

УДК 616.24-036.12

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ

Н.Ю. Григорьева, Е.Г. Шарабрин, А.Н. Кузнецов,

ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия», МЛПУ «Городская клиническая больница № 5», г. Н. Новгород

Контактная информация: Григорьева Наталья Юрьевна, к. м. н. - раб. тел. - (831) 438-98-19, e-mail: grigoreva28@mail.ru

В обзоре проанализированы факторы риска и основные механизмы развития хронической обструктивной болезни легких. На основании этих сведений и результатов собственных исследований научно обосновано оригинальное определение этой патологии, отражающее основные патогенетические процессы в бронхах, паренхиме легких, легочных сосудах, а также функциональные нарушения и ведущие клинические синдромы, определяющие выбор методов лечения заболевания.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, свободно-радикальное окисление, оксид азота, легочная гипертензия, хроническое легочное сердце.

Risk factors and main mechanisms of progress of chronic obstructive disease of lungs are analyzed in the overview. On the basis of the information and results of self-studies original definition of this abnormality is scientifically grounded. It reflects main pathogenetic processes in bronchus, lungs parenchyma, lungs vessels, and functional disorders and leading clinical syndromes, specifying choice of methods for disease treatment.

Key words: chronic obstructive disease of lungs, free radical oxidation, nitrogen oxide, pulmonary hypertension, chronic cor pulmonale.

Исторический период научного познания обструктивных заболеваний органов дыхания охватывает более двух столетий. Лишь в 1959 году впервые на международном уровне попытались унифицировать подходы к интерпретации бронхолегочной патологии [1]. Основной трудностью было отсутствие единых терминов, использовавшихся для обозначения хронических легочных заболеваний. В Западной Европе чаще пользовались термином «бронхит» [2], в США – «эмфизема» [2], а в странах Восточной Европы и в СССР – «хроническая пневмония» и «хронические неспецифические заболевания легких (ХНЗЛ)» [3]. Впоследствии появился термин «хронические обструктивные заболевания легких (ХОЗЛ)», под которым понимали хронический обструктивный бронхит (ХОБ) и бронхиальную астму среднетяжелого и тяжелого течения [4]. В середине 90-х годов прошлого столетия вышеупомянутые определения трансформировались в понятие «хронические обструктивные болезни легких» (в англоязычной литературе: chronic obstructive pulmonary disease, COPD), объединяющее группу хронических заболеваний респираторной системы, основным признаком которых является прогрессирующая необратимая бронхиальная

обструкция и нарастание хронической дыхательной недостаточности [5]. В эту группу входили ХОБ, эмфизема легких (ЭЛ), некоторые формы бронхиальной астмы, а также бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз и облитерирующий бронхит [5].

В 2001 году на основании доклада рабочей группы Национального института сердца, легких и крови и ВОЗ была принята программа GOLD (Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ) [6]. В России по инициативе Российского респираторного общества создана Федеральная программа по ХОБЛ, дополненная и переработанная в 2006 году [7]. Следует отметить, что в литературе, в том числе и в официальных документах, отсутствует единое четкое и согласованное определение этого заболевания, хотя понятие «хроническая обструктивная болезнь легких» уже распространено в клинической практике и рекомендовано к использованию в Международной классификации болезней (МКБ-10) [7,8,9,10,11]. На основании анализа имеющихся в литературе сведений о патогенезе и течении этой патологии, результатов собственных исследований мы сформулировали следующее определение ХОБЛ.

Хроническая обструктивная болезнь легких – это системное прогрессирующее заболевание, характеризующееся стойкой, необратимой и постоянно нарастающей обструкцией бронхиального дерева на различных уровнях (нарушение вентиляции), деструкцией паренхимы (нарушение газообмена), ремоделированием легочных сосудов, ремоделированием сердца, клиническими проявлениями которого являются дыхательная недостаточность, легочная гипертензия с развитием хронического легочного сердца и легочно-сердечной недостаточности.

Становится очевидным главное отличие ХОБЛ от так называемого хронического необструктивного бронхита (ХНБ), или бронхита курильщика (термин, который, безусловно, имеет право на существование) – отсутствие обструкции бронхиального дерева и повреждения паренхимы легких. При ХНБ активность воспаления невысокая, отсутствуют критические нарушения вентиляции, не разрушаются альвеолы и не возникают связанные с этим нарушения газообмена. Это лишь хроническое вялотекущее воспаление слизистой бронхов с нарушением их дренажной функции под воздействием табачного дыма. Необструктивный бронхит имеет место практически у каждого курильщика [7, 8]. При бронхиальной астме наблюдается обратимая обструкция бронхов, основным компонентом которой является бронхоспазм [5].

Статистические данные о заболеваемости ХОБЛ в России недостоверны ввиду имеющихся терминологических расхождений, приводящих к гиподиагностике заболевания. Согласно сведениям ВОЗ, к 2020 году эта патология займет 5-е место среди двенадцати наиболее распространенных болезней в мире, а также третье место (сейчас шестое) среди причин смертности [6, 12].

К настоящему времени четко определены факторы риска возникновения хронической обструктивной болезни легких, главным из которых является курение [13]. Девяносто процентов больных ХОБЛ – заядлые курильщики. В 10% случаев ХОБЛ связана с загрязнением атмосферного воздуха, профессиональными вредностями и генетическим дефектом в виде дефицита α -антитрипсина, который является основным ингибитором эластазы нейтрофилов [6, 7, 14]. Однако не следует думать, что у всех без исключения курильщиков развивается хроническая обструктивная болезнь легких. Конечно, нет. Из них страдают лишь 20% [7, 8, 15]. Очевидно, имеет место наследственная «уязвимость» бронхолегочной системы и соответственно ее устойчивость к воздействию табачного дыма [15, 16].

Бактериальная и вирусная инфекция лишь усиливает воспалительные реакции, обуславливая в ряде случаев прогрессирование заболевания, но не определяя его возникновения [6, 7].

Пусковым механизмом возникновения хронической обструктивной болезни легких является развитие выраженного воспалительного процесса в мелких бронхах под воздействием сигаретного дыма или других раздражителей (продукты

сгорания топлива). Наблюдается инфильтрация стенок бронхиол альвеолярными макрофагами, Т-лимфоцитами, нейтрофилами, развивается фиброз стенок [12]. Эти активные процессы определяют раннюю и быструю обструкцию мелких бронхов – главное патогенетическое звено, определяющее запуск каскада реакций [13].

При разрушении нейтрофилов выделяется большое количество протеаз. Очевидно, что антипротеолитическая система (α -антитрипсин, тканевые ингибиторы протеаз TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3) не может противостоять увеличивающейся концентрации и активности протеолитических ферментов: наблюдается аутолиз межальвеолярных перегородок и разрушение эластического каркаса легких [17, 18, 19]. Это приводит к развитию центриацинарной эмфиземы и появлению ее клинического признака – дыхательной недостаточности [8]. Не исключается, что высокая активность антипротеазной системы является фактором, предупреждающим прогрессирование ХОБЛ и развитие эмфиземы у курильщиков [12, 17]. У пациентов с наследственным дефицитом α -антитрипсина деструкция альвеолярных стенок происходит на всем протяжении легкого, то есть имеет место панацинарная эмфизема [8].

С ранних стадий развития ХОБЛ развивается не только местное (бронхолегочное), но и системное воспаление за счет выхода цитокинов и свободных радикалов из бронхолегочной системы в кровоток. Это подтверждает повышенный уровень маркеров воспаления в периферической крови, а именно: С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, лейкоцитов, провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, интерлейкин-8, фактор некроза опухоли α) [12, 20]. Усиливая продукцию цитокинов, СРБ активизирует систему комплемента, стимулирует захват липопротеидов низкой плотности макрофагами, а также усиливает адгезию лейкоцитов сосудистым эндотелием [21].

В литературе имеется достаточно доказательств, что свободно-радикальное окисление (СРО) играет важную роль в патогенезе ХОБЛ [6, 7, 8, 22]. Свободные радикалы (СР) представляют собой молекулы (перекиси водорода) или фрагменты молекул (супероксидный анион, гидроксильный радикал), имеющие в одном из атомов кислорода неспаренный электрон и способные вступать во взаимодействие между собой с образованием перекиси водорода или непосредственно окислять органические молекулы [8, 22]. Свободные радикалы имеются в сигаретном дыме, а также образуются при активации нейтрофилов и Т-лимфоцитов. Среди отрицательных эффектов СР можно назвать ингибирование протеаз, активацию ядерного фактора (Nuclear Factor- κ B), фактора некроза опухоли α (Tumor Necrosis Factor α) и интерлейкина-8 (Interleukin-8), которые вызывают активацию нейтрофилов [12, 23]. Свободные радикалы увеличивают продукцию слизи, а также выход плазмы в межклеточное пространство – все это усугубляет бронхообструкцию [6, 12, 22].

Свободно-радикальное окисление не локализовано, развивается лавинообразно в любых тканях и органах и контролируется

физиологической антиоксидантной системой, которая состоит из двух механизмов – антирадикальной цепи глутатион-аскорбат-токоферол, ингибирующей СРО на стадии образования свободных радикалов, и группы антиоксидантных ферментов (пероксидаза, каталаза, супероксиддисмутаза), элиминирующих образовавшиеся перекиси [6, 12, 24]. В норме в системе оксиданты–антиоксиданты сохраняется равновесие. Нарушение баланса в пользу оксидантов приводит к инициации СРО и развитию так называемого оксидативного стресса, который выражается в избыточной продукции свободных радикалов в условиях недостаточной антиоксидантной защиты [24, 25].

Вследствие гипоксии (нарушение вентиляции и газообмена) происходит значительное повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, что приводит к выбросу катехоламинов, в частности норадреналина, даже при стабильном характере бронхиальной обструкции [23, 26, 27, 28]. Повышается выработка ангиотензина II, оказывающего мощный вазоконстрикторный эффект. Параллельно снижается способность эндотелия синтезировать и высвобождать эндогенные релаксирующие факторы, такие как простаглицлин (PGI₂), простаглицдин E₂ (PGE₂) и оксид азота (NO), которому придается особое значение в генезе ЛГ у больных ХОБЛ [28].

Синтез эндогенного NO регулируется NO-синтазой (NOS). Существует три изоформы NOS: нейрональная – nNOS, индуцибельная (макрофагальная) – iNOS, эндотелиальная – eNOS [29–32]. О концентрации NO судят по содержанию в крови его метаболитов NO₂ и NO₃ [31].

Эффекты NO на гладкомышечные клетки сосудистой стенки связаны с активностью eNOS. В начале развития ХОБЛ имеет место повышение как общего, так и локального (в сосудах малого круга кровообращения) синтеза NO, направленное на расслабление спазмированной гладкой мускулатуры бронхов и сосудов МКК, то есть носит компенсаторный характер [28].

По мере прогрессирования заболевания происходит снижение активности eNOS (эндотелиальной) и, следовательно, синтеза NO, отвечающего за вазодилатацию, прогрессивно нарушается равновесие вазодилатирующих и вазоконстрикторных механизмов в пользу последних [28]. Возникает состояние дисфункции эндотелия. Дальнейший синтез NO уже происходит в основном не под воздействием eNOS (эндотелиальной), а определяется iNOS (макрофагальной), активность которой возрастает под воздействием провоспалительных цитокинов и эндотоксинов [28]. Как известно, такой «другой» оксид азота не обладает свойством вазодилатации [32]. Таким образом, у больных ХОБЛ уровни метаболитов оксида азота (NO₂; NO₃) в крови не отражают истинное количество «вазодилатирующего» NO и не позволяют определить концентрации «различных оксидов азота», образующихся под контролем разных NO-синтаз. По всей видимости, большее клиническое значение будет иметь определение содержания и активности эндотелиальной и макрофагальной NO-синтаз.

Оксид азота в высоких концентрациях оказывает прямое токсическое действие на миокард и легочную ткань, активизируя процессы интерстициального роста и фиброза, в том числе и в стенках легочных артерий, что получило название ремоделирование сосудов. Последнее характеризуется миграцией и пролиферацией гладкомышечных клеток в интиму, развитием фиброэластоэза стенки сосуда, пролиферацией средней оболочки артерии, утолщением адвентиции [26, 27, 33]. Однажды возникнув, такие явления неуклонно прогрессируют и усугубляются [26].

Морфо-функциональные отклонения правого желудочка (ПЖ) выявляются на самых ранних стадиях заболевания [34]. Главной причиной является ремоделирование сосудов легких, что сопровождается уменьшением их внутреннего диаметра, снижением эластичности и, следовательно, ростом периферического сопротивления малого круга кровообращения и закономерным увеличением нагрузки на ПЖ.

Наблюдается увеличение массы миокарда ПЖ и толщины его передней стенки, диастолического и систолического размеров, что сопровождается диастолической дисфункцией правого желудочка. Гипертрофируется межпредсердная перегородка, повышается среднее давление в легочной артерии (СрДЛА) и в итоге развивается выраженная систолическая дисфункция правого желудочка [34, 35].

У больных ХОБЛ на этапе формирования компенсированного хронического легочного сердца (ХЛС) в процесс ремоделирования закономерно вовлекаются левые отделы [34]. Наблюдается гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) с увеличением его размеров (в том числе и за счет увеличения полостей) [34]. Возникает диастолическая дисфункция ЛЖ. При декомпенсированном ХЛС снижается фракция выброса левого желудочка и присоединяется систолическая дисфункция [35]. По всей видимости процессы ремоделирования сердца, приводящие в конечном итоге к развитию хронической сердечной недостаточности у больных ХОБЛ, неизбежны при естественном течении заболевания.

По мере прогрессирования ХОБЛ увеличивается число аритмий, пусковыми механизмами которых являются: изменение плотности и чувствительности бета-адренорецепторов и холинорецепторов бронхиально-сосудистой системы, активация процессов перекисного окисления липидов, гипоксия, дилатация полостей сердца [7, 8, 21, 36–41]. Нарушения ритма еще в большей степени изменяют гемодинамику и способствуют дальнейшей морфофункциональной перестройке сердечной мышцы.

Заключение. Хроническая обструктивная болезнь легких является самостоятельной нозологической формой, системной патологией и именно с этой позиции следует рассматривать механизмы патогенеза, звенья естественного течения, а также потенциальные методы диагностики и лечения ХОБЛ.

Отличием ХОБЛ от других легочных заболеваний является стойкая необратимая обструкция бронхов, запускающая,

Обзоры

наряду с воспалением, большинство патогенетических механизмов, которые носят характер так называемых «порочных кругов». Это является причиной непрерывного прогрессивного естественного течения заболевания.

Заболевание имеет тенденцию к весьма быстрому распространению, что связано с возрастающей интенсивностью воздействия факторов риска: курение, загрязнение окружающей среды, наследственные причины.

Предложенное определение ХОБЛ показывает основные патогенетические процессы в бронхах, паренхиме легких, легочных сосудах, а также функциональные нарушения и ведущие клинические синдромы, определяющие выбор методов лечения заболевания, что позволяет, на наш взгляд, провести четкую дифференциальную диагностику. Хотелось бы надеяться, что более четкое и полное определение хронической обструктивной болезни легких обеспечит точную раннюю диагностику заболевания, а следовательно и раннее назначение лечения, что позволит замедлить течение патологического процесса.

МА

ЛИТЕРАТУРА

1. Ciba Guest Symposium. Terminology, definitions and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. *Thorax* 1959; 14: 286-299.
2. Medical Research Council. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. *Lancet* 1965; 1: 775-779.
3. Лешукович Ю.В. Эпидемиология неспецифических заболеваний легких. Дис...докт. мед. наук. СПб.; 1986.
4. Кокосов А.Н. Хронический бронхит. Санкт-Петербургские врачебные ведомости 1993; 2: 3-8.
5. Хронические обструктивные болезни легких. Под редакцией А.Г. Чучалина. СПб.; 1998; 512 с.
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2006. www.goldcopd.org.
7. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2006 г. Пер. с англ. под ред. Чучалина А.Г. М.: Издательский дом «Атмосфера»; 2007; 96 с.
8. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких. Под редакцией А.Н. Кокосова. СПб.; 2002; 286 с.
9. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких. Терапевтический архив 1999; 12: 74-78.
10. Jones G.L., Otis J., Fallen E. et al. Effects of β -blockers in patients with coronary artery disease and chronic ventilatory impairment. *Am J of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001; 163: 353.
11. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. Т. 1. Женева: ВОЗ; 1995. с. 527-561.
12. Barnes P. J. Chronic obstructive pulmonary disease. *The New England Journal of Medicine* 2000; 343 (4): 269-280.
13. O'Shaughnessy T.C., Ansari T.W., Barnes N.C., Jeffery P.K. Inflammation bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8+ T lymphocytes with FEV1. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 852-857.
14. Camelier A.A., Winter D.H., Jardim J.R. et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency: diagnosis and treatment. *J Bras Pneumol.* 2008; 34 (7): 514-527.
15. Stefano A., Capelli A., Lusuadi M. et al. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1277-1285.
16. ATS/ERS. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 932-946.
17. Stockley R.A. Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 49-52.
18. Ohnishi K., Takagi M., Kurokawa Y. et al. Matrix metalloproteinase-mediated extracellular matrix protein degradation in human pulmonary emphysema. *Lab Invest* 1998; 78: 1077-1087.
19. Owen C.A. Roles for proteinases in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2008; 3 (2): 253-268.
20. Higham M.A., Pride N.B., Alikhan A., Morrell N.W. Tumour necrosis factor -a gene promoter polymorphism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2000; 15: 281-284.
21. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. Стратегия ведения кардиологического пациента, страдающего ХОБЛ. Кардио-пульмонологические взаимоотношения. *Сердце* 2007; 6 (6): 305-309.
22. Repine J.E., Bast A., Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 341-357.
23. Постникова Л.Б. Иммуно-биохимические механизмы системного воспаления в патогенезе хронической обструктивной болезни легких. Дис...докт. мед. наук. Н.Новгород; 2005.
24. Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П., Полумисков В.Ю. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами. *Лечащий Врач* 2003; 4: 70-74.
25. Полунина О.С. Клинико-диагностическое значение исследований перекисного окисления липидов крови при хроническом бронхите у пожилых. Дис...канд. мед. наук. Астрахань; 2000.
26. Auger W. Pulmonary hypertension and cor pulmonale. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 1995; 1: 303-312.
27. Bardsley P., Everly R., Horward P. Hypoxic cor pulmonale: A review. *Hers* 1986; 11 (3): 155-168.
28. Задонченко В.С., Нестеренко О.И., Погонченкова И.В. и др. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных хроническим легочным сердцем ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. *Сердечная недостаточность* 2007; 7 (1): 8-13.
29. Palmer R.M.J., Ashton D.S., Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from Larginine. *Nature* 1988; 333: 664-666.
30. Moncada S., Higgs A., Furchott R.E. XIV International union of pharmacology nomenclature in nitric oxide research. *Pharmacol Rev* 1997; 49: 137-142.
31. Kader K.N., Akella R., Ziats N.P. eNOS overexpressing endothelial cells inhibit platelet aggregation and smooth muscle cell proliferation in vitro. *Tissue Eng.* 2000; 6 (3): 241-251.
32. Kibbe M., Billiar T., Tzeng E. Inducible nitric oxide synthase and vascular injury. *Cardiovasc Res* 1999; 43 (3): 650-657.
33. Ковальская Е.А. Клинико-биохимические и иммунологические особенности хронического бронхита и бронхиальной астмы, ассоциированных с атеросклерозом. Дис...канд. мед. наук. Владивосток; 2000.
34. Струтынский А.В., Глазунов А.Б., Сивцева А.И. и др. Особенности ремоделирования правых и левых отделов сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких и легочным сердцем. *Сердечная недостаточность* 2007; 6 (44): 284-288.
35. Авдеев С.Н., Царева Н.А., Чучалин А.Г. Лечение легочной гипертензии при хронической обструктивной болезни легких. *Сердечная недостаточность* 2002; 3 (3): 144-148.
36. Леонова М.В., Манешина О.А. Курение и лекарственные средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний: фармакокинетические и фармакодинамические аспекты. *Сердце* 2007; 6 (6): 316-321.
37. Авдеева Е.В., Ковальская Е.А., Вострикова О.Г. Факторы риска ИБС и показатели липидного обмена при кардиореспираторных заболеваниях. *Клин. медицина* 2000; 3: 25-28.
38. Козлова Л.И. Хронические обструктивные заболевания легких и ишемическая болезнь сердца: некоторые аспекты функциональной диагностики. *Пульмонология* 2001; 2: 9-12.
39. Козлова Л.И., Бузулов Р.В., Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких у больных ишемической болезнью сердца: 15-летнее наблюдение. *Терапевтический архив* 2001; 3: 27-33.
40. Палеев Н.Р., Черейская Н.К. Легочная гипертензия при хронических обструктивных болезнях легких. *Российский медицинский журнал* 1998; 5: 44-47.
41. Цветкова О.А., Белов А.А., Буянова О.Е., Лакшина Н.А. с соавт. Эффективность и безопасность терапии Атровентом и Беродуалом у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца. *Пульмонология* 2002; 3: 100-106.