

А.Г. Чучалин, д.м.н., профессор, НИИ пульмонологии Минздравсоцразвития, г. Москва, Россия

# Табакокурение и болезни органов дыхания

**Табакокурение относится к одному из агрессивных факторов риска, приводящих к развитию болезней, имеющих большое социальное значение. В данной статье проанализированы научные публикации последних лет, которые освещают новые стороны повреждающего действия табачного дыма на организм человека и в первую очередь на органы дыхания.**



А.Г. Чучалин

Врачом, впервые установившим взаимосвязь между раком легких и табакокурением, был L. Adler (1912). С тех пор накоплен большой фактический материал о роли табакокурения как фактора риска в развитии значительной группы заболеваний легких, артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца, язвенной болезни желудка, разнообразных эндокринных заболеваний и многих других форм патологии человеческого организма. В этом ряду научных публикаций особое место занимают работы С. Fletcher и его учеников, которые были поистине пионерскими и явились мощным стимулом в развитии медицины, основанной на доказательствах. Авторы использовали при анализе математический аппарат и продемонстрировали изменения в ожидаемой продолжительности жизни человека в зависимости от стажа табакокурения (рис. 1). Archer Cochrane, возглавлявший в те годы группу клинических эпидемиологов, использовал эти данные как эталонную модель для разработки основополагающих принципов медицины, основанной на доказательствах.

Однако неопровержимые научные факты о вреде табакокурения не смогли сдержать стремительного роста рынка табачных изделий. Как видно из представленных официальных данных ВОЗ (рис. 2), Россия входит в число стран с высоким уровнем продаж табачных изделий, что означает и значительную распространенность онкологических, сердечно-сосудистых заболеваний, а также болезней органов дыхания.

Парадокс состоит в том, что современный мир за всю историю цивилизации знает о вреде табачных изделий как никогда много, но эти знания не смогли повлиять на бурный рост рынка табачной продукции.

Следует указать и на позитивный опыт некоторых государств. Так, Норвегия, Швеция, Канада, Дания и некоторые другие страны в последнее десятилетие провели эффективные образовательные и профилактические программы, что позволило им снизить число больных раком легкого. Эта форма онкологического заболевания является чувствительным индикатором агрессивного влияния табачного дыма на развитие неопластического процесса у человека. Опыт стран, о которых говорилось выше, и некоторых других не только убеждает в пагубном влиянии табачного дыма на здоровье человека, но и демонстрирует путь эффективной профилактики рака легких и многих других заболеваний.

Современное общество нуждается в достоверной научной информации, которая бы объективно отражала пагубное влияние табачного дыма на здоровье человека. Т.Н. Thatcher и соавт. (2007), S.R. Yang и соавт. (2007), I. Rahmanet и соавт. (2006) установили, что в одной затяжке сигареты табачный дым, проникающий в дыхательные пути человека, содержит около  $10^{15}$  свободных радикалов и около 4700 различных химических соединений. Необходимо подчеркнуть, что размеры отдельных частичек, входящих в состав табачного дыма, менее одного микрона.

**Размеры частиц позволяют классифицировать их как наночастицы, и это означает, что они проникают в дыхательные пути, свободно проходя альвеолярно-капиллярную мембрану.**

Эндотелиальные клетки капилляров малого круга кровообращения подвергаются повреждению — феномен эндотелиальной дисфункции. Трудно представить масштабы губительного воздействия табачного дыма, которому человек подвергает себя на протяжении всей своей жизни.

Реактивные формы альдегидов и хинонов играют ведущую роль в формировании окислительного стресса. Табачный дым вызывает не только острое повреждение легочной ткани, но и является непосредственной причиной воспалительного процесса; из просвета сосудов в ткани легких мигрируют макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки и CD8+ Т-лимфоциты. В локальных воспалительных очагах повышается уровень провоспалительных медиаторов. Т. Yoshida и соавт. (2007), а также Т. Tsubi и соавт. (2006) постулировали, что при эмфиземе легких старение клеток и пролиферация/апоптоз вовлечены в патофизиологический процесс. Как известно, деление клеток — высокорегулируемый процесс. Копии ДНК и хромосом, распределение их в делящихся клетках контролируется комплексом циклин/циклинзависимая киназа. Это семейство белков играет важную роль в регуляции процесса пролиферации клеток, что особенно проявляется при генотоксических стрессах. Из этого комплекса протеинов наиболее полно изучена роль p21 и p57 (C.J. Sherr et al., 1966;

S. Macip et al., 2002; R. Marcotte et al., 2002). Этими же авторами было показано, что p21 потенцирует воспалительный процесс, а также ингибирует апоптоз и пролиферацию. С указанными биологическими процессами связывают старение клеток. Эта гипотеза легла в основу исследования Н. Yao и соавт. (2008), которые показали, что при абляции гена белка p21 значительно модифицируется воспалительный ответ на проникновение табачного дыма в дыхательные пути экспериментального животного. Данные экстраполируются на человеческую популяцию, и их приводят в качестве доказательства высокой чувствительности определенной части людей к повреждающему действию табачного дыма.

Относительно новым направлением является исследование генотоксичности табачного дыма и его роли в ускорении процесса старения человеческого организма. Биологический процесс старения клеток происходит вследствие необратимой остановки деления и роста клеток, которая, в свою очередь, возникает вследствие повреждения ДНК.

**Табакокурение приводит к окислительному и генотоксическому стрессу, особая роль при этом отводится активным формам кислорода; с последними связывают процесс повреждения ДНК.**

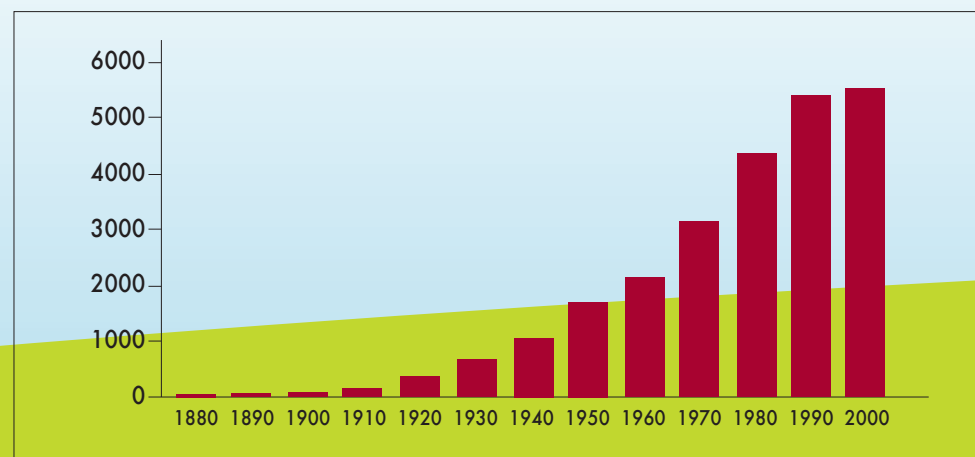
Естественно, этот процесс сложный. Однако следует подчеркнуть, что впервые за всю историю изучения влияния табачного дыма на человеческий организм описываются молекулярные механизмы, затрагивающие процесс деления клеток,

повреждение ДНК, нарушение процесса фосфорилирования, регенерации, пролиферации и апоптоза.

Функциональная активность комплекса циклин/циклинзависимая киназа играет также важную роль в формировании воспалительного процесса. Снижение фагоцитарной активности и числа альвеолярных макрофагов может явиться биологической причиной склонности курящего человека к инфекционным заболеваниям дыхательных путей. Необходимо подчеркнуть, что большие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) имеют низкую чувствительность к действию ингаляционных глюкокортикостероидов, что и объясняет невысокую противовоспалительную активность существующих ингаляционных лекарственных средств, используемых в лечебных программах для больных, страдающих ХОБЛ. Курящий человек оказывается в своеобразной ситуации: с одной стороны, он восприимчив к респираторной инфекции, с другой — у него снижена противовоспалительная активность многих лекарственных средств.

Таким образом, данные, полученные Н. Yao и соавт., заложили новые подходы в изучении патогенеза и биологического процесса старения при эмфиземе легких.

Другим направлением в изучении патобиологических процессов при ХОБЛ является изучение антиокислительных механизмов, что особенно важно в условиях окислительного стресса. В работе М. Siedlinski и соавт. (2008) были исследованы генетические механизмы, влияющие на уровень антиоксидантной защиты. Табачный дым содержит значительное количество свободных радикалов, которые при ингаляционном проникновении в дыхательные пути нарушают баланс в системе оксиданты/антиоксиданты. В процессе формирования этого дисбаланса, который охарактеризован как окислительный стресс, происходит повреждение биологических мембран клеток, входящих в структуру легочной ткани. Острое повреждение легочной ткани при хроническом табакокурении трансформируется в хронический воспалительный процесс дыхательных путей. Результатом воспалительного процесса является медленное, но прогрессирующее снижение вентиляционной функции легких. Клиническая картина этого патологического процесса известна как ХОБЛ. Баланс в системе оксиданты/антиоксиданты может быть поддержан повышенным содержанием антиоксидантов в пище (экзогенные источники поступления антиоксидантов) и повышенным синтезом эндогенных субстанций с антиоксидантной активностью. Основным эндогенным антиоксидантом является глутатион (GSH). Эпителиальный покров дыхательных путей содержит высокие





концентрации глутатиона, значительно превышая по этим параметрам другие органы и системы человеческого организма. У людей, которые курят, концентрация глутатиона еще больше возрастает, что отражает эндогенные адаптивные процессы, направленные на борьбу с окислительным стрессом. Глутатионтрансфераза играет важную роль в нейтрализации ксенобиотиков, поступающих разными путями в человеческий организм. Синтез глутатиона *de novo* происходит в два этапа. Первый наиболее чувствителен к нарушению синтеза; на этом этапе происходит конъюгация двух молекул аминокислоты цистеина посредством глутамат-цистеин лигазы (GCL – glutamate cysteine ligase). Гетеродимерный фермент (GCL) содержит каталитические и модифицирующие субъединицы, последние кодируются генами GCLC и GCLM. В исследованиях S. Nakamura и соавт. (2002), R. Gysin и соавт. (2007) был установлен полиморфизм GCLC и GCLM. Экспрессия генов локализована преимущественно в эпителиальных клетках дыхательных путей, что, возможно, и объясняет высокую антиоксидантную активность жидкости, прилегающей к апикальной части эпителия.

Группа профессора D. Postma исследовала повреждающее действие табачного дыма в зависимости от полиморфизма генов, кодирующих глутаматтрансферазу. Исследование было проведено на голландской популяции. Авторы установили, что функциональный полиморфизм гена GCLC влияет на прогрессивное снижение вентиляционной функции легких: в группе этой категории лиц отмечались более тяжелые стадии ХОБЛ. Таким образом, гипотеза о том, что основным патогенетическим механизмом в развитии ХОБЛ является нарушение в системе оксиданты/антиоксиданты, получила подтверждение при исследовании генов GCLC, GCLM, кодирующих синтез глутатиона – основного эндогенного антиоксиданта.

**Табакотурение является агрессивным фактором риска возникновения и прогрессирования большой и разнообразной по своим механизмам группы заболеваний, среди которых важное социальное значение имеют ХОБЛ, рак легких, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, остеопороз и некоторые другие.**

ХОБЛ возникает и развивается у человека под воздействием комплекса факторов, которые можно охарактеризовать как клинические и, с другой стороны, молекулярные (например, генетические). Это обстоятельство объясняет, почему из двух индивидов ХОБЛ развивается только у одного. Следует подчеркнуть, что табакотурение является агрессивным фактором риска развития этой формы легочной патологии. Как известно, функциональное развитие легких у человека заканчивается после 20 лет. Табакотурение приводит к редукции вентиляционной функции легких, преждевременно снижаются параметры функции внешнего дыхания, ускоренными темпами нарастает дыхательная недостаточность (I.V. Tager et al., 1976). Повреждающее действие табачного дыма резко возрастает у лиц с атопическими реакциями, дефицитом антиоксидантов. Необходимо подчеркнуть, что в условиях холодного климата и напряженной физической работы ингаляция табачного дыма провоцирует раннее развитие эмфиземы легких. Выше обсуждались генетические факторы, предрасполагающие к развитию ХОБЛ; к ним следует добавить полиморфизм гена ФНО $\alpha$ , металлопротеиназы, микросомальной эпоксидной гидролазы. Генетические маркеры исторически стали изучаться после того, как S. Eriksson (1964) описал дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина при эссенциальной эмфиземе легких. Клинические проявления ХОБЛ, возникающие от

воздействия табачного дыма, носят различный характер. Типичным проявлением является развитие эмфиземы: так называемый эмфизематозный тип ХОБЛ. Фенотипически он характеризуется пониженным весом, гипотрофией мышц, выраженной гиперинфляцией легочной ткани. Второй фенотип клинически проявляется кашлем, повышенной продукцией мокроты, развитием диффузного цианоза; у этой категории больных относительно рано развиваются признаки декомпенсированного легочного сердца. Этот фенотип ХОБЛ обозначается как бронхитический.

Наиболее тяжело протекает вариант хронического облитерирующего бронхита; при этой клинической форме рано формируются и прогрессируют признаки дыхательной недостаточности. На ранних этапах развития облитерирующего бронхита больные становятся зависимыми от ингаляций кислородом; они, как правило, резистентны к лекарственным средствам, предназначенным улучшить вентиляционную функцию легких.

Одной из редких форм легочной патологии является эозинофильная гранулема; другие обозначения данной патологии – легочный гранулематоз клетками Лангерганса, легочный гистиоцитоз X (последний термин употребляется наиболее часто). Природа заболевания остается до конца не изученной, однако подчеркивается, что фактором риска в развитии гранулематозного процесса в легких является табакотурение. Доказательством служит развитие бронхита, в стенке терминального отдела дыхательных путей мигрируют макрофаги, содержащие характерные включения в фаголизосомах элементов табачного дыма (маркеры табачного дыма). Болезнь поражает людей в молодом возрасте, характеризуется повторными пневмотораксами и нарастающей одышкой. Диагноз подтверждается после проведения имидж-диагностики, но для окончательной постановки диагноза необходимо провести биопсию легких, которая позволяет выявить характерные морфологические изменения. Однако в более сложных случаях требуется проведение иммуногистохимических исследований; с их помощью можно выявить S-100 протеин или же CD1 антиген, располагающийся на поверхности клеток, которые являются высокочувствительными маркерами гистиоцитоза X (рис. 3).

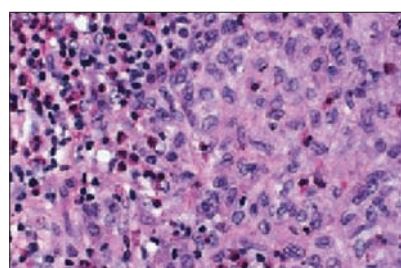


Рис. 3. Иммуногистохимическая картина гистиоцитоза

Больные, страдающие бронхиальной астмой, часто отмечают, что табачный дым является причиной возникновения приступообразного кашля, а в более тяжелых случаях – развития удушья.

**Табакотурение является фактором, который повышает порог чувствительности к аллергенам, являющимся причиной сенсibilизации больного бронхиальной астмой (J.C. Celedon et al. (1999)).**

Данная закономерность прослеживается и в случаях развития профессиональной бронхиальной астмы. При обработке платиновых пластин у табакокурльщиков чаще возникает бронхиальная астма по сравнению с теми рабочими, которые не курят. Предполагается, что табачный дым способствует сенсibilизации к аллергенам, в состав которых входят соли платины. Тяжелые аллергические реакции

возникают на клещевину (*Ricinus communis*), мясо краба, кофе и некоторые другие вещества (M. Chan-Yeung et al., 1982), сенсibilизация к которым чаще возникает у курящих табак.

Рак легких является одной из наиболее распространенных форм злокачественных заболеваний у человека. В США от рака легких ежегодно умирают около 160 тыс. человек. Актуальность проблемы подчеркивается сопоставлением с раком молочной железы, колоректальным и раком предстательной железы; число смертельных исходов в США составило в 2007 г. 120 тыс., т. е. рак легких является лидирующей формой злокачественного новообразования. В России ежегодно от рака легких умирают около 90 тыс. человек. Эти цифры красноречиво свидетельствуют, насколько злободневна для современного общества разработка эффективных целевых профилактических программ, методов ранней диагностики и эффективных методов лечения. С этих позиций особое отношение в обществе должно сформироваться к профилактическим программам, направленным на борьбу с табакотурением, которое является основным фактором риска в возникновении рака легких. Следует подчеркнуть, что с табакотурением связывают развитие рака легких более чем в 80% всех случаев. В оставшихся 20% случаев рака легких факторами риска являются асбест, полициклические ароматические гидрокарбонаты, эфирные соединения, радон и некоторые другие. В женской популяции структура факторов риска отличается от мужской. Однако в последнее время, когда табакотурение стало достаточно широко распространяться и среди женщин, эта разница в факторах риска нивелировалась.

Эпидемиологическое исследование о роли табачного дыма в развитии рака легкого было выполнено R. Doll, R. Peto и соавт. (2004). Доктор R. Peto входил в исследовательскую группу профессора С. Fletcher, они смогли продемонстрировать негативное влияние табачного дыма на ожидаемую продолжительность жизни курящего человека. Из большого числа эпидемиологических исследований, как уже отмечалось выше, особое место занимает работа R. Doll и соавт. Исследование было начато еще в 1951 г. и продолжалось до 2001 г.; наблюдение велось за 34 439 врачами мужского пола, проживающими в Великобритании. Основной вывод, который делают авторы: продолжительность жизни курящего врача в среднем на 10 лет меньше, чем у некурящего. Если суммировать эпидемиологические исследования по фактору риска табакотурения в возникновении рака легких, то можно констатировать: планы исследований логически построены, имеют высокий уровень доказательств, временные интервалы в проведении исследований выверены, и, наконец, они когерентны.

**Дополнительными факторами, влияющими на развитие рака легкого, являются возраст, с которого человек стал курить; интенсивность табакотурения; содержание никотина и смолы в табачном дыме; использование сигарет без фильтра.**

Табакотурение с использованием трубок, сигары не снижает риска развития рака легких. Необходимо подчеркнуть, что молодые люди стали использовать сигареты, содержащие марихуану, кокаин и другие наркотические вещества. Научных публикаций недостаточно, чтобы сделать об этом выводы того же уровня, что и в случаях табакотурения. Но имеющиеся данные свидетельствуют о том, что метаплазия и дисплазия эпителиального покрова дыхательных путей наступает достаточно рано у тех лиц, которые курят марихуану (S.H. Bassky et al., 1988).

Прямая зависимость между табакотурением и развитием бронхиальной карциномы установлена при исследовании метаболита табачного дыма бензпирена, который повреждает в трех локусах ген p53 – ген-супрессор процесса амплификации онкогенов (M.F. Denissenko et al., 1996).

Таким образом, современные научные исследования по изучению механизмов повреждающего действия табачного дыма на организм человека позволили выделить три наиболее важные области. Табакотурение является фактором, с которым связывают процесс биологического старения клеток человеческого организма. Табачный дым нарушает равновесие в системе оксиданты/антиоксиданты и приводит к формированию окислительного стресса. Высокая продукция активных форм кислорода, а также определенные химические соединения (альдегиды и другие) индуцируют хронический воспалительный процесс дыхательных путей. Наконец, сложный химический состав табачного дыма обладает выраженными генотоксическими свойствами.

**Ответ организма на повреждающее действие табачного дыма во многом зависит от экспрессии генов эпителиального покрова дыхательных путей как в формировании механизмов защиты, так и в процессе амплификации онкогенов.**

Клинические формы поражения органов дыхания при табакотурении очень разнообразны. Наиболее распространенной патологией является развитие ХОБЛ. Следует отметить, что фенотипически клинические формы ХОБЛ разнятся: эмфизематозный тип, бронхитический, бронхит курящего человека. Ингаляционное проникновение табачного дыма в дыхательные пути может стать причиной развития гранулематозного процесса. Свидетельством такой формы поражения легких является развитие гистиоцитоза X. Табакотурение является также причиной формирования феномена гиперреактивности дыхательных путей, что приобретает особую клиническую значимость у больных бронхиальной астмой. Особое место уделяется профессиональным формам бронхиальной астмы, при которых табачный дым может выступать как триггерный фактор или же способствовать сенсibilизации, например, к солям, содержащим платину. Особое место занимает табакотурение как фактор риска в развитии рака легких. Эпидемиологические исследования продемонстрировали прямую связь между расширением рынка табачных изделий и ростом числа больных раком легких. За предельно короткий промежуток времени одна из редких форм злокачественного новообразования у человека трансформировалась под воздействием табака в самую распространенную форму рака.

При всей убедительности научных данных об агрессивных свойствах табачного дыма разработать эффективные профилактические программы пока не удается.

Остается еще много нерешенных вопросов о влиянии табачного дыма на организм человека. К ним, в частности, относится взаимодействие табачного дыма и целого ряда лекарственных субстанций. Так, известно, что снижается эффект действия макролидов, теофиллина, ингаляционных глюкокортикостероидов и целого ряда других лекарственных средств. Возможно, что высокая устойчивость к химиотерапевтическим препаратам у больных туберкулезом связана с тем фактом, что прием лекарственных средств происходит на фоне агрессивного воздействия табачного дыма.

Список литературы находится в редакции.

Русский медицинский журнал,  
2008, том 16, № 22.