

Роль свободнорадикального окисления в патогенезе ХОБЛ

С. К. Соодаева

По материалам журнала "Атмосфера" 1(4) 2002
Главный редактор академик РАМН А.Г. Чучалин

Исследования последних лет показали, что свободнорадикальное окисление (СРО) играет ключевую роль в патогенезе многих заболеваний легких (бронхиальная астма, пневмонии, бронхиты, рак легкого и др.). Особое значение СРО имеет при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Свободные радикалы и активные формы кислорода в основном образуются при последовательном присоединении электронов к кислороду и в процессе свободнорадикального перекисного окисления липидов (ПОЛ).

В настоящее время известно, что в норме активные формы кислорода (АФК) (пероксид водорода, гипохлорит, кислородные радикалы - супероксид и гидроксил) играют важную роль во многих жизненно важных процессах в организме. Они участвуют в биоэнергетических процессах, поддержании гомеостаза, окислении и детоксикации экзо- и эндогенных соединений, обладают микробицидными свойствами, влияют на иммунитет. Защиту от повреждающего действия АФК обеспечивают в первую очередь специальные антиоксидантные ферменты: супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, ферменты редокс-системы глутатиона. В норме в системе оксиданты-антиоксиданты сохраняется равновесие. Нарушение этого баланса в пользу оксидантов приводит к развитию так называемого оксидативного стресса. Он выражается в избыточной продукции АФК и недостаточности антиоксидантной защиты. Неконтролируемая генерация АФК и их производных вызывает повреждение белков, нуклеиновых кислот, ферментов, биомембран и в конечном итоге приводит к развитию патологических состояний. Недостаток радикалов также влияет на жизненно важные функции организма. Нарушение стационарности СРО рассматривается в настоящее время как универсальный, неспе-

цифический механизм патогенеза, лежащий в основе различных заболеваний.

В принципе, любые органы и ткани могут пострадать от оксидативного повреждения. Однако легкие наиболее уязвимы в этом отношении, так как в них повышена возможность протекания свободнорадикальных реакций. В отличие от других органов, легкие непосредственно подвергаются действию кислорода - инициатора окисления, а также оксидантов, содержащихся в загрязненном воздухе (озон, диоксиды азота и серы и т.д.). Ткань легких содержит в избытке ненасыщенные жирные кислоты, которые являются субстратом ПОЛ. На легкие прямо воздействуют оксиданты, образующиеся при курении. Легкие подвергаются воздействию микроорганизмов, содержащихся в воздухе. Микроорганизмы и различные поллютанты активируют фагоцитирующие клетки, которые выделяют АФК, запускающие процессы СРО.

Общепринято, что основными факторами риска ХОБЛ являются курение, недостаточность α_1 -антитрипсина, воздействие вредных факторов внешней среды (инфекции, пыли, газов). Рассмотрим связь между этими факторами и оксидативным стрессом.

Около 90% пациентов с ХОБЛ - курильщики. Табачный дым является мощным источником оксидантов. Ингалируемый газовый компонент табачного дыма может содержать 10^{15} органических высокорепреактивных радикалов на одну затяжку. Газовая фаза дыма содержит высокие концентрации реактивных диенов и оксида азота. Оксид азота и пероксинитрит, образующийся при его взаимодействии с супероксидом, могут оказывать негативное влияние на развитие ХОБЛ.

Обнаружено, что курение ускоряет развитие эмфиземы у лиц с врожденным дефицитом α_1 -антитрипсина. Это связано с тем, что оксиданты инактивируют ингибиторы протеаз, повышается активность эластазы, которая повреждает органы дыхания, разрушая эластин,

.....
Светлана Кельдебековна Соодаева — докт. мед. наук, зав. лабораторией свободнорадикальных механизмов НИИ пульмонологии МЗ РФ.

белки экстрацеллюлярной мембраны и сурфактанта. Таким образом, оксиданты формируют дисбаланс в системе протеолиз-антипротеолиз.

Оксидативному стрессу у больных с ХОБЛ могут способствовать инфекции дыхательных путей. Прежде всего инфекции содействуют активации и рекрутированию фагоцитирующих клеток в легкие. Микроорганизмы (*Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*) обнаруживаются у больных с ХОБЛ даже в ремиссии, и они способны стимулировать продукцию АФК фагоцитами.

Деструкция ткани легких обусловлена и прямой токсичностью АФК. Оксиданты не только повреждают молекулы (белки, липиды, нуклеиновые кислоты), но также опосредуют множество процессов, благоприятствующих развитию ХОБЛ: повреждают фибробласты, снижают активность сурфактанта, стимулируют образование тромбосана, повышают проницаемость эпителия, ухудшают функцию ресничек и т.д.

Универсальной реакцией на воздействие этих факторов риска является хроническое воспаление - главная причина всех функциональных и морфологических проявлений ХОБЛ. В воспалительном процессе участвуют практически все клеточные элементы, а наибольшее значение придается фагоцитирующим клеткам (нейтрофилы, макрофаги, эозинофилы), которые обладают мощными специализированными системами генерации АФК.

Имеющиеся данные позволяют выстроить следующую последовательность окислительных реакций при активации фагоцитирующих клеток. Стимулированный фагоцит продуцирует супероксиды, которые образуют H_2O_2 . И супероксид, и пероксид водорода могут сами принимать участие в модификации макромолекул. Кроме этого из них образуются более сильные окислители - гидроксил, гипохлорит и пероксинитрит, которые способны повреждать белки, липиды, нуклеиновые кислоты. Модификация белков меняет их антигенные свойства, а окисление липидов (особенно арахидоновой кислоты) приводит к появлению хемоаттрактантов, увеличивающих миграцию фагоцитов. Таким образом, активация фагоцитов самопроизвольно усиливается, и в очагах воспаления может сформироваться порочный круг воспаления.

В мокроте и жидкости бронхоальвеолярного лаважа у курящих больных ХОБЛ обычно выявляется повышенное количество нейтрофилов. Аккумуляции клеток способствуют следующие причины. Оксиданты табачного дыма вызывают полимеризацию актина нейтрофилов и снижают их деформируемость. Снижение де-

формируемости способствует застреванию нейтрофилов в капиллярах легких и их адгезии к эндотелию. Адгезия клеток сопровождается генерацией АФК. Затем нейтрофилы мигрируют через межэндотелиальные пространства, которые увеличиваются под действием оксидантов. Гигантское скопление активированных нейтрофилов в капиллярной сети альвеол приводит к оксидативному стрессу, под действием которого происходит разрушение структурных элементов альвеол и формирование эмфиземы.

Альвеолярным макрофагам (АМ) отводится центральная роль в развитии ХОБЛ. АМ курящих людей спонтанно выделяют повышенное количество H_2O_2 , что связывают с их активацией и усилением оксидативного стресса. АМ курильщиков выделяют в 2 раза больше O_2 , чем клетки некурящих. При ХОБЛ генерация радикалов АМ резко возрастает.

Эозинофилия периферической крови идентифицируется как фактор риска развития обструкции дыхательных путей. При ХОБЛ обнаруживается увеличение числа эозинофилов в биоптатах бронхов и уровня эозинофильного катионного протеина. Обратимость обструкции у больных с тяжелой дыхательной недостаточностью и эмфиземой коррелирует с эозинофилией бронхов. Это позволило предположить, что эозинофилы могут вносить существенный вклад в развитие оксидативного стресса в легких. Действительно, *in vitro* они генерируют больше супероксида, чем нейтрофилы или АМ. АФК в эозинофилах образуются посредством эозинофильной пероксидазы, высвобождаемой из гранул при воздействии оксидантов.

Перекисное окисление и деградация белков чаще всего происходят при появлении каталитически активного свободного железа, поэтому железо играет важную роль в развитии ХОБЛ. Концентрация железа повышена в АМ курящих. Механизмы этого до конца не выяснены, но, по-видимому, одна из причин - наличие железа в табаке (каждая сигарета содержит 0,04 мкг железа). Выявлена прогрессирующая аккумуляция железа с возрастом у мужчин и в постменопаузе у женщин, т.е. в период усиления развития ХОБЛ.

Таким образом, в настоящее время накоплено много данных об изменении состояния СРО при ХОБЛ. Своевременное выявление и коррекция изменений СРО во многих случаях помогают предотвратить прогрессирование заболевания.

Наиболее изученным препаратом для антиоксидантной терапии при ХОБЛ является широко используемый N-ацетилцистеин (N-АЦ). Препарат обладает выраженной антиоксидантной активностью и инактивирует практически

все разновидности активных метаболитов кислорода, в том числе наиболее реакционноспособные формы. Более того, он проявляет свойства сильного комплексона.

Клиническая эффективность N-АЦ была исследована у больных с ХОБЛ во многих работах. Выявлено, что N-АЦ способствует уменьшению числа обострений и дней нетрудоспособности. У пациентов с ХОБЛ, принимавших N-АЦ в течение двух лет, падение ОФВ₂ было меньше, чем в группе без препарата. Этот благоприятный эффект N-АЦ был особенно выраженным у больных старше 50 лет: ежегодное падение ОФВ₂ у них составило 30 мл, а в контрольной группе – 54 мл.

Таким образом, своевременная и правильная коррекция свободнорадикального статуса может способствовать успешной терапии ХОБЛ. Л

От редакции

Пероральные формы N-ацетилцистеина (Флуимуцила) для пациентов с ХОБЛ

За 30 лет использования N-ацетилцистеина (Флуимуцила) было проведено большое количество научных исследований, и N-ацетилцистеин нашел широкое применение для лечения и профилактики ряда респираторных заболеваний и заболеваний, связанных с оксидативным стрессом. Данные мета-анализов доказали, что профилактическое лечение Флуимуцилом снижает частоту и продолжитель-

ность обострений у больных с хроническим бронхитом [1, 2]. При независимом фармакоэкономическом анализе было показано, что применение Флуимуцила при ХОБЛ снижает прямые расходы на лечение на 20% [3]. Группа экспертов Bandolier group (Оксфордский университет, Великобритания) с позиций доказательной медицины подтвердила высокую эффективность Флуимуцила [4].

Кроме того, в работе группы итальянских исследователей показано, что у больных с хроническими (не респираторными) заболеваниями пероральный Флуимуцил предотвращает развитие симптомов вирусных заболеваний (включая грипп), которые являются важным этиологическим фактором в развитии обострений хронического бронхита [5].

На основании обобщенных доказательств Флуимуцил рекомендован для лечения и профилактики обострений хронического бронхита в суточной дозе 600 мг длительными курсами от 3 до 6 мес.

Литература

1. Stay C et al. // Eur. Resp. J. 2000. V. 1 6. P. 253.
2. Grandje E.M. et al. // Clinical Therapeutics. 2000. V. 22. P. 209.
3. Grandje E.M. et al. // Phormacol. Res. 2000. V. 41. P. 39.
4. Bandolier 81, November 5, 2000 (www.ebandolier.com).
5. De Flora et al.// Eur. Resp. J. 1997. V. 10.P. 1535.