

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ПАТОГЕНЕЗА ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В КОМОРБИДНОСТИ

Раджабова Гулчехра Баходировна

Ганиева Шахзода Шавкатовна

Бухарский медицинский институт имени АБУ АЛИ ИБН СИНО
Ассистент кафедры «Народной медицине и профессиональной болезни»

Ferangiz2009@mail.ru

АННОТАЦИЯ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является актуальной проблемой современной медицины, что обусловлено прежде всего высокой распространенностью и большими экономическими потерями для государства [20]. ХОБЛ продолжает удерживать четвертое место среди причин смертности взрослого населения [17], а показатели заболеваемости ежегодно увеличиваются [1]. Внутригоспитальная летальность при обострении тяжелой формы этого заболевания достигает 29% [3].

Ключевые слова: гипоксии, активных форм кислорода, инфаркт миокарда

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is an urgent problem of modern medicine, which is primarily due to the high prevalence and large economic losses for the state [20]. COPD continues to hold the fourth place among the causes of death in the adult population [17], and the incidence rates are increasing every year [1]. In-hospital mortality during exacerbation of a severe form of this disease reaches 29% [3].

Keywords: hypoxia, reactive oxygen species, myocardial infarction

ВВЕДЕНИЕ

ХОБЛ является заболеванием с коморбидным компонентом. Полиморбидность ХОБЛ включает кардиоваскулярную патологию, сахарный диабет (СД), депрессию, рак легких, остеопороз и др. [7].

Современная система многофакторной оценки больного ХОБЛ, включающая не только респираторные показатели, но и коморбидный фон, диктует необходимость объективизации системы оценки сопутствующей патологии [9].

Коморбидность – одна из важнейших проблем клинической практики, что в полной мере относится к ХОБЛ, сочетание которой с некоторыми

заболеваниями существенно ухудшает ее прогноз. Так, по данным различных исследований, от 20 до 50% летальных исходов у больных ХОБЛ связано с «сосудистой» коморбидностью, прежде всего с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией [13]. Эти больные относятся к группе высокого риска внезапной сердечной смерти, основными причинами которой являются фатальные нарушения сердечного ритма и инфаркт миокарда (ИМ). Вероятность его развития у пациентов с ХОБЛ на 40% выше, чем в общей популяции, а 5-летняя выживаемость снижается на 34% по сравнению с больными ИМ без сопутствующей ХОБЛ [17].

ОБСУЖДЕНИЕ И РЕЗУЛЬТАТЫ

ХОБЛ относят к мультисистемным заболеваниям, одним из проявлений которого является поражение ЦНС. Установлено, что около 46% белого вещества головного мозга при ХОБЛ имеет признаки микроструктурных изменений, что, в свою очередь, является диагностическим маркером цереброваскулярной патологии [9]. Доказано, что важную роль в нарушении микроструктурной целостности белого вещества играет курение табака [17]. Вместе с тем поражение головного мозга при ХОБЛ нельзя полностью объяснить результатом воздействия табачного дыма. Показано, что более выраженные изменения в белом веществе ассоциированы в первую очередь со снижением легочных объемов, в том числе у некурящих пациентов [18]. Имеются данные, что высокий уровень СРБ в плазме крови является независимым предиктором структурных поражений белого вещества [8].

Известно, что риск фатальных кардиоваскулярных осложнений у больных с ХОБЛ выше в 2-3 раза, чем у пациентов без коморбидной патологии [3].

Особое значение имеет коморбидность артериальной гипертензии (АГ) с ХОБЛ, так как эти заболевания имеют много общих факторов риска. Сердечно-сосудистый риск возрастает вследствие гипоксии, хронического воспаления в бронхах, повреждения эндотелия сосудов, активации свободно-радикального окисления. Современные подходы к ведению пациентов АГ не ограничиваются только достижением целевого уровня АД. Основной целью лечения АГ является снижение общего сердечно-сосудистого риска, а также коррекция всех выявленных модифицируемых факторов риска и обеспечение защиты поражения органов-мишеней [11].

Большое значение в развитии внелегочных, в том числе и цереброваскулярных, проявлений ХОБЛ придают хроническому системному

воспалению. Продуцируемый при этом спектр провоспалительных цитокинов приводит к повреждению и гибели нейронов, а также глиальных элементов. Хроническое системное воспаление – типовой патологический процесс, характеризующийся патогенетически взаимосвязанными феноменами: микротромбообразованием, стресс-реакцией нейроэндокринной системы, органной дисфункцией, повреждением эндотелиоцитов, а также дисбалансом иммунной системы [12, 14]. При ХОБЛ данный процесс сопровождается повышением плазменных концентраций большинства провоспалительных цитокинов, прежде всего интерлейкинов (ИЛ) ИЛ1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18, ИЛ-22 и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), которые играют важную роль в регуляции нейроиммунных взаимодействий, участвуя в процессах межклеточной коммуникации в качестве нейромодуляторов, оказывающих прямое влияние на клетки ЦНС. Их уровень у пациентов с ХОБЛ имеет тесную корреляцию с тяжестью заболевания и достигает максимальных значений в период его обострения [16,18,19]

У пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД отмечается повышение частоты обострений ХОБЛ, увеличение продолжительности госпитализации, более высокая смертность. В настоящее время доказано влияние таких факторов, как системное воспаление, оксидативный стресс, гипоксемия, гипергликемия, низкая физическая активность, курение, на развитие обоих заболеваний [9,14,16,18].

Из опубликованных работ известно, что количественные и качественные изменения кишечной микрофлоры, сопровождающиеся иммунологическими нарушениями в виде продукции широкого спектра медиаторов (провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, нарушения иммунного статуса и кишечной микробиоты, интерферонов, интерлейкинов, регуляторных пептидов и т. д.), способствуют миграции клеток воспаления, индуцированию активных форм кислорода и повреждению легочных и сосудистых структур. В связи с этим, дисбиотические и иммунологические изменения в данном контексте могут рассматриваться как важное звено патогенеза заболеваний и отражать возможность прогрессирования ХОБЛ и АГ [7,14].

Обструктивные заболевания органов дыхания, такие как бронхиальная астма (БА) и ХОБЛ развиваются в результате хронического воспаления дыхательных путей с участием различных клеточных элементов, включающие

тучные клетки, эозинофилы, Т-лимфоциты, а также многочисленных медиаторов воспаления [6].

Установлено, что у больных ХОБЛ наблюдается повышенная активность цитооксигеназы не только в лимфоцитах, но и в скелетных мышцах, что облегчает деградацию белка и способствует уменьшению объема поперечно-полосатой мускулатуры. На фоне системного воспаления в организме, которое наблюдается и при ХОБЛ, и при метаболическом синдроме (МС), происходит активное накопление жировой массы тела. Абдоминально-висцеральный тип ожирения, который возникает при ассоциации ХОБЛ и МС, развивается в результате нарастания гипоксии и повреждений в цитокиновом звене иммунной системы в сторону образования избыточной продукции провоспалительных, ключевая роль среди которых принадлежит ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8. Одновременно на фоне лептинорезистентности, которая возникает в условиях ИР и гиперинсулинемии, а также при наличии ХОБЛ, усиливается активация ренин-ангиотензиноподобной системы (РААС) с последовательным отягощением течения АГ и ишемической болезни сердца (ИБС). Это обусловлено синергическим влиянием дисфункции РААС и гиперинсулинемии и возникновением выраженной дисфункции эндотелия с поражением органов-мишеней, особенно почек. Оба фактора способствуют пролиферации гладких мышечных волокон, вызывают гипертрофию стенок артерий, стимулируют почечную реабсорбцию натрия и воды, тем самым увеличивают объем циркулирующей крови и нагрузки на миокард. Так формируется гипертрофия миокарда с последующим развитием системных эффектов в виде более раннего и тяжелого течения ИБС, легочной гипертензии и прогрессирования обструктивных нарушений как проявлений ХОБЛ. Свое негативное прогрессирующее влияние также оказывают активированные в условиях воспаления синтез молекул адгезии и агрегация тромбоцитов, а также гиперлипидемия [4].

Состояние иммунного ответа у взрослых больных с ХОБЛ. В основе патоморфологических изменений лежит хроническое воспаление в дыхательных путях, одновременно с которым развивается системное воспаление, приводящее к формированию внелегочных проявлений заболевания (дисфункция скелетной мускулатуры, депрессия, остеопороз, сердечно-сосудистая патология и др.). Механизмы развития и прогрессирования системного воспалительного процесса на протяжении многих лет являются предметом пристального изучения. В частности,

отечественными учеными было показано, что нарушение соотношения уровня про- и противовоспалительных цитокинов в бронхолегочной ткани и сыворотке крови отражает формирование очагового и системного воспаления [17]. Установлено, что у больных ХОБЛ в сыворотке отмечается повышение уровня острофазных белков, прежде всего С-реактивного белка, что может быть следствием активации синтеза таких цитокинов, как TNF- β , IL-8, IL-1 β , IL-6, усиления транскрипции нуклеарного фактора NF- κ B. Однако при этом не происходит адекватного увеличения концентрации системных противовоспалительных медиаторов, таких как IL-1Ra [10,14].

Высокий уровень трансформирующего фактора роста (TGF- β) в очаге воспаления приводит к качественным изменениям структуры легочной ткани, что способствует прогрессированию необратимой обструкции [18]. В ряде работ было проанализировано состояние клеточного иммунитета. Для ХОБЛ (особенно тяжелых форм) было характерно резкое подавление эффекторной функции клеточного звена иммунитета (дефицит активных Т-лимфоцитов с фенотипом CD3+, CD4+, CD25+, HLADR+) с одновременным нарушением регуляторного потенциала, отраженным низким (< 1,0) соотношением CD4/CD8. Повышенная готовность лимфоцитов периферической крови к апоптозу при ХОБЛ объясняется дефицитом зрелых форм [6,8].

Курение стимулирует развитие окислительного стресса, представляющего собой выраженный дисбаланс оксидантно-антиоксидантных систем. В результате в легочной ткани возникает патогенная концентрация активных кислородных метаболитов [14].

Кроме того, избыточной продукции активных форм кислорода способствуют факторы транскрипции NF- κ B и AP-1 за счет индукции синтеза провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-8 и хемокинов), усиливая воспалительный процесс [13].

Также оксиданты опосредуют другие патологические процессы: деградацию ДНК, снижение активности сурфактанта, повышение проницаемости эпителия и эндотелия. Таким образом, при ХОБЛ под действием сигаретного дыма и других воздушных загрязнителей происходит активация свободнорадикального окисления и нарушение равновесия в системе «оксиданты-антиоксиданты» и, как следствие, стимулирование патологических процессов в легких. Кроме того, сигаретный дым и окислительный стресс способствуют процессу старения, и в связи с этим ХОБЛ интерпретируется как ускоренное старение легких [1].

Исследования показали, что у больных ХОБЛ обнаруживается ослабление функционирования врожденного иммунитета, ответственного за начальное распознавание и удаление бактериальных патогенов посредством фагоцитоза. Предполагается, что это происходит вследствие нарушения экспрессии Tollподобных рецепторов и продукции цитокинов, а также за счет стимулирования реакций окислительного стресса [2,17]. Вирусы, вовлеченные в развитие обострений ХОБЛ, включают респираторно-синцитиальный вирус, риновирус, человеческий метапневмовирус, грипп, парагрипп, аденовирус и коронавирус [11]. В повышенной восприимчивости к вирусам также важную роль играют дефекты функционирования врожденного иммунитета. Известно, что у больных ХОБЛ происходит прерывание сигнального каскада от распознавания вирусной инфекции врожденной иммунной системой до формирования иммунного ответа в дыхательных путях [5].

Поскольку ХОБЛ является заболеванием второй половины жизни, возникновение остеопороза как сопутствующей патологии не удивительно. Повышение риска развития остеопороза при ХОБЛ связывают с возрастом, гиподинамией, низким индексом массы тела (ИМТ), курением, гипогонадизмом, неполноценным питанием и использованием кортикостероидов [5,16]. Согласно данным ВОЗ, распространенность остеопороза среди больных ХОБЛ составляет от 24 до 69% [19].

По мнению большинства ученых, патогенетическими механизмами развития сопутствующей патологии у пациентов с ХОБЛ являются тканевая гипоксия, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, активация нейрогуморальных систем, нарушение водно-электролитного обмена, а также хроническое системное воспаление [12,15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наличие сопутствующих заболеваний у пациентов с ХОБЛ оказывает значимое влияние на течение основного заболевания, исход, развитие осложнений. На фоне терапии как при основной, так и коморбидной патологии формируется проблема полипрагмазии, которая оказывает негативное влияние на организм пациента в целом. Изучение патогенетических механизмов ХОБЛ, ориентированное на концепцию системного воспаления, определяет риски высокой частоты основных коморбидных заболеваний, однако многие вопросы ХОБЛ в нашем понимании остаются неясными, к ним относят репарацию легочной ткани и процессы апоптоза. Достижения в

изучении механизмов развития ХОБЛ и ее коморбидных состояний определяют цели разработки эффективных методов лечения.

REFERENCES

1. Акпарова, А. Ю., Абдрахманова, Б. М., Иманбай, А. Қ., Кажияхметова, Б. Б., & Берсимбай, Р. И. (2019). Особенности патогенеза хронической обструктивной болезни легких и ее коморбидных состояний. *Вестник Казахского национального медицинского университета*, (1), 283-287.
2. Бахранова Н.Р., Юлдашева Г.Г. (2021). Патогенетические Аспекты Коронавирусной Инфекции. *CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES*, 64-69. <https://doi.org/10.47494/cajmns.vi0.351>
3. Бубнова Марина Андреевна, & Крючкова Ольга Николаевна (2019). Особенности клинического течения артериальной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Крымский терапевтический журнал*, (1), 23-28.
4. Бычкова Светлана Анатольевна (2016). КЛИНИЧЕСКИЕ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ, СОЧЕТАННОЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ. *Восточно-европейский научный журнал*, 11 (1), 87-93.
5. Ганиева, Ш. Ш., & Раджабова, Г. Б. (2021). Клинико-Лабораторная Оценка Состояния Здоровья Больных Хронической Обструктивной Болезнью Легких, Перенесших Коронавирусную Инфекцию. *CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES*, 76-80.
6. Жураева Ф.Р., Колесникова Н.В., Ганиева Ш.Ш. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ИММУННЫХ МЕХАНИЗМОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ // *Евразийский вестник педиатрии*. — 2021; 3 (10): 7-13. <https://cutt.ly/ARsAPWy>
7. Кароли Н. А. Артериальная гипертензия у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких / Н. А. Кароли, А. П. Ребров // *Клиницист*. — 2011. — С. 20–30.
8. Кострова Т.О., Лисаченко Г.В., Шабалдин А.В. Клинико-иммунологические аспекты хронической обструктивной болезни легких. *Медицинская иммунология*. 2010, 3:207-212.

9. Кочетова Е.В. (2020). КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА КОМОРБИДНОСТИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА. Медико-фармацевтический журнал «Пульс», 22 (8), 49-54.
10. Халимова Дильрабо Джалиловна; Джураев Шодмон Файзуллаевич. ИЗУЧЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ ПОЗНАНИЯ В РАБОТАХ АВИЦЕННЫ (КРАТКИЙ АНАЛИЗ). Wor.Bul.Soc.Sci. 2021 , 2 , 92-95.
11. Мамаева, М. Г., Демко, И. В., Вериго, Я. И., Крапошина, А. Ю., Соловьева, И. А., & Хендогина, В. Т. (2014). Маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Сибирское медицинское обозрение*, (1 (85)), 12-19.
12. Меньшикова Ираида Георгиевна, Магальяс Елена Владимировна, Скляр Ирина Васильевна, Лоскутова Наталья Владимировна ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ КОМОРБИДНОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ // Амурский медицинский журнал. 2021. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-kompleksnoy-terapii-pri-komorbidnosti-arterialnoy-gipertonii-i-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih> (дата обращения: 21.01.2022).
13. Синопальников, А. И. (2014). Новое в фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких—предотвращение обострений заболевания (фокус на рофлумиласт). *Клиническая медицина*, 92(2), 57-64.
14. Сугайло И.Ю., Котова О.О., Гассан Д.А., Наумов Д.Е., Афанасьева Е.Ю., & Мальцева Т.А. (2020). ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ КАНАЛОВ TRPV1, TRPV4, TRPM8 И TRPA1 В МАКРОФАГАХ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ МОНОЦИТОВ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ. Бюллетень физиологии и патологии дыхания, (78), 31-39.
15. Хроническая обструктивная болезнь легких и дисбактериоз кишечника / Л. В. Круглякова [и др.] // Бюллетень. — 2013. — № 47. — С. 103–110
16. Чучалин А.Г., Цеймах И.Я., Момот А.П., Мамаев А.Н., Карбышев И.А., Костюченко Г.И. Изменения системных воспалительных и гемостатических реакций у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких с сопутствующими хронической сердечной недостаточностью и ожирением. *Пульмонология*. 2014; 6: 25-32.
17. Aleksandrova, N. P., Danilova, G. A., & Aleksandrov, V. G. (2015). Cyclooxygenase pathway in modulation of the ventilatory response to hypercapnia by

interleukin-1 β in rats. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 209, 85-90. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2014.12.006>.

18. Borson S. Modeling the impact of COPD on the brain. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* Dove Medical Press Ltd. 2008; 3(3): 429-434. doi: <http://dx.doi.org/10.2147/copd.s2066>.

19. Brough D, Galea J. The role of inflammation and interleukin-1 in acute cerebrovascular disease. *Journal of Inflammation Research* Dove Medical Press Ltd. 2013; 121: 121-128. doi: <http://dx.doi.org/10.2147/jir.s35629>.

20. Chatila W.M., Thomashow B.M., Minai O.A., et al. Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Proc Am Thorac Soc.* – 2018. - Vol 5. – P. 549–555.