемого воздуха (нагревание, охлаждение, увлажнение);
- система самоочистки респираторного тракта (механическая очистка воздуха на поверхности верхних дыхательных путей и бронхов и удаление бронхиального секрета, содержащего экзогенные включения);
- система самоочистки дыхательной поверхности альвеол и неспецифической бактерицидной защиты легких;
- система метаболизма и обезвреживания токсических веществ и липофильных эндогенных макромолекул;
- система специфической иммунной защиты от инфекционных возбудителей, чужеродных макромолекул и аутоантигенов.

Все системы поддержания гомеостаза в органах дыхания характеризуются высокой эффективностью. Так, механизмы самоочистки легких от пылевых частиц удаляют 97–98% осевшей в них пыли.

Микроорганизмы и пылевые частицы, при дыхании осевшие на слизистой трахеобронхиального дерева, быстро и эффективно выводятся наружу. Пыль, отложившаяся в альвеолах, может оказаться на мукоцилиарном эскалаторе дыхательных путей только при помощи фагоцитоза. Фагоцит, таким образом, объединяет функции выведения и бактерицидной защиты. Маршрут следования фагоцитов, поглотивших пылевые частицы, состоит из двух частей. Первоначально пыль переносится альвеолярными макрофагами в лимфоидные скопления устьев терминальных бронхиол, то есть не столько выводится, сколько концентрируется в тех местах, где не мешает осуществлению газообмена. Лишь затем разворачивается следующая стадия процесса, приводящая к удалению пыли из легких. Подобная организация самоочистки альвеолярной области легких от пыли имеет немалый биологический смысл. Она не только обеспечивает быстрое освобождение дыхательной поверхности альвеол для нормального протекания газообмена, но и предотвращает образование в устьях ацинусов “пробок” из нагруженных пылью фагоцитов — конифагов. Тем самым не нарушается аэродинамика воздушных потоков в альвеолярной области и снижается опасность развития “болезней малых дыхательных путей” — бронхолитов и др. [7].

Пристального внимания заслуживает фагоцитарный механизм бактерицидной защиты. Фагоцитоз, открытый И.И.Мечниковым в 1883 году, представляет собой одно из важнейших звеньев невосприимчивости к инфекционным болезням. Молекулярные основы бактерицидности фагоцитоза уточняются вплоть до наших дней. Важнейшую роль в этом процессе играет кислородзависимая бактерицидная система фагоцитов, генерирующая свободные радикалы кислорода.

* Актовая лекция, прочитанная на 9-м Национальном конгрессе по болезням органов дыхания 3 октября 1999 г.

При контакте возбудителя инфекции, иммунного комплекса или пылевой частицы с мембраной фагоцита так интенсивно повышается уровень потребления кислорода клеткой, что это явление получило название "дыхательного взрыва". Например, при активации макрофагов пылевыми частицами кварца потребление кислорода увеличивается в 4 раза, частицами диоксида титана — в 1,5 раза. Еще больше возрастает потребление кислорода при активации макрофагов иммунными комплексами. И практически весь дополнительно поглощенный кислород не используется ни на энергетические, ни на пластические потребности клетки. Особая ферментная система фагоцитов, встроенная во внешнюю клеточную мембрану, NADPH-оксидаза изменяет электронную структуру молекулы кислорода, превращая его в главное оружие бактерицидной защиты клетки — кислородные радикалы.

Таким образом, первичный ответ организма на действие как микробного, так и пылевого аэрозоля стереотипен и заключается в мобилизации кислород-зависимой бактерицидной системы фагоцитов.

На поглощенный корпускулярный объект в фаголизосомах воздействуют высоко химически активные радикалы кислорода и молекулы других бактерицидных соединений. Затем нежизнеспособный микроорганизм "переваривается" концентрированной смесью лизосомальных ферментов и осуществляется представление (процессинг) выделенного антигена на наружную поверхность мембраны макрофага.

Однако если поглощенный объект — пылевая частица или микроорганизм — к этим влияниям нечувствителен, то длительно и в избыточном количестве образующиеся в процессе фагоцитоза активные формы кислорода могут явиться причиной развития ряда патологических изменений. Так, при взаимодействии с белками радикальные продукты вызывают окислительную модификацию их антигенных свойств. Этот механизм возникновения аутоантигенов отличается от хорошо известного способа образования путем присоединения гаптена. Но он также приводит к развитию аутоиммунного процесса. Последний в своей основе является иммунофизиологическим механизмом и лишь при высокой интенсивности и продолжительности появления аутоантигенов либо наследственной предрасположенности организма становится причиной развития аутоиммунных патологических изменений.

При контакте с ДНК радикальные продукты нарушают ее структуру и становятся виновниками появления мутагенных эффектов и развития злокачественных новообразований.

Кроме того, кислородные радикалы, частично инактивируя и изменяя соотношение протеаз и ингибиторов протеаз в легочной ткани, создают относительную недостаточность альфа-1-антитрипсина, чреватую опасностью развития эмфиземы и обструктивного синдрома.

Но прежде всего избыточное присутствие радикальных продуктов может стать причиной развития асептического воспаления в органах дыхания.

Обсудив влияние корпускулярных агентов (пылевые частицы, пыльца, микроорганизмы), обратимся теперь к рассмотрению механизма обезвреживания в органах дыхания чужеродных веществ, проникающих в клетки не с помощью фагоцитоза, а путем диффузии и пиноцитоза. Это жидкие токсические вещества, а также растворимые пары и газы.

Обезвреживание чужеродных химических веществ в органах дыхания осуществляется на обонятельном, бронхиальном и альвеолярном уровнях. Высокой ферментативной активностью в процессах обезвреживания обладает апикальная часть обонятельного эпителия и клетки узелков Боумана. В респираторном тракте биотрансформация осуществляется эпителиальными клетками Кларка, количество которых возрастает в терминальных бронхиолах. В альвеолах в процессах обезвреживания задействованы альвеолярные макрофаги, лейкоциты и пневмоциты второго типа.

В самом общем виде систему обезвреживания химических веществ в организме можно представить как состоящую условно из трех звеньев: биотрансформации, конъюгации и антиоксидантной защиты.

Задача первой фазы обезвреживания — биотрансформации — заключается в повышении растворимости поглощенных молекул, что облегчает их выведение из организма. Главная роль в реакциях первой фазы принадлежит ферментам монооксигеназам, основным компонентом которых является цитохром Р-450. При этом происходит образование не только нетоксичных, но и токсичных метаболитов, в том числе радикальных продуктов кислорода.

Во второй фазе детоксикации как нетоксичные, так и токсичные метаболиты в результате ферментативной реакции конъюгации присоединяют глюкуроновую кислоту или другие акцепторы. Образующиеся растворимые соединения выводятся из организма. Однако токсичные метаболиты успевают частично взаимодействовать и с другими эндогенными макромолекулами — с ДНК, оказывая на них канцерогенное влияние, с белками, выступая в роли гаптенных и придавая им свойства химических аллергенов техногенной природы.

Третье звено системы обезвреживания ксенобиотиков включает в себя ферментативные и неферментативные средства защиты от токсического действия радикалов кислорода, возникающих как на первых этапах обезвреживания, так и образующихся под влиянием веществ, обладающих прооксидантными свойствами — озона, оксидов азота и других. Как указывал академик РАМН Л.А.Тиунов [6], выход высокотоксичных радикалов кислорода при этом может быть столь значительным, что именно ими определяются пагубные последствия и клинические проявления воздействия исходного ксенобиотика.

И механизмы самоочищения легких от пылевых частиц, и механизмы бактерицидной защиты, и меха-

низмы обезвреживания химических соединений отличаются высокой "производительностью" и имеют огромное значение для сохранения здоровья индивида. Вместе с тем в связи с глубокими изменениями среды жизнедеятельности человека в наши дни в ряде случаев они не в состоянии обеспечить надежный заслон от негативных влияний.

Генеральная задача экологической пульмонологии заключается в изыскании средств, способствующих преодолению неблагоприятных воздействий химических и физических факторов природного, техногенного и бытового происхождения.

При любом способе проникновения чужеродных веществ в клетки, путем ли фагоцитоза или пиноцитоза и диффузии, одним из наиболее биологически значимых продуктов их метаболизма являются свободные радикалы. Поэтому рассмотрим их более подробно.

Свободные радикалы в физиологии и патологии легких

В представлениях о природе свободнорадикальных процессов при легочной патологии пока существуют немалые разночтения. Возьмите программу нашего конгресса. Какие только параметры не используются для характеристики свободнорадикального окисления при легочных заболеваниях. Создается впечатление, что, по мнению авторов, все свободнорадикальные процессы составляют один неразрывный цикл и безразлично, какие показатели использовать для оценки свободнорадикального статуса больного. Это отнюдь не так. Поэтому следует хотя бы кратко рассмотреть роль свободных радикалов в физиологии и патологии легких (рис.1).

Свободными радикалами называются молекулы или их части, имеющие на внешней орбитали неспа-

ренный электрон. Присоединение одного электрона к молекуле кислорода с помощью фермента НАДФН-оксидазы приводит к образованию супероксидного анион-радикала — O_2^- . Радикал обладает амфотерными окислительно-восстановительными свойствами и участвует во многих биохимических реакциях в клетке. Роль его в значительной мере регуляторная.

Присоединение второго электрона к молекуле кислорода ведет к образованию пероксида водорода — H_2O_2 . Синтез пероксида осуществляется главным образом ферментом супероксиддисмутазой (СОД). Пероксид водорода не является радикалом. Это соединение достаточно стабильно, не имеет заряда и может путем диффузии мигрировать в клетки и ткани. Поэтому пероксид водорода осуществляет роль "дальнобойного оружия", вызывающего окислительную модификацию отдаленно расположенных ферментов и макромолекул.

В нейтрофилах под влиянием фермента миелопероксидазы пероксид водорода присоединяет ион хлора и превращается в гипохлорит — ^-OCl , который является сильным окислителем, выполняющим активную бактерицидную функцию. В связи с высоким окислительным потенциалом гипохлорит накапливается в нейтрофилах в специальных гранулах, мембрана которых предохраняет цитоплазму клетки от повреждения. Пероксид водорода образуется не только ферментом СОД, но и некоторыми другими ферментами. Таким свойством обладает, например, фермент циклоксигеназа, который избытком образующегося пероксида водорода вызывает собственную деструкцию, "выключая" тем самым синтез простагландинов, когда влияние этих физиологически активных соединений организму больше не требуется. Таким образом, инактивация ряда ферментов пероксидом водорода представляет собой физиологический механизм регуляции их активности. В органах дыхания под влиянием факторов окружающей среды образование H_2O_2 может оказаться чрезмерным. В таком случае инактивация фермента и/или его ингибитора становится звеном патогенеза того или другого хронического неспецифического заболевания легких.

Продукт третьей стадии восстановления молекулы кислорода представляет собой гидроксильный радикал — HO^\cdot . Он отличается наиболее высоким окислительным потенциалом и вступает в химические реакции с биосубстратом практически на месте и в момент своего образования. Чрезвычайная химическая активность гидроксильного радикала делает невозможной ферментативную регуляцию его образования. В связи с этим предотвращение его "несанкционированного" возникновения осуществляется на предыдущем этапе. В организме сразу три фермента — каталаза, пероксидаза и глутатионпероксидаза — восстанавливают пероксид водорода до воды и молекулярного кислорода без образования свободных радикалов. Именно с гидроксильным радикалом связана, прежде всего, опасность токсического воздействия кислорода на организм.

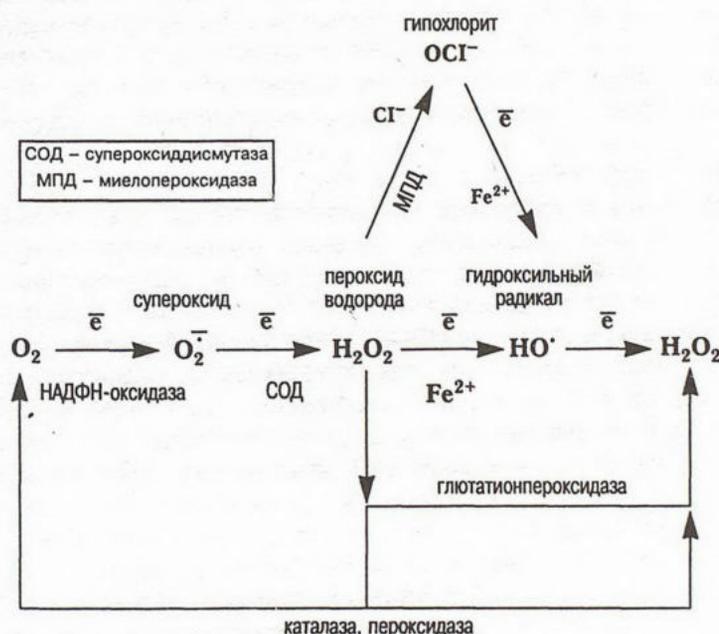


Рис. 1. Одноэлектронный путь восстановления кислорода

Преобразование пероксида водорода в гидроксильный радикал происходит под влиянием ионов металлов переменной валентности, чаще всего иона железа Fe^{2+} (реакция Фентона). Гипохлорит под влиянием двухвалентного иона железа также превращается в гидроксильный радикал (реакция А.Н.Осипова). Встреча пероксида водорода или гипохлорита с ионом двухвалентного железа происходит обычно в очаге воспаления. Выход гидроксильных радикалов в расчете на 1 моль Fe^{2+} в реакции А.Н.Осипова в 20 раз выше, чем в реакции Фентона [2].

Именно поэтому роль нейтрофилов и макрофагов в организме различна. Нейтрофил является "камикадзе" остро го воспаления. Макрофаг, в котором практически нет фермента миелопероксидазы и гипохлорит не образуется, служит ключевой клеткой хронического воспаления.

В очаге воспаления молекулы гипохлорита могут реагировать с молекулами пероксида водорода с образованием синглетного кислорода — 1O_2 , который также обладает большой химической активностью и бактерицидным действием.

Все продукты, образующиеся в ходе одноэлектронного восстановления кислорода, получили название "активные формы кислорода" (АФК), а состояние длительного избыточного образования АФК — "окислительного, или оксидативного, стресса".

Потенциальная способность фагоцитов генерировать АФК может повышаться после предварительной стимуляции. В эксперименте повышение бактерицидной способности достигается при инкубации клеток с кальциевым ионофором. Такие предварительно стимулированные фагоциты отвечают на стандартный сигнал 2–3-кратным увеличением продукции АФК. Это явление получило название "предстимуляция" (прайминг). Предстимуляцию вызывают некоторые продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ), изменяющие проницаемость клеточных мембран.

Но главным механизмом физиологической предстимуляции лейкоцитов в организме является их прохождение через сосудистое русло легких. Как показал Б.М.Мануилов [5], такая предстимуляция обусловлена нарастанием напряжения кислорода и снижением парциального давления углекислого газа в крови легочных капилляров. Усиленная диффузия кислорода в цитоплазму фагоцитов повышает активность клеточных ферментов НАДФН-оксидазы и миелопероксидазы и соответственно увеличивает продукцию АФК. Гипервентиляция легких вызывает повышение, а гиповентиляция, напротив, снижение генерации АФК лейкоцитами. При прохождении крови через сосудистое русло других органов — селезенки, почек, печени — в отличие от легких, происходит не повышение, а снижение способности лейкоцитов образовывать АФК. Предстимуляция лейкоцитов в легких не ограничивается только усилением синтеза АФК. Повышается также фагоцитарная активность лейкоцитов, синтез белков и др. Подобное улучшение

функциональной способности клеток обусловлено возросшей "производительностью" митохондрий и увеличением продукции АТФ. Предстимуляция лейкоцитов в легких имеет важное физиологическое значение, повышая их бактерицидную защиту в условиях постоянного контакта с внешней средой.

Одним из первых, если не самым первым, значение функционального состояния фагоцитов при заболеваниях легких понял председатель нашего конгресса академик РАМН А.Г.Чучалин. Им был проведен цикл исследований по активации макрофагов у больных с легочной патологией. В тот период научная база этих исследований была еще минимальной. Теперь можно вернуться к этой идее, опираясь на современные представления о предстимуляции лейкоцитов.

В бактерицидной защите органов дыхания, наряду с АФК, принимает участие оксид азота — NO. Роль оксида азота в физиологии и патологии органов дыхания активно изучается в последние годы. Оксид азота — газ, обладающий свойствами свободного радикала, благодаря непарному электрону на внешней орбитали. В организме он синтезируется ферментом NO-синтазой, локализованной главным образом в эндотелии сосудов и нервных окончаниях, а также в клетках соединительной ткани — макрофагах, нейтрофилах и фибробластах. В эндотелии сосудов фермент активируется нервным импульсом, очень быстро синтезирует пикомоли оксида азота, вызывающего расслабление миоцитов сосудистой стенки. Таким образом, оксид азота участвует в передаче нервного сигнала и регуляции тонуса сосуда. В полости носа и респираторном тракте оксид азота обуславливает рефлекторное расширение сосудов слизистой при вдыхании холодного воздуха с целью его обогрева и увлажнения.

Оксид азота, возникающий при активации фагоцитов, также изменяет тонус сосудов, расширяя их в очаге воспаления. Но еще важнее, что при взаимодействии с супероксидным анион-радикалом он образует пероксинитрит — $ONOO^-$, обладающий бактерицидным действием. В свою очередь, пероксинитрит под влиянием двухвалентного иона железа окисляется с образованием гидроксильного радикала и диоксида азота (рис.2). Причем оксид азота реагирует с супероксидным анион-радикалом в три раза быстрее, чем фермент СОД. Это позволяет ему успешно конкурировать за образование бактерицидных продуктов. Повидимому, пероксинитрит, как и пероксид водорода,



Рис.2. Синтез и окислительные превращения оксида азота

участвует в образовании гидроксильного радикала и может в конечном итоге изменять структуру ДНК, вызывая мутагенные эффекты и развитие новообразований. На это указывают следующие данные. Исследования, проведенные В.А.Комлевой [4] в ГНЦ — Институте биофизики МЗ РФ, показали, что канцерогенной активностью обладает летучая зола ТЭЦ. Нашей лабораторией были проведены исследования способности летучей золы вызывать образование АФК и оксида азота в суспензии лейкоцитов. Оказалось, что в такой модельной системе происходит усиленное накопление пероксинитрита. За многолетний период изучения производственных аэрозолей подобный результат получен впервые. Нельзя исключить, что выявленная канцерогенная активность летучей золы связана именно с генерацией пероксинитрита.

Если гидроксильный радикал взаимодействует не с ДНК и белками, а с липидами клеточной мембраны, то запускается цепная реакция ПОЛ. Химическая активность липидных радикалов ниже, чем гидроксильного радикала. Поэтому запуск процесса ПОЛ в определенной мере выступает в роли защитного механизма от воздействия гидроксильного радикала.

В основе ПОЛ лежит саморазвивающаяся цепная реакция, а не ферментативный процесс, как, например, при активации бактерицидной системы фагоцитов. Это различие указывает на то, что генерация АФК необходима организму периодически, при определенных условиях. Процесс ПОЛ, напротив, должен протекать в организме постоянно. Если бы в основе ПОЛ лежала ферментативная реакция, её пришлось бы активировать непрерывно. В ходе эволюции для ПОЛ стал использоваться гораздо более экономный химический процесс — цепная реакция. Как показал академик РАМН Ю.А.Владимиров [2], для коррекции ПОЛ в организме требуется не купирование, а регуляция скорости процесса. Регуляция интенсивности ПОЛ осуществляется не только, возможно, даже не столько с помощью антиоксидантов, сколько путем изменения состава жирных кислот, входящих в липидный бислой клеточных мембран. Это происходит потому, что под влиянием АФК стимулируется как ПОЛ, так и фосфолипоз. Например, при развитии силикотического фиброза в составе фосфолипидов легочной ткани резко уменьшается содержание наиболее метаболически активной фракции — фосфатидилсерина и постепенно снижаются доли фосфотидилхолина и фосфотидилэтаноламина. Одновременно нарастает содержание метаболически инертного сфингомиелина. Указанные изменения повышают устойчивость легочной ткани в условиях профессиональной пылевой патологии. Избыточная жировая нагрузка в виде умеренного количества подсолнечного масла, содержащего, как известно, метаболически активные ненасыщенные жирные кислоты, ускоряет гибель кониофагов и развитие фиброза легочной ткани. Сливочное масло подобным негативным действием не обладает. Данный пример указывает на то, что пред-

ставление о безоговорочной полезности растительных жиров в пищевом рационе нуждается в пересмотре.

Сказанное вовсе не означает, что нарушение процессов ПОЛ не грозит возникновением патологических изменений в организме. Несомненна роль ПОЛ в развитии атеросклероза и поражении центральной нервной системы. По-видимому, продукты ПОЛ являются мутагенами. Но вместе с тем в патологии органов дыхания процессы ПОЛ имеют меньшее значение, чем генерация АФК. К тому же изменения ПОЛ наступают всегда позднее и обычно представляют собой итоговую фазу, результирующую влияние многих факторов. В связи с этим указанный параметр в определенной мере подобен СОЭ. Как и СОЭ, определять уровень ПОЛ у легочных больных следует. Но в пульмонологической клинике нельзя опираться на него как на единственный или первостепенный показатель.

В заключение этого раздела доклада рассмотрим биохимические механизмы антиоксидантной защиты. Они представляют собой сложную систему, в которой могут быть выделены четыре главных звена:

- антиоксидантные ферменты (СОД, каталаза, пероксидаза, глутатионпероксидаза и др.);
- низкомолекулярные антиоксиданты, синтезируемые в организме (глутатион, мочевиная кислота, аминокислоты, содержащие сульфидрильную группу — цистеин и цистин и др. Особого упоминания заслуживают низкомолекулярные белки — металлотионеины, содержащие до 30% цистеина, который в составе этих белков в 770 раз более эффективен в инактивации свободных радикалов, чем цистеин глутатиона);
- естественные антиоксиданты, поступающие в организм с пищей (аскорбиновая кислота — витамин С, альфа-токоферол — витамин Е, рутин — витамин Р, и другие флавоноиды, бета-каротин и другие каротиноиды, предшественники группы витаминов А. Кроме витаминов и их предшественников, в эту же группу веществ могут быть отнесены химические элементы, входящие в состав активных центров антиоксидантных ферментов — селен, четыре атома которого входят в состав глутатионпероксидазы, цинк, входящий в состав СОД, и др.);
- специфические белки и пептиды, связывающие ионы переходных металлов, катализирующие реакции свободнорадикального окисления (ферритин — в клетках, трансферин — в плазме, церулоплазмин — в плазме, карнозин — в мышцах и др.).

Существующая в организме система антиоксидантной защиты поддерживает концентрацию АФК оксида азота, а также продуктов ПОЛ в легких на стационарном, безопасном уровне. Это и делает возможным существование здорового человека в течение определенного времени в условиях значительно более высокой их продукции: при вдыхании запыленного воздуха, курении, работе в кессоне, гипербарической оксигенации, гипоксической гипоксии, воспалении и др.

Роль факторов окружающей среды в развитии хронического обструктивного бронхита

Хронический бронхит представляет собой уникальную нозологическую форму, научное определение которой само по себе препятствует ранней диагностике и своевременной терапии заболевания. Не буду напоминать вам известное определение экспертов ВОЗ. Но и принятое сейчас понятие "хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)", хотя и вносит много ценного в вопросы эпидемиологии и лечения, еще в большей мере отдаляет больного от ранней постановки диагноза.

Этиологическими факторами ХОБ обычно признается курение, а также воздействие токсических газов, загрязняющих атмосферный воздух, прежде всего сернистого газа. Влиянию пыли уделяется меньшее внимание. Поскольку молекулярные и клеточные механизмы воздействия фиброгенной пыли до недавнего времени не были известны, пылевые частицы рассматривались обычно как сорбенты, усугубляющие действие диоксида серы и других токсических газов. Теперь мы можем оценить значение пылевого фактора более адекватно.

Прежде всего следует уточнить, какая пыль чаще всего вызывает развитие ХОБ? Воспаление респираторного тракта имеет место при любом пневмокониозе. Однако обструктивный синдром при пневмокониозах обычно отсутствует или слабо выражен. Такое положение обусловлено тем, что интерстициальный фиброз в определенной мере предохраняет строму легких от разрушения. Поэтому наибольшую опасность для развития обструктивного бронхита представляет пыль, не отличающаяся высокой цитотоксичностью и фиброгенностью. К числу подобных аэрозолей относится прежде всего пыль ископаемых углей. Иными словами, развитие ХОБ обуславливают этиологические факторы малой интенсивности. Отметим это важное обстоятельство. Оно поможет нам лучше понять дальнейший ход событий.

Механизм генерации АФК и гибели кониофагов под влиянием угольной пыли иной, чем при воздействии таких агрессивных видов пыли как кварц или асбест. При активации фагоцитов высокоцитотоксичной пылью основная часть поглощенного кислорода и энергетических ресурсов клетки расходуется на два параллельно идущих процесса: генерацию бактерицидных радикалов и работу ионных насосов, восстанавливающих ионное и осмотическое равновесие. По указанной причине происходит значительное и быстрое снижение уровня энергетической "валюты" клетки — аденозин-5-трифосфата (АТФ). В клетке развивается энергодефицитное состояние, нарушающее работу митохондрий и ведущее к быстрой гибели кониофага (рис.3). Реакция макрофагов на действие низкоцитотоксических видов пыли — каменного угля и оксида титана — другая, на первый взгляд, парадоксальная. Клетки, поглотившие большое количество

такого рода частиц, не только длительное время остаются жизнеспособными и подвижными. Они увеличиваются в объеме, в них возрастает число и размеры митохондрий. Отсюда и отмеченное повышение количества синтезируемой АТФ. Происходит типичная "рабочая" гипертрофия кониофага на внутриклеточном уровне. Гипертрофированные кониофаги, естественно, нуждаются в потреблении повышенного количества кислорода. Однако с увеличением размеров клетки отношение площади её поверхности к объему прогрессивно снижается, поскольку масса клетки возрастает пропорционально кубу, а поверхность — квадрату линейных размеров. Поэтому хотя общее потребление кислорода гипертрофированной клеткой увеличивается, на единицу массы оно уменьшается. В результате со временем поступление кислорода к митохондриям становится недостаточным. Внутриклеточная гипоксия нарушает режим их работы. В митохондриях начинается усиленное образование супероксидного анион-радикала. Только после этого наступит гибель гипертрофированного кониофага.

Поскольку фагоциты, поглотившие угольную пыль, длительное время сохраняют свою жизнеспособность, она удаляется из легких преимущественно по мукоци-

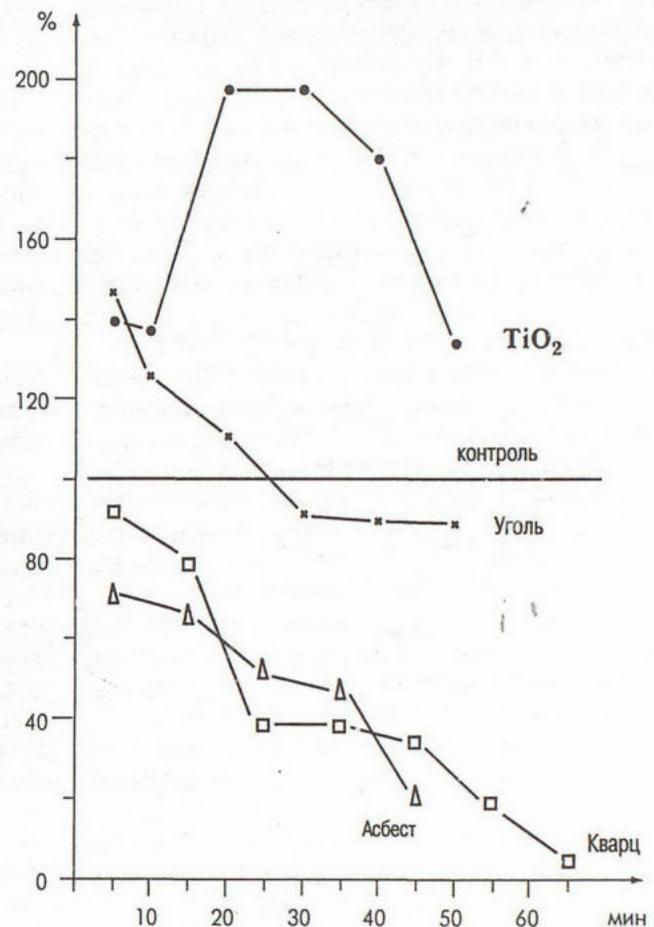


Рис.3. Изменение количества АТФ в суспензии макрофагов при инкубации с различными видами пыли

лиарному эскалатору респираторного тракта внутри кониофагов, а не по лимфатическим путям внеклеточно, как кварцевая пыль. Такой путь эвакуации пылевых частиц длительное время предохраняет легочную ткань от патологических изменений. Но в конце концов он приводит к развитию хронического пылевого бронхита — бронхита выведения. Движущей силой возникновения патологического процесса в бронхах являются чрезмерно гипертрофированные кониофаги, продуцирующие АФК. Они обуславливают развитие в бронхах асептического воспаления. Им же принадлежит ключевая роль и в появлении обструктивного синдрома, а также эмфиземы легких. По нашему мнению, в основе возникновения гиперреактивности бронхов при бронхиальной астме лежит такой же механизм инактивации фермента АФК, что и при развитии обструктивного синдрома. Не случайно у больных бронхиальной астмой в выдыхаемом воздухе повышено содержание пероксида водорода и оксида азота. Избыток их в легких способен частично инактивировать ферменты, оказывающие влияние на тонус гладкой мускулатуры бронхов. Весь вопрос в том, что это за фермент? Наиболее подходящим на подобную роль представляется Na,K-АТФаза гладкомышечных клеток бронхов. Частичная инактивация данного фермента приведет к повышению содержания ионов натрия в цитозоле миоцитов и появлению обусловленной этой причиной гиперчувствительности к констрикторным и, напротив, резистентности к дилаторным влияниям. Это именно те механизмы бронхоконстрикции, которым академик РАМН А.Г.Чучалин [7] придает в последнее время особое значение. Наличие подобного механизма одновременно объясняет, почему в Москве заболеваемость бронхиальной астмой возрастает пропорционально количеству автомашин и, следовательно, концентрации выхлопных газов, поступающих в воздушную среду города.

Необходимо подчеркнуть принципиальное сходство патогенеза хронического обструктивного бронхита при вдыхании пылевых частиц и курении табака. Известно, что табакокурение является значимым фактором риска развития хронического обструктивного бронхита. После присуждения в 1956 году академику Н.Н.Семенову Нобелевской премии за разработку теории цепных реакций горения и взрыва за рубежом были выполнены многочисленные исследования свободнорадикальных продуктов, содержащихся в табачном дыме. Было показано, что при горении табака, как и любого другого материала, имеет место цепная химическая реакция с участием АФК. Указанным экзогенным (табачным) радикалам и отводится в настоящее время главная роль в развитии бронхита курильщика [7–12]. Но при этом недооценивается значение эндогенных (клеточных) АФК, образующихся при контакте субмикроскопических взвешенных частиц сажи и других твердых продуктов табачного дыма (никотина, бензпирена) с клеточной мембраной альвеолярных макрофагов. О том, что фагоцитоз

твердых частиц табачного дыма действительно происходит в легких, свидетельствуют характерные морфологические изменения альвеолярных макрофагов курильщиков — песочная окраска цитоплазмы с интенсивно желтыми включениями. По этой причине подобные макрофаги можно рассматривать как биологические маркеры курильщика. В количественном отношении эндогенных АФК образуется неизмеримо больше, чем их содержится в табачном дыме. Период действия эндогенных АФК более продолжителен, так как не ограничен непосредственно временем курения. К тому же свободнорадикальные продукты табачного дыма наиболее активно влияют на верхние отделы респираторного тракта, вызывая воспаление и атрофию слизистой задней стенки глотки и трахеи, в то время как эндогенные АФК оказывают свое пагубное воздействие главным образом в альвеолярной области легких.

На основании анализа молекулярных и клеточных изменений в органах дыхания больных хроническим обструктивным бронхитом могут быть выделены четыре основные стадии заболевания (табл.1).

Стадия асептического воспаления. Обусловлена избыточной продукцией АФК в легочной ткани. Её основным клиническим проявлением является продуктивный кашель. О степени выраженности воспаления можно судить по уровню хемилюминесценции лейкоцитов БАЛ и/или крови. Для коррекции воспаления необходим прием растворимых в воде антиоксидантов (N-ацетилцистеин, аскорбиновая кислота). Полезны активные метаболиты цикла Кребса — глутаминовая кислота (глутаминат натрия) и яблочная кислота (малат), но не янтарная кислота (сукцинат), для которой клеточная мембрана плохо проницаема. Указанные метаболиты повышают устойчивость фагоцитов к патогенным факторам.

Стадия обструктивных изменений. Её причина — относительная недостаточность альфа-1-анти трипсина, возникающая в связи с нарушением баланса активности протеолитических ферментов и их ингибиторов в легочной ткани. Критерием служит степень снижения скорости выдоха. Установлено также повышение содержания пероксида водорода в выдыхаемом воздухе. Базовой терапией хронического обструктивного синдрома являются бронхорасширяющие средства, предпочтительно антихолинергической природы. Подобная терапия уменьшает тяжесть основного клинического симптома заболевания, снижает темпы прогрессирования патологического процесса, существенно улучшает качество жизни больных. Регенерации эластического каркаса легких могут способствовать ингаляции природных ингибиторов протеаз (контрикала, гордокса) или синтетического альфа-1-анти трипсина.

Стадия снижения бактерицидной защиты. Возникает в результате уменьшения предстимуляции лейкоцитов в легких в связи с нарастающей дыхательной недостаточностью, а также в связи с блока-

Стадии развития хронического обструктивного бронхита

(Б.Т.Величковский, 1995; К.С.Дулин, А.Г.Чучалин, 1998)

Стадия заболевания	Механизм развития	Маркеры	Лечебная тактика
Асептическое воспаление	Избыточная продукция АФК	Хемилюминесценция (ХЛ) лейкоцитов крови, БАЛ	Растворимые антиоксиданты (N-ацетилцистеин, аскорбиновая кислота), глутаминат натрия, малат
Обструктивные изменения	Относительная недостаточность α_1 -антитрипсина	Стойкое снижение скорости выдоха, H_2O_2 в выдыхаемом воздухе	Бронхолитики, предпочтительно антихолинергической природы. Ингаляция природных ингибиторов протеаз (контрикал, гордокс) или синтетического α_1 -антитрипсина
Подавление бактерицидной защиты легких	Отмена предстимуляции лейкоцитов в легких, блокада бактерицидной системы фагоцитов	Методы оценки нуждаются в совершенствовании	Вакцинация. Антибиотикотерапия. Иммуностимуляция (полиоксидоний). Оксигенотерапия?
Дыхательная недостаточность	Уменьшение суммарной дыхательной поверхности альвеол, коллабирование бронхиол на выдохе	Гипоксемия	Длительная оксигенотерапия в клинических и домашних условиях

дой кислородзависимой бактерицидной системы альвеолярных макрофагов и нейтрофилов вследствие развития атрофических изменений слизистой бронхов. Методика оценки степени подавления бактерицидной защиты легких нуждается в совершенствовании. Клиническим признаком указанной стадии служит появление гнойной мокроты. На этой стадии развития заболевания (и только на ней) появляется необходимость терапии антибиотиками, нередко в комбинации с иммуностимуляторами (полиоксидоний). Назначать антибиотики при таком обострении следует немедленно и в дозах, достаточных для подавления гнойного процесса. Оправдано использование специальных вакцин, а также испытание эффективности неинвазивной оксигенотерапии как средства восстановления феномена предстимуляции альвеолярных макрофагов.

Стадия выраженной дыхательной недостаточности. Обусловлена уменьшением суммарной дыхательной поверхности альвеол в связи с эмфиземой и коллабированием бронхиол на выдохе вследствие атрофии эластического каркаса и гладкой мускулатуры их стенок. Ведущий признак — гипоксемия. Характерна также напряженная, но мало эффективная работа внешнего дыхания. На этой стадии бронхолитические средства теряют свое терапевтическое значение. Для снижения дыхательной недостаточности необходима длительная оксигенотерапия как в стационаре, так и в домашних условиях.

Современные представления о ведущих патогенетических механизмах возникновения и прогрессирования хронического обструктивного бронхита пополняют арсенал лечебных средств и открывают подходы к комплексной патогенетической терапии различных стадий заболевания. Но главное, требуют активного вмешательства на самом раннем этапе развития

патологического процесса — стадии асептического воспаления. Начинать лечение следует, по-видимому, не позднее, чем через две недели постоянного кашля. Несомненно, не всем тем лицам, у кого имеется длительный продуктивный кашель, реально угрожает развитие и прогрессирование необратимых изменений респираторного тракта. Но длительный кашель связан с ведущим патогенетическим механизмом развития заболевания — асептическим воспалением. Поэтому отношение к нему со стороны как больных, так и медицинских работников следует изменить. Это тот редкий случай, когда оправдано самолечение, особенно учитывая наличие недостаточности витамина С у подавляющего большинства населения. Необходимо также повысить внимание к простуде и острому бронхиту. При остром бронхите при отсутствии признаков затихания патологического процесса лечение антибиотиками должно начинаться уже через неделю от начала заболевания и продолжаться до полного прекращения кашля.

Европейским Респираторным обществом дана классификация и оценка факторов риска развития ХОБЛ (табл.2). На наш взгляд, она нуждается в уточнении и пополнении. Рассмотрим вначале графу "внешние факторы" и в ней категорию "установленных причин", где наряду с "курением", значатся "профессиональные вредности — кадмий и кремний". Приведенные здесь химические элементы при хроническом воздействии вызывают интерстициальные изменения легких и нарушение функции внешнего дыхания главным образом по рестриктивному, а не обструктивному типу. Вместо них в качестве профессионального фактора риска развития ХОБЛ следует указать "пыль ископаемых углей". Установленным фактом является то, что воздействие угольной пыли на горнорабочих подземных выработок в настоящее

Факторы риска при ХОБЛ

Вероятность значения факторов	Внутренние факторы	Внешние факторы
Установленная	Дефицит α_1 -антитрипсина	Курение. Профессиональные вредности – кадмий, кремний
Высокая вероятность	Недоношенность. Высокий IgE. Бронхиальная гиперреактивность. Семейный характер заболевания Респираторные инфекции в детстве	Загрязнение воздуха, особенно SO ₂ . Бедность, низкое социально-экономическое положение. Пассивное курение в детском возрасте. Другие профессиональные вредности. Алкоголизм
Возможная вероятность	Генетическая предрасположенность (группа крови А, отсутствие IgA)	Аденовирусная инфекция Дефицит витамина С

время служит самой частой причиной развития профессионального хронического бронхита с обструктивным синдромом. В ряде стран профессиональный пылевой бронхит не признается самостоятельной нозологической единицей. Однако это обстоятельство не может служить препятствием для внесения в указанную графу “пыли ископаемых углей”, как не послужило препятствием для внесения в нее кремния и кадмия. В этой же графе внешних факторов риска, но характеризующихся “высокой вероятностью”, вместо слов: “загрязнение воздуха, особенно SO₂” необходимо указать “комбинированное воздействие газовых выбросов (особенно диоксида серы) и пылевых частиц (особенно летучей золы ТЭЦ)”. В графу внешних факторов риска, характеризующихся “возможной вероятностью”, могут быть добавлены “субмикроскопические пылевые частицы графита”. Основанием для этого служат результаты исследований Московского института пульмонологии, выявившие у 30% сталеваров автомобильного завода (ЗИЛа) обструктивные изменения функции внешнего дыхания. Возраст мужчин не превышал 45 лет. Практически никто из них не предъявлял жалобы со стороны легких, что типично для начальной стадии обструктивного бронхита и эмфиземы. Этиологическим фактором выявленных изменений, вероятнее всего, являются субмикроскопические пылевые частицы графита, выделяющиеся при наполнении ковшей чугуном и при заливке чугуна в печь. Содержание графитовой пыли в воздухе на отечественных заводах может достигать десятков мг/м³ как в рабочей зоне сталеваров, так и в кабинах мостовых кранов.

Могут быть внесены добавления и в графу “внутренние факторы”. К категории “установленных” факторов риска, на наш взгляд, необходимо добавить “мужской пол”. Повышенная заболеваемость хроническим обструктивным бронхитом у мужчин обусловлена не только большей распространенностью курения табака и большей частотой работы во вредных профессиях, но и относительно более высоким уровнем обмена веществ, в том числе свободнорадикального окисления. У женщин меньшая частота развития

ХОБ, как и большая продолжительность жизни (в среднем на 10 лет) связана с более низкой интенсивностью обмена веществ, более высокой активностью системы антиоксидантной защиты и повышенной устойчивостью к гипоксии как звену долговременной адаптации, реализуемой в период беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Величковский Б.Т. Патогенетическая терапия и профилактика хронического пылевого бронхита с обструктивным синдромом // Пульмонология. – 1995. – № 3. – С.6–19.
2. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестн. РАМН. – 1998. – № 7. – С.43–51.
3. Дулин К.С., Чучалин А.Г. Комплексная патогенетическая терапия хронического обструктивного бронхита // Человек и лекарство: (V Российский нац. конгр.) – М., 1998. – С.66.
4. Комлева В.А. Канцерогенная опасность загрязнения атмосферного воздуха выбросами предприятий атомной и тепловой энергетики: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1998.
5. Мануйлов Б.М. Регулирующая роль легких и других органов в генерации активных форм кислорода лейкоцитами, их фагоцитарной активности и механизмы этого явления в норме и патологии: Дис. ... д-ра биол. наук – М., 1994.
6. Тиунов Л.А. Биохимические механизмы адаптации и компенсации нарушенных функций при действии на организм химических веществ // Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций. – М.: Медицина, – 1987. – С.366–381.
7. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. – СПб.: Невский диалект, 1998.
8. Bluhm A.L., Weistein J., Sousa J.A. Free radicals in tobacco smoke // Nature. – 1971. – Vol.229. – P.500.
9. Church D.F., Burkey T.J., Pryor W.A. Preparation of human lung tissue from cigarette smokers for analysis by electron-spin resonance spectroscopy // Meth. Enzymol. – 1990. – Vol.168. – P.665–669.
10. Pryor W.A., Prier D.G., Church D.F. Electron-spin resonance study of mainstream cigarette smoke: nature of free radicals in gas-phase smoke and cigarette tar // Environ. Hlth Perspect. – 1983. – Vol.47. – P.345–355.
11. Pryor W.A., Stone K. Oxidants in cigarette smoke: radicals, hydrogen peroxides, peroxyhydrate and peroxyhydrate // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1993. – Vol.686. – P.12–28.
12. Zang L.Y., Stone K., Pryor W.A. Detection of free radicals in aqueous extracts of cigarette tar by electronspin resonance // Free Radic. Biol. Med. – 1995. – Vol.19. – P.161–167.

Поступила 15.03.2000