

ХОБЛ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА, УЧАСТИЕ МЕЛАТОНИНА

© 2016 А. В. Будневский, Л. Н. Цветикова, Е. С. Овсянников,
Е. А. Кудашова, Д. В. Василенко

ГБОУ ВПО «Воронежский государственный
медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России

Предполагают, что на данном этапе не обнаружено лекарственного препарата для лечения ХОБЛ в долгосрочной перспективе, позволяющего предупредить снижение функции лёгких, что является отличительной чертой этой болезни. Лечение больных ХОБЛ связано с некоторыми существенными трудностями, обусловленными многими факторами: позднее обращение к врачу, поскольку скудные симптомы со стороны дыхательной системы прогрессируют медленно, в течение многих лет и стойкие необратимые нарушения бронхиальной проходимости. В связи с эндогенной природой мелатонина, его антиоксидантными свойствами использование данного гормона может являться эффективным подходом к лечению ХОБЛ.

Ключевые слова: ХОБЛ, мелатонин, воспаление.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает одно из ведущих мест среди причин заболеваемости и смертности взрослого населения, приводящая к значительному экономическому и социальному ущербу [11]. При этом продолжительность жизни больных в России ниже на 10-15 лет по сравнению с жителями стран Западной Европы. Прогнозы специалистов в отношении данной патологии остаются неблагоприятными: так, по мнению экспертов ВОЗ, к 2020 году ХОБЛ будет занимать пятое место среди общей заболеваемости в мире и третье среди причин смертности [11]. Показано, что ни одно из лекарств для лечения ХОБЛ в долгосрочной перспективе не позволяет предупредить снижение функции лёгких, что является отличительной чертой этой болезни [4]. Помимо этого, лекарственные средства, применяемые в настоящее время для лечения ХОБЛ, не позволяют дос-

тичь выраженного и быстрого улучшения самочувствия пациентов. Вдобавок, в настоящее время в большинстве случаев эта болезнь диагностируется на стадиях инвалидизирующих осложнений. Снижение толерантности к физическим нагрузкам, ограничения повседневной деятельности, дыхательный дискомфорт, одышка, сопровождающаяся страхом смерти, привязанность к определенным лекарствам, с одной стороны, и боязнь лекарств, с другой, – всё это вызывает неудовлетворенность пациентов лечением, ощущение безысходности и значительно уменьшает комплаентность врача и больного.

Воспаление в дыхательных путях у пациентов с ХОБЛ выглядит как патологически усиленный нормальный воспалительный ответ дыхательных путей на хронические раздражители, например, сигаретный дым. Механизмы такого усиления пока не вполне понятны, но могут быть генетически обусловлены. В ряде случаев ХОБЛ может развиваться у некурящих лиц, однако природа воспалительного ответа у таких пациентов неизвестна. В результате окислительного стресса и избытка протеиназ в легочной ткани происходит дальнейшее усиление воспалительного процесса в легких. Вкупе все эти механизмы приводят к характерным для ХОБЛ патоморфологическим изменениям [14]. С патофизиологической точки зрения воспаление в респираторной системе приводит к обратимым (бронхоспазм, отек бронхиальной стенки, количественное и качественное нарушение бронхиального секрета, динамическая гиперинфля-

Будневский Андрей Валериевич – ВГМУ им. Н. Н. Бурденко, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, д. м. н., budnev@list.ru, +7(473)263-81-30;

Цветикова Любовь Николаевна – ВГМУ им. Н. Н. Бурденко., старший научный сотрудник НИИ экспериментальной биологии и медицины к. б. н, tsvn@bk.ru, +7(962)327-05-27;

Овсянников Евгений Сергеевич – ВГМУ им. Н. Н. Бурденко, доцент кафедры факультетской терапии, к.м.н., ovses@yandex.ru, +7(473)263-81-30;

Кудашова Евгения Александровна – ВГМУ им. Н. Н. Бурденко, ассистент кафедры факультетской терапии, к.м.н., eakudashova@mail.ru, +7(473) 253-1-45;

Василенко Дмитрий Викторович – ВГМУ им. Н. Н. Бурденко, доцент кафедры биохимии, к. м. н., biohimiya@vsmaburdenko.ru, +7(473)253-03-38.

ция при физической нагрузке) и необратимым изменениям (склерозирование стенки бронхов, экспираторное спадание мелких бронхов на выдохе, эмфизема).

Характерные для ХОБЛ патоморфологические изменения обнаруживают в проксимальных дыхательных путях, периферических дыхательных путях, паренхиме легких и легочных сосудах. Эти изменения включают признаки хронического воспаления и структурные изменения, обусловленные чередованием процессов повреждения и восстановления.

Первый этап этиопатогенеза ХОБЛ – воздействие этиологических факторов на клеточные элементы, участвующие в воспалении. Второй этап представлен процессами повреждения и репарации, идущими одновременно и определяющими морфологические и функциональные проявления ХОБЛ. Практически все клеточные элементы респираторной системы под влиянием этиологических факторов активируются и участвуют в воспалительной реакции, которая по сути своей является результатом клеточной кооперации [10].

Под влиянием этиологических факторов нарушаются реологические свойства слизи, соотношения фракций гель/золь, снижается противомикробный потенциал. Это все нарушает клиренс и лишает эпителий первой линии защиты [9]. ХОБЛ характеризуется повышением количества нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов (особенно CD8+) в различных частях легких [7]. У некоторых пациентов может наблюдаться также увеличение числа эозинофилов, особенно при обострении. Такое увеличение объясняется усилением их миграции, повышением выживания и/или активации. Во многих исследованиях обнаруживается связь между числом воспалительных клеток различных типов в легких и тяжестью ХОБЛ [7]. Характерными морфологическими последствиями воспаления при ХОБЛ являются метаплазия эпителия и развитие склеротических изменений в стенке бронха [8].

Для ХОБЛ характерно системное действие болезни. Наиболее показательны системные проявления при тяжелом заболевании, когда они оказывают выраженное влияние на выживаемость пациентов и развитие сопутствующих заболеваний [6]. Действие медиаторов воспаления, продуктов оксидативного стресса не ограничивается легочной тканью. В первую очередь поражается скелетная мускулатура, при этом больной

теряет мышечную массу и силу, а сами миоциты подвергаются выраженным дистрофическим изменениям. Это приводит к еще большему ограничению физической нагрузки у больных ХОБЛ из-за низкого анаэробного порога [1]. Стресс в обязательном порядке сопровождается обширными сдвигами в эндокринной сфере, которые в первую очередь затрагивают гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось. Участие мелатонина носит «поправочный» характер: гормон подключается к эндокринной регуляции только в случае резких отклонений в работе надпочечников. Существует целая серия доказательств неблагоприятного влияния хронического стресса на иммунную систему.

Кроме того, у пациентов с ХОБЛ повышен риск остеопороза, депрессии и хронической анемии [1]. Медиатором некоторых из этих системных эффектов может быть повышение концентраций воспалительных медиаторов, в том числе TNF- α , IL-6 и свободных кислородных радикалов. Отмечается увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний, коррелирующее с повышением уровня С-реактивного белка [15].

Лечение больных ХОБЛ связано с некоторыми существенными трудностями, обусловленными многими факторами, к которым в первую очередь относят позднее обращение к врачу, поскольку скудные симптомы со стороны дыхательной системы прогрессируют медленно, в течение многих лет. Во-вторых, неуклонное прогрессирование заболевания приводит к стойким необратимым нарушениям бронхиальной проходимости (эмфизема и пульмосклероз).

Фармакологическая терапия применяется для предупреждения и контроля симптомов, уменьшения частоты и тяжести обострений, улучшения состояния здоровья и улучшения переносимости физической нагрузки. Как было показано, ни одно из лекарств для ХОБЛ в долгосрочной перспективе не позволяет предупредить снижение функции легких, что является отличительной чертой этой болезни (уровень доказательности А).

Общим подходом к лечению ХОБЛ стабильного течения является ступенчатый принцип усиления терапии в зависимости от тяжести заболевания. Принцип «ступень вниз», применяемый в лечении БА, не применяется в связи с тем, что ХОБЛ – неуклонно прогрессирующее заболевание. Лечение ХОБЛ включает в себя несколько целей, ко-

торые должны достигаться с минимальными побочными эффектами от лечения. Оно базируется на индивидуальной оценке степени тяжести болезни и ответа на различные виды терапии. Регулярное лечение должно проводиться на одном и том же уровне длительное время, если не появляются значительные признаки побочных эффектов и не ухудшается течение болезни. Ответ конкретного больного на терапию варьирует, зачем должно вестись тщательное наблюдение и производиться быстрое изменение лечения.

Использование мелатонина может быть эффективным подходом к лечению ХОБЛ, предотвращая преждевременное старение легких [1]. Мелатонин – нейrogормон, регулирующий биоритмы организма, иммунонейроэндокринные процессы. Изменение уровня мелатонина может обуславливать многие возрастные изменения организма и появление ассоциированных с возрастом заболеваний.

Мелатонин предотвращает развитие многих заболеваний: от простудных до онкологических, кроме того, есть данные об его эффективности при лечении новообразований, резистентных к обычным противоопухолевым препаратам [3].

Мелатонин стимулирует поглощение глюкозы тканями, увеличивает концентрацию АТФ, креатинфосфата, стимулирует депонирование гликогена в тканях [3].

Одной из важных функций мелатонина является антиоксидантная активность [3]. Мелатонин является наиболее эффективным антиоксидантом по сравнению с витамином Е и С при сепсисе, воздействии радиации, диабете, а также при гепатопатологии и холестазае.

Мелатонин уменьшает уровень продуктов пероксидного окисления липидов: диеновых конъюгатов (ДК), триеновых конъюгатов, малонового диальдегида (МДА) и восстанавливает концентрацию антиоксиданта глутатиона (GSH) при развитии экспериментального холестаза, а также при почечной недостаточности. Повышенное количество продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови свидетельствует о том, что развитие и прогрессирование этого заболевания сопровождается оксидативным стрессом и накоплением в организме продуктов свободнорадикального окисления биомолекул. Механизм антиоксидантного действия мелатонина обусловлен способностью связывать свободные радикалы и экзогенные канцерогены, а также он активирует глута-

тинопероксидазу (ГП). Было показано, что изменение активности глутатионовой антиоксидантной системы следует за ритмами синтеза мелатонина. Мелатонин способен стимулировать экспрессию генов, ответственных за синтез Cu-Zn-зависимой супероксиддисмутазы (СОД). Известно, что данный гормон может выступать активным донором электронов, эффективным перехватчиком свободных радикалов $\cdot\text{OH}$, $\cdot\text{OOH}$, $\cdot\text{O}^2$ и синглетного кислорода, $\text{NO}\cdot$ и ONOO^+ , а также может ингибировать фермент NO-синтазу. Было показано, что 6-гидроксимелатонин, стимулируя переход Fe^{3+} в Fe^{2+} в реакции Фентона, перехватывает образующиеся $\cdot\text{OH}$, проявляя таким образом антиоксидантные свойства [13].

Мелатонин способен оказывать нормализующее воздействие при ишемических повреждениях тканей, заболеваниях печени, сердечно-сосудистой и нервной систем, вызванных токсинами, оксидативным стрессом, а также при развитии апоптоза.

У пациентов ХОБЛ, получавших мелатонин (3 мг/сут, курс лечения 3 месяца) наблюдалось снижение 8-изопростана в 1,6 раза ($p = 0,01$), а также уменьшение выраженности одышки без существенных изменений функции легких при выполнении физических упражнений. 8-изопростан образуется при неферментативном окислении фосфолипидов клеточных мембран, служит надежным маркером уровня оксидативного стресса в организме. У пациентов, получавших плацебо отмечалось увеличение IL-8 (интерлейкина-8) ($p = 0,03$). Прием мелатонина нормализует интенсивность оксидативного стресса и снижает степень одышки при ХОБЛ [12].

При обострении хронической обструктивной болезни легких наблюдается интенсификация оксидативного стресса и понижение уровня лейкоцитов, антиоксидантных ферментов и мелатонина.

Значительный антиоксидантный эффект, иммуномодуляторная активность и биогенная природа мелатонина свидетельствуют о перспективности применения данного гормона в терапии ХОБЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание / С. Н. Авдеев // Пульмонология. – 2007. – № 2. – С. 104-116.
2. Атякшин Д. А. Показатели иммунного статуса при хронической обструктивной болезни легких / Д. А. Атякшин,

Л. Н. Цветикова, Н. В. Лобеева, А. В. Будневский и др. // Успехи современного естествознания. – 2015. – 9 (2). – С. 195-197.

3. Кветная Т. В. Мелатонин – нейроиммуноэндокринный маркер возрастной патологии / Т. В. Кветная, И. В. Князькин, И. М. Кветной. – Санкт-Петербург: ДЕАН, – 2005.

4. Цой А. Н. Доказательная фармакотерапия хронической обструктивной болезни легких / А. Н. Цой, В. В. Архипов // Consilium Medicum. – 2002. – Т. 4. – № 9. – С. 486-492.

5. Шмелев Е. И. Хроническая обструктивная болезнь легких / Е. И. Шмелев. – М., 2003. – 112 с.

6. Agusti A. G. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / A. G. Agusti, A. Noguera, J. Sauleda et al. // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 21. – № 2. – P. 347-360.

7. Barnes P. J. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms / P. J. Barnes, S. D. Shapiro, R. A. Pauwels // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 21. – № 4. – P. 672-688.

8. Chung K. F. Airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease / K. F. Chung, G. Caramori, D.A. Groneberg et al. // NEJM. – 2004. – Vol. 351. – С. 1459-1461.

9. Cosio M. G. Inflammation of the airways and lung parenchyma in COPD: role of

Tcells / M. G. Cosio, J. Majo // Chest. – 2002. – Vol. 121 (5 Suppl). – P. 160-165.

10. Hogg J. C. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease / J. C. Hogg // Lancet. – 2004. – Vol. 364. – P. 709-721.

11. Lopez A. D. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections / A. D. Lopez, K. Shibuya, C. Rao et al. // Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 27, № 2. – P. 397-412.

12. Matos Cavalcante A.G. Melatonin reduces lung oxidative stress in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / A. G. Matos Cavalcante, P. F. Bruin, V. M. Bruin, D. M. Nunes et al. // J Pineal Res. – 2012. – Vol. 53, № 3. – P. 238-44.

13. Reiter R. J. Pharmacological utility of melatonin in reducing oxidative cellular and molecular damage / R. J. Reiter, D. X. Tan, E. Gitto, R.M. Sainz et al. // Pol. J. Pharmacol. – 2004. – Vol. 56, № 2. – P. 159-170.

14. Rahman I. Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms / I. Rahman // Cell. Biochem. Biophys. – 2005. – Vol. 43, № 1. – P. 167-188.

Wouters E. F. The burden of COPD in The Netherlands: result from the Confronting COPD survey / E. F. Wouters // Respir. Med. – 2003. – Vol. 97, Suppl. – P. 51-59.

COPD: EPIDEMIOLOGY, RISK FACTORS, MELATONIN PARTICIPATION

© 2016 A. V. Budnevsky, L. N. Tsvetikova, E. S. Ovsyannikov, E. A. Kudashova, D. V. Vasilenko

*Medical University «Voronezh State Medical University N. N. Burdenko»
Russian Ministry of Health*

It has been shown that at this stage it is not revealed a medicament for the treatment of COPD in the long term, can prevent decline in lung function that is the hallmark of this disease. Treatment of patients with COPD associated with some significant difficulties due to many factors: delays in seeking medical advice because scarce symptoms of the respiratory system progresses slowly over many years and persistent violations of irreversible bronchial obstruction. Due to the nature of endogenous melatonin, its antioxidant properties using this hormone can be an effective approach to the treatment of COPD.

Keywords: COPD, melatonin, inflammation.