

профессор У.К. Вознесенский, В.Л. Пьянкой

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ
БОЛЕЗНЯМИ ЛЕГКИХ

*Кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом профессиональных
Аналитический обзор*

болезней КГМА

Хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ) - собирательное понятие, которое объединяет группу хронических болезней дыхательной системы: хронический обструктивный бронхит, эмфизема легких, бронхиальная астма тяжелого течения [8]. Признак, по которому формируется группа ХОБЛ, - это прогрессирующая необратимая бронхиальная обструкция с нарастающими явлениями хронической дыхательной недостаточности. ХОБЛ являются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире. В Европейском Союзе ХОБЛ занимают третье место, а в Северной Америке четвертое среди всех причин летальности [38]. Одной из ведущих причин столь высокой летальности в этой популяции больных является прогрессирование легочной гипертензии (ЛГ) с формированием хронического легочного сердца (ХЛС) и развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1,3,5]. В связи с этим ЛГ и ХСН у больных ХОБЛ является предметом активного изучения как в экспериментальной, так и в клинической пульмонологии. Результатом этих исследований явилось появление новых данных о роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в генезе ЛГ и ХСН [23,24,40] и о значении эндотелий расслабляющего фактора в качестве модулятора тонуса мышечной стенки легочных сосудов [9,10,16,17].

Эти данные позволяют наметить новые пути патогенетической терапии ЛГ и ХСН у больных ХОБЛ.

Легочная гипертензия у больных ХОБЛ- патологический синдром, вызванный повышением артериального давления в малом круге кровообращения [5]. О ЛГ можно говорить тогда, когда давление в легочной артерии превышает установленные нормальные величины: 26-30 мм.рт.ст. - для систолического; 8-9 мм.рт.ст. - для диастолического и 13-20 мм.рт.ст. - для среднего давления в легочной артерии [1].

Основным звеном в патогенезе ЛГ при ХОБЛ следует считать нарушение бронхиальной проходимости (синдром бронхиальной обструкции), приводящее к альвеолярной гипоксии при нарастающей неравномерности альвеолярной вентиляции с последующей артериальной гипоксемией [3,5]. Уменьшение содержания в альвеолярном воздухе кислорода и увеличение содержания углекислого газа приводят к повышению тонуса мелких артерий и артериол легких- развитию рефлекса Эйлера-Лильестранда. В нормальных условиях рефлекс Эйлера-Лильестранда обеспечивает приспособление легочного кровотока к интенсивности вентиляции легких. Если альвеолярная гиповентиляция развивается в обширных отделах легких или в целом легком, то наступает генерализованное повышение тонуса мелких легочных артериальных сосудов, развивается легочная артериальная гипертензия [1,6]. (рис.1)

Определенное, но не самостоятельное значение в развитии ЛГ у больных ХОБЛ играет анатомическая редукция сосудистого русла легочной артерии [6]. Происходит сдавление и запустевание артериол и капилляров вследствие эмфиземы и фиброза. В мелких артериях и артериолах наблюдается разрастание эластической ткани и гипертрофия мышечного слоя. Это в свою очередь ведет к снижению эластичности сосудистой стенки, сужению и облитерации их просвета, развитию множественного микротромбоза [2]. Все эти изменения способствуют возрастанию сосудистого сопротивления и повышению давления в системе легочной артерии.

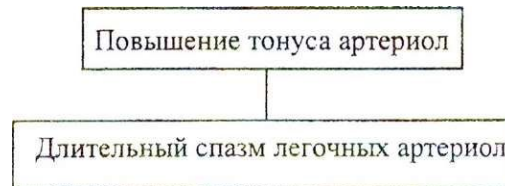
*Основные звенья патогенеза легочной гипертензии у больных хроническими обструктивными
болезнями легких.*

(Т.А.Федорова, 1998)[6] Нарушение бронхиальной проходимости (обструкция)

Неравномерность альвеолярной вентиляции

Альвеолярная гипоксия

Артериальная гипоксемия



Легочная гипертензия Рис. 1

Однако данные патологические механизмы не полностью раскрывают патогенез ЛГ при ХОБЛ.

Большое значение в увеличении сопротивления кровотоку в легких и нарастании ЛГ приобретают гемореологические нарушения, характерные для ХОБЛ [6]. Компенсаторный эритроцитоз, повышение вязкости крови на фоне артериальной гипоксемии часто сочетаются со структурными и функциональными изменениями, которые претерпевают все клеточные элементы крови (тромбоциты и эритроциты). Наблюдаются набухание и дегрануляция тромбоцитов с высвобождением тромбоцит-активирующего фактора, тромбоцитарного фактора роста, пептидолейкотриенов и других вазоактивных веществ, способствующих повышению давления в малом круге кровообращения. Уменьшается количество нормальных эритроцитов, преобладают дезэнергизированные формы эритроцитов с высоким содержанием холестерина на мембране, нарушается их деформируемость [7].

Еще одним фактором, способствующим повышению давления в системе легочной артерии, является развитие бронхопульмональных анастомозов и другие проявления ремоделирования системы легочного кровообращения [2,6].

В последнее десятилетие появились новые важные данные о патогенезе ЛГ у больных ХОБЛ. Доказана важнейшая роль эндотелия легочных сосудов в нарушении легочного кровообращения при ХОБЛ [18,22,27,48]. Установлено, что эндотелий сосудов легких продуцирует три мощные вазодилатирующие субстанции: простациклин – продукт циклооксигеназы [11], эндотелий гиперполяризующий фактор [21,41] и эндотелий расслабляющий фактор (ЭРФ) [19,29]. Главная роль в процессах вазодилатации принадлежит ЭРФ, ведущим действующим производным которого является окись азота (NO) [13,32]. Уменьшение вазодилатации при гипоксии может быть обусловлено как снижением высвобождения ЭРФ, так и уменьшением восприимчивости гладких мышц к этой субстанции [28,47]. ЭРФ вызывает не только сосудорасширяющий эффект, но и является ингибитором адгезии и агрегации тромбоцитов [30]. Таким образом ЭРФ является мощным модулятором тонуса мышечной стенки легочных сосудов и эффективным ингибитором адгезии и агрегации тромбоцитов, нарушение высвобождения которого приводит к изменению тонуса легочных сосудов и нарастанию ЛГ (Рис. 2)

Роль эндотелия сосудов легких в процессах вазодилатации в малом круге кровообращения (Т.А.Федорова, 1998г)[6]

Эндотелий сосудов легких

В последние годы, ведущим фактором развития и прогрессирования ХСН, в том числе и у больных ХОБЛ принято считать хроническую гиперактивацию нейрогормональных систем организма и прежде всего ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [4,20,37,39]. Получены важные данные о роли РААС в генезе ЛГ, ремоделировании легочного кровообращения и развитии сердечной недостаточности при ХЛС [15,33,34]. Имеются довольно целостные представления о РААС, как о важнейшей нейрогормональной системе организма. Важную роль в функционировании этой системы играет ангиотензинпревращающий фермент (АПФ). АПФ является ключевым ферментом, связывающим воедино РААС, калликреин-кининовую и простагландиную системы [42]. Отщепляя 2 аминокислоты от ангиотензина I, он потенцирует его превращение в ангиотензин II. При участии АПФ (Кининаза II) кинины превращаются в простагландины и неактивные пептиды [14]. АПФ является в основном тканевым ферментом, более чем 90% которого образуется и действует в эндотелии легочных сосудов [42].

Образовавшийся под влиянием АПФ ангиотензин II является мощным вазоконстриктором и стимулятором синтеза . 2

нейрогормонов, среди которых одним из основных является альдостерон [31]. Помимо гуморального доказано наличие у ангиотензина II клеточных эффектов. К ним относятся рост и пролиферация гладкомышечных клеток сосудов. В последние годы доказано, что образование ангиотензина II, основного эффектора РААС, происходит разными путями и под влиянием различных нейрогормонов. Как стало ясно, только 10- 15% ангиотензина II синтезируется при непосредственном участии АПФ [46]. Значительно большая часть ангиотензина II синтезируется под влиянием других ферментов: химаз, танина, катепсина G, пептидилдепептидазы эндотелиальных клеток, почечной карбоксипептидазы, причем образование ангиотензина II может происходить и напрямую из ангиотензиногена, минуя образование ангиотензина I как промежуточного продукта [12,25,43,44].(рис.3) В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях получены важные данные о роли РААС при ХОБЛ и легочной гипертензии. Установлено, что уровень АПФ и компонентов РААС нарастает параллельно увеличению степени гипоксии [26,49]. У больных ХОБЛ, резистентных к базисным препаратам и оксигенации, закономерно обнаруживают высокую

активность ренина [35,36]. Это свидетельствует о том, что у пациентов с ХОБЛ, осложненных ЛГ имеется активация РААС. Такая активация способствует нарастанию ЛГ, ремоделированию легочного кровотока, стимулирует нарушение функции миокарда правого и левого желудочков сердца, развитию хронической сердечной недостаточности, (рис.4)

В результате всего вышеперечисленного можно выделить несколько взаимосвязанных между собой патогенетических механизмов развития ЛГ и ХСН у больных ХОБЛ:

- Рефлекторный механизм - гипоксическая легочная вазоконстрикция (рефлекс Эйле ра -Лильестранда)

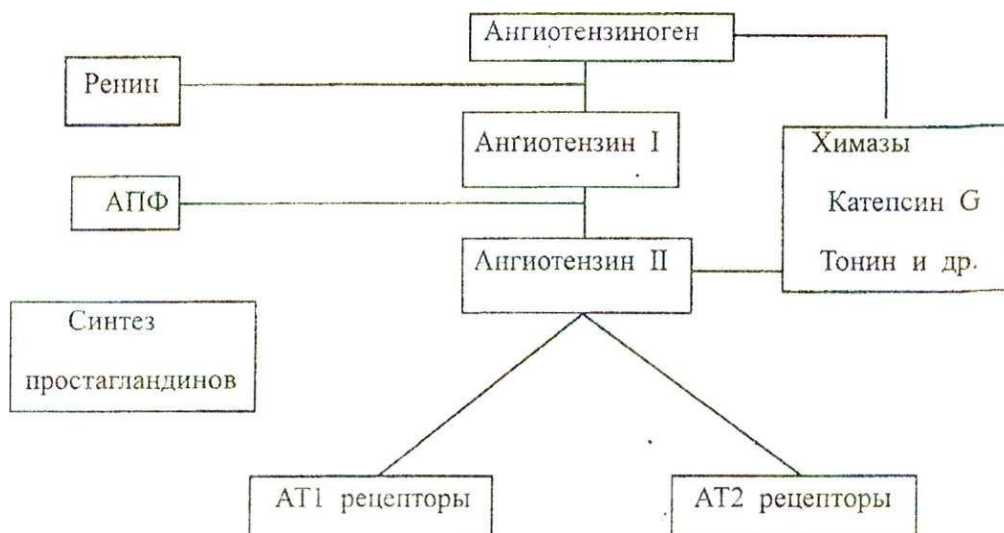
- Хроническая активация нейрогормональных систем, (активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, снижение высвобождения из эндотелия медиаторов тонуса легочных сосудов - ЭРФ и др.)

- Морфофункциональный механизм (анатомическая редукция сосудистого русла: сдавление и запустевание артериол и капилляров, атеросклеротические процессы в интимае сосудов)

- Гемореологический механизм (гемореологические нарушения: компенсаторный эритроцитоз, микротромбоз и др.)

Соотношение различных патогенетических механизмов формирования ЛГ и ХСН при ХОБЛ показано на (рис.5).

Рост клеток Альдостерон Активация САС Вазоконстрикция
Современная модель РААС [49].



Дифференциация клеток Антипролиферация Торможение апоптоза

Рис. 3
Роль РААС в ремоделировании сердечно-сосудистой системы у больных ХОБЛ

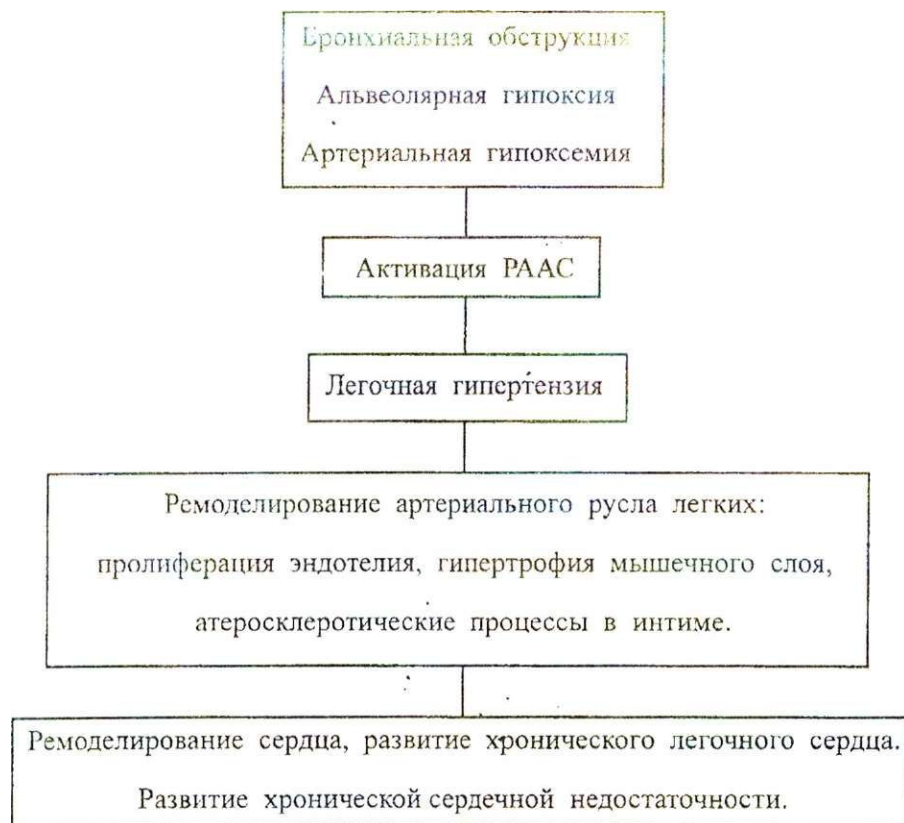


Рис. 4

Патогенетические механизмы ЛГ и ХСН у больных ХОБЛ



Рис. 5

Вывод

Полученные научные данные демонстрируют сложный, многофакторный механизм развития ЛГ и ХСН у больных ХОБЛ и позволяют наметить новые направления патогенетической терапии.

Литература

- 1.Болезни органов дыхания: Руководство для врачей: в 4т. Под ред. Н.Р.Палеева, т.3.- М.: Медицина, 1990,- С.245-263.
- 2.Гриппи М.А. Патофизиология легких.- М.: Восточная книжная компания, 1997.- С. 186-188.
- 3.Кардиология в таблицах и схемах. Под ред. М.Фрида и С.Грайнс. Пер. сангл.-М., Практика, 1996.- С.550-554.
- 4.Мареев В.Ю. Патогенетические механизмы развития различных форм рефракторной сердечной недостаточности и их лечение: Автореф. дис. д-ра мед. наук. М 1990; 32—33.
- 5.Палеев Н.Р., Царькова Л.П., Черейская Н.К. и др. Легочная гипертензия при хронических неспецифических заболеваниях легких. (методические рекомендации).- М.,1985,- С.3-17.
- 6.Федорова Т.А. Хроническое легочное сердце. Хронические обструктивные болезни легких. Под ред. А.Г. Чучалина- М.; ЗАО "Издательство БИНОМ", СПб.; "Невский Диалект", 1998. - С. 192-213.
- 7.Федорова Т.А. Микроциркуляция при хронических неспецифических заболеваниях легких и возможности коррекции ее нарушений. Автореф. дис. докт. мед. наук, - М., 1984.- 22с.
- 8.Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа.-М., 1999.- С.5-11.
- 9.Archer S.L., Weir E.K. Mechanisms in hypoxic pulmonary Hypertension / / Pulmonary Circulation: Advances and Contriviesies.— Amsterdam: Elsiwier, 1989.— P.87—107.
- 10.B rashers V.L., Peach M.J., Rose C.E.Jr. Augmentation of hipoxic pulmonary vasoconstriction in the isolated resfused rat lung by in vitro antagonists of endothelium-dependent relaxation // J. Clin. Inverst.-- 1988.-- Vol.82. P. 1495—1502.
- 11 .Carley WAV., l'anoue L., Merker M., (jiliis C.N. Isolation of rabbit pulmonary microvascular endotelial cells and characterization of their angiotensin converting enzyme activity // Ibid.— 1990,—Vol.3, № 1,- P.35—40.
- 12.Changaris D.G., Miller J.J., Levy R.S. Angiotensin II generated by a human renal carboxypeptidase. Biochem Biophys Res Commun 1986;2:573-579.
- 13.Collier J., Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man // Lancet.— 1989.— Vol.2.— P.997—1000.
- 14.Davis J.O., Hartroft P.M., Titus E.O. et al. The role of the renin-angiotensin system in the control of aldosterone secretion. J Clin Invest 1962;41:378-389.
- 15.Farber M.O., Kiblawi S.S.O., Strawbridge R.,A., Robertson G.L., Weinberger M.N., Manfredi F. Studies on plasma vasopressin and renin- angiotensin-aldosterone system in chronic obstructive lung disease // J. Lab. Clin. Med.— 1977,—Vol.90.—P.373-380.
- 16.Furchgott R.F., Carvalho M.N., Khan M.T., Matsunaga K. Evidence for endothelium- dependent vasodilatation of resistance vessels by acetylcholine // Blood Vessels.— 1987.— Vol.24.—p. 145—149.
- 17.Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine /7 Nature.— 1980. - Vol.288.— P.373—376.
- 18-Griffith T.M., Edwards D.H., Davies R.L., Hanison T.J., Evans K.T. EDRF coordinates the behavior of vascular resistance vessels //Nature.- 1987.—Vol.329.—P.442—445.
- 19.Gruetter C.A., Barry B.K., McNamara D.B., Gruetter D.Y., Kadowitz P.J., Ignarro L.J. Relaxation of bovine coronary artery and activation of coronary artery guanylate cyclase by nitric oxide, nitroprusside and a carcinogenic nitrosoamine // J. Cyclic Nucleotide Protein Morphol. Res.— 1979.— Vcl.5.—P.211—224.
- 20.Hall J.E., Brands M.W. Intrarenal and circulating angiotensin II and rer al function. In: The Renin-Angiotensin System. Eds. J.I.S. Robertson, M.G. Nichols. London: Govver Medical 1993.
- 21 .Jare M., Parkington H.C., Coleman II.A. Neiid T.O., Disting G.J. Hverpolaiziation arc relaxation of arterial smooth muscle caused by nitric oxide derived from the endothelium // Mature.— 1980,- - Vol.346, P.69 71.
- 22 .Johns R. A., Linden KM., Peach M.J. Endothelium-dependent relaxation and cyclic GMP accumulation in rabbit pulmonary arfeiy are selectively impaired by moderate hypoxia // Circ. Res.— 1989, - Vol.65. — P. 1508—1515.
- 23.Katayama S., Abe M., Saneshge S. ct al. Effects of aldosterone on cardio-vascular hypertrophy // J. Hypertens.— 1994— Vol.12. Suppl.3.— P.S213.

24. Kazushige N., Zimmermann R., Westerncher D., Schaper I. Angiotensin induced collagen mRNA expression in cardiac fibroblasts depends on autocrine production of transforming growth factor B // *Eur. Heart J.*— 1994,— Vol.15.— P. 1144.
25. Lanzillo J.J., Dasarathy Y., Stevens J., Fanburg B.L. Conversion of angiotensin I to angiotensin II by a latent endothelial cell peptidyl dipeptidase that is not angiotensin converting enzyme. *Biochem Biophys Res Commun* 1986;2:770-776.
26. Liang C.S., Cavaras H. Renin — angiotensin system inhibition in conscious dogs during acute hypoxemia: effects of systematic hemodynamics, regional blood flows and tissue metabolism // *J. Clin. Invest.* — 1978,— Vol.62.— P.961—970.
27. Liu S., Crawley D.E., Evans T.W. Endothelium-derived relaxing factor inhibits hypoxic vasoconstriction in rats // *Am. Rev. Respir. Dis.*—1991.—Vol.143.—P.32—37. -
28. McMurty J., Petrucci M.D., Reeves J.T. Lungs from chronically hypoxic rats have decreased pressor response to acute hypoxia // *Am. J. Physiol.*— 1978.—Vol.235.—P. 104—109.
29. Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A. Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine. A pathway for the regulation of cell function and communication// *Biochem. Pharmacol.*— 1989.— Vol.38.— p. 1709—1715.
30. Moncada S., Gryglewski R.J., Bunting S., Vane J.R. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation // *Nature.*— 1976,— Vol.263.— P.663—665.
31. Muller J. Regulation of aldosterone biosynthesis: physiological and clinical aspects. Monographs on Endocrinology, 2nd Ed. New York: Springer-Verlag 1988;29.
32. Palmer R.M.J., Ashton D.S., Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine // *ibid.*— 1988. - Vol.333.— P.664—666.
33. Raff H., Levy S.A. Renin—angiotensin - aldosterone and ACTH-cortisol control during hypoxemia and exercise in patients with chronic obstructive lung disease // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1986,— Vol. 133,— P.369—399.
34. Raff H., Roarty T.P. Renin, ACTH and aldosterone during acute hypercapnia and hypoxic acidosis // *Am. J. Physiol.*— 1988 — Vol.254 — P.431—435.
35. Reihman D.H., Farber M.O., Weinberger M.N., Henry D.P., Fineberg N.S., Dowdeswell J.R.G., Burt R. W., Manfredi F. Effect of hypoxemia on sodium and water excretion in chronic obstructive lung disease//*Am. J. Med.*— 1985,— Vol.78.— P. 87—94.
36. Rose C.E.Jr., Kimmel D.P., Gidycz R.L., Kaiser D.L., Carey R.M. Synergistic effects of acute hypoxemia and hypercapnic acidosis in conscious dogs. Renal dysfunction and activation of the renin — angiotensin system // *Circ. Res.*— 1983. -Vol.53. P202—213.
37. Rucinska E.J. Enalapril in the treatment of congestive heart failure: effects of signs, symptoms and mortality. *Acta Cardiol* 1991;46:237-246.
38. Siafakas N.M., et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Resp. J.*, 1995.-8: 1398- 1420.
39. Skidgel R.A., Erdos E.G. Biochemistry of Angiotensin I-converting enzyme. In: The renin- angiotensin system. Eds. J.I.S. Robertson, M.G. Nichols. London —New York: Cower Medical Publishing 1993;1:10.1-10.11.
40. Staessen J., Lejnen P., Fagard R. et al. Rise in plasma concentration of aldosterone during long- term angiotensin II suppression // *J. Endocrinol.* 1981.—Vol.91.—P.457—465.
41. Standen N.B., Quayle J.M., Davies N.W., Brayden J.E., Huang T., Nelson M.T. Hyperpolarizing vasodilators activate ATP- sensitive K⁺ channels in arterial smooth muscle // *Science.*— 1989,—Vol.245.—P.177—180.
42. Swedberg K., Eneroth P., Kjeksbus J., Wilhelmsen L. for the CONSENSUS Trial Study Group. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. *Circulation*- 1990;82:1730-1736.
43. Thihault G., Genest J. Tonin, an esteroprotease from rat submaxillary glands. *Biochim Biophys Acta* 1981;660:23-29.

44. Tonnesen M.G., Klempner M.S., Austen K.F., Wintroub B.U. Identification of a human neutrophil angiotensin II -generating protease as cathepsin G. *J Clin Invest* 1982;69:25-30.

45. The renin-angiotensin system. Eds. J.I.S. Robertson, M.G. Nichols. London —New York: Cower Medical Publishing 1993.

46. Urata H., Healy B.H., Sfewart R. et al. Angiotensin II forming pathways in normal and failing human hearts. *Circ Res* 1990;66:883-890.

47. Warren J.B., Maltby N.H., McCormack D., Barnes P.J. Pulmonary endothelium-derived relaxing factor in impaired in hypoxia // *Clin. Sci.*— 1989,—Vol.77.—P.671—676.

48. Weir E.K. Does normoxic pulmonary vasodilatation rather than hypoxic vasoconstriction account for the pulmonary pressor response to hypoxia // *Lancet.*— 1978,— Vol. 1.— P.476-477.

49. Weismann D.N., Williamson H.E. Hypoxemia increases renin secretion rate in anaesthetised newborn lambs // *Life Sci.*— 1981.— Vol.29.—P. 1887—1893.

N.K. Voznesensky, V.A. Piankov MODERN VIEW ON PULMONARY HYPERTENSION AND CHRONIC HEART FAILURE PATHOGENESIS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES

Based on new scientific literature data, the effect of renin-angiotensin-aldosterone system and the endothelial relaxation factor on pulmonary hypertension and chronic heart failure in patients with chronic obstructive pulmonary diseases.

Key words: Chronic obstructive pulmonary diseases, pulmonary hypertension, chronic heart failure, renin-angiotensin-aldosterone system, endothelial relaxation factor.