

ХРОНИЧЕСКОЕ ЛЕГОЧНОЕ СЕРДЦЕ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ: ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

В.И. Блажко, В.В. Ефимов

Харьковский институт терапии имени А.Т. Малой АМН Украины

Ключевые слова: хронические обструктивные заболевания легких, хроническое легочное сердце, внутригрудное давление, эндотелиальная дисфункция, ремоделирование сосудов, базисная терапия, небиволол.

Согласно заключению Комитета экспертов ВОЗ (1961), хроническое легочное сердце определяется как «гипертрофия правого желудочка на почве заболеваний, нарушающих функцию или структуру легких, или то и другое одновременно, за исключением случаев, когда изменения в легких сами являются результатом первичного поражения левых отделов сердца или врожденных пороков сердца и крупных кровеносных сосудов». В основу определения ХЛС была положена гипертрофия правого желудочка, которая есть прямым следствием легочной гипертензии (ЛГ).

Одним из основных механизмов возникновения ЛГ служит гипоксическая легочная вазоконстрикция, обусловленная падением парциального давления кислорода в альвеолах. Спазм легочных артериол в ответ на гипоксию, известный как рефлекс Эйлера—Лильестранда, хорошо изучен в клинике и экспериментально. Однако также известно, что изменения правых отделов сердца и легочной артерии возможны на ранних стадиях ХОЗЛ, когда вентиляционная функция легких нарушена незначительно и нет легочной гипоксии [6, 14]. Известно, что многие законы физиологии изменяются в условиях патологии, и роль гипоксической легочной вазоконстрикции в патогенезе ХЛС нельзя считать ведущей.

Сосуды малого круга кровообращения (МКК) имеют разветвленную сеть артериоловенозных анастомозов, которые связывают терминальные альвеолы и легочные вены. В норме объем кровотока через эти анастомозы, минуя капилляры, небольшой. При повышении легочного артериального давления кровотока через артериоловенозные анастомозы увеличивается, что ограничивает дальнейшее повышение давления и нагрузку на правые отделы сердца.

Нормальные легочные сосуды способны к значительной растяжимости и поэтому оказывают малое сопротивление кровотоку. Разница средних давлений в легочной артерии и легочной вене составляет около 10 мм рт. ст., а величина кровотока через малый круг равна минутному объему сердца и составляет 3,5—5,5 л/мин. При физической нагрузке легочный кровоток может увеличиваться в несколько раз, достигая 30—40 л/мин, при этом среднее легочное артериальное давление практически не увеличивается в результате значительно расширения легочных сосудов и раскрытия ранее не функционирующих капилляров.

Необходимо также учитывать анатомические и физиологические особенности функционирования правых отделов сердца. В нормальных условиях правый желудочек должен создавать давление 20—25 мм рт. ст., левый желудочек — 100—120 мм рт. ст. При некоторых патологических состояниях (врожденные пороки сердца, первичная легочная гипертензия) правый желудочек способен создавать давление выше, чем в левом, когда давление в сосудах малого круга возрастает до 100—120 мм рт. ст. Трудно представить работу левого желудочка при давлении в аорте, равной 500—600 мм рт. ст. С другой стороны, как показывает опыт кардиохирургии, человек может оставаться жизнеспособным без правого желудочка, при его атрезии, некоторых врожденных пороках сердца, когда кровоснабжение легких осуществляется через боталлов проток без участия правого желудочка, или при прямом соединении полых вен с легочной артерией.

Общепринято мнение о ведущей роли бронхиальной обструкции в возникновении ЛГ и ХЛС. Однако многочисленные исследования показывают, что у больных с ХОЗЛ с резкими нарушениями

ми легочной вентиляции ($ОФВ_1 < 30\%$ от должной величины, или менее $0,7-0,8$ л) легочная гипертензия наблюдается не более чем у половины больных. В случае повышения давления в легочной артерии ее уровень редко превышает $30-40$ мм рт. ст. Относительно редко у таких пациентов развивается и гипертрофия правого желудочка (по данным большинства авторов, не более 40%) [1]. При условии нормальной пропускной способности сосудов МКК давление в $30-40$ мм рт. ст. не должно создавать проблем для работы правого желудочка. Известно, что в ряде случаев недостаточность кровообращения наблюдается при нормальном давлении в легочной артерии и без гипертрофии правого желудочка. Однако необходимо также отметить, что изучение гемодинамики малого круга проводят в состоянии покоя, когда легочный кровоток равен $3,5-5,5$ л/мин и давление в системе легочной артерии может находиться в пределах нормальных значений, повышаясь лишь при нагрузках. Наиболее важный фактор легочной гипертензии — снижение парциального давления кислорода в альвеолах наблюдается при тяжелом течении ХОЗЛ, тогда как признаки ХЛС появляются значительно раньше.

Важным патогенетическим механизмом развития ХЛС является повышение внутригрудного давления, что значительно ухудшает условия для венозного возврата крови к сердцу и способствует ее депонированию в системе полых вен [2]. Некоторые авторы считают этот механизм вторичным, возникающим на фоне выраженных структурных изменений бронхолегочной системы, и усугубляющим уже существующие гемодинамические нарушения [3, 4].

Существуют противоречивые мнения о вовлечении в патологический процесс левых отделов сердца у больных с ХОЗЛ. Наши собственные эхокардиографические исследования у пациентов с ХОЗЛ показали, что в большинстве случаев объемы левого желудочка незначительно уменьшены за счет снижения венозного возврата крови, а функция левых отделов сердца не была значительно нарушена даже при тяжелом течении болезни. Эти результаты согласуются с данными В.С. Смоленского, М.Б. Коломойской и других о «задерживающем влиянии ХОЗЛ на развитие атеросклероза, в том числе коронарных сосудов». И.И. Сахарчук, И.П. Замотаев редко наблюдали развитие инфаркта миокарда, мерцательной аритмии при ХЛС. Его развитие часто сочетается с гипохолестеринемией, малым уровнем липопротеидов низкой плотности [3].

Прогрессирующая обструкция дыхательных путей есть следствием тех патологических процессов, которые происходят в бронхолегочной системе. Ключевым элементом прогрессирования заболевания с вовлечением в патологический процесс всех слоев бронхиальной стенки, интерстициальной ткани, эндотелия сосудов служит хроническое воспаление.

Хроническое воспаление ведет к формированию основных морфологических проявлений ХОЗЛ:

ремоделированию воздухоносных путей, эмфиземе легких, эндотелиальной дисфункции.

Важными компонентами хронического воспаления является оксидантный стресс и протеолитическая деструкция всех компонентов бронхолегочной системы. Хроническое воспаление при ХОЗЛ — универсальная реакция на воздействие всех известных и предполагаемых факторов риска, в первую очередь, табакокурения, и главная причина морфологических изменений.

На хроническое воспаление указывает также дисфункция эндотелия сосудов МКК. Изменение в эндотелии легочных сосудов отмечено у больных с легким течением ХОЗЛ и даже у активных курильщиков с нормальной функцией легких [4, 6, 14, 15]. При морфологическом исследовании полочки легочной артерии (полученной при операции на легких по поводу других заболеваний) выявлено утолщение базальной мембраны, инфильтрация клетками воспаления, преимущественно CD8(+)Т-лимфоцитами. Выявленные изменения в системе легочной артерии определяются как ремоделирование сосудов МКК. Под этим термином понимают весь комплекс морфологических и биохимических (включая нейрогенные, гуморальные, генетические факторы) изменений, которые сопровождаются процессами гипертрофии сосудистой стенки. При этом происходит существенное увеличение медиального слоя сосудов в результате увеличения количества гладкомышечных клеток.

Процесс ремоделирования сосудов происходит не только за счет увеличения количества клеток или массы медиального слоя, но и при изменении соотношения скорости клеточной пролиферации и апоптоза, скорости синтеза компонентов соединительной ткани и скорости ее деградации. Повреждение эндотелия сосудов МКК приводит к утрате эндотелиоцитами их основных функций.

Принципиальными признаками эндотелиальной дисфункции является смена фенотипической активности эндотелиоцитов, что проявляется потерей клетками антикоагулянтных свойств и усилением продукции факторов коагуляции. Эндотелиоциты интенсивно синтезируют провоспалительные и просклеротические цитокины (β -трансформирующий фактор роста, фактор роста тромбоцитов), эндотелин, накопление которых стимулирует структурные изменения и сосудистое ремоделирование.

Эндотелиальная дисфункция также проявляется нарушением соотношения вазоконстрикторных и вазодилатирующих субстанций, таких как оксид азота, эндотелин, тромбоксан, простагландин. Нарушение вазорегулирующей функции сосудистой стенки у больных с ХОЗЛ и активных курильщиков показано при изучении кровотока в плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, что выражалось в однонаправленном изменении эндотелийзависимой дилатации и диаметра плечевой артерии [4, 7, 8, 13].

Большое значение в повреждении эндотелиальной функции имеет избыточное образование свободных радикалов и/или нарушение процесса их

элиминации. Процесс образования O_2 , H_2O_2 рассматривается как естественный процесс в различных тканях, необходимый для формирования биологической сигнальной системы, получившей название «система редокс» (redox signaling). Активные формы кислорода (АФК) оказывают влияние на процесс экспрессии целого ряда генов, регулирующих синтез цитокинов и их участие в воспалительной реакции. Установлен факт влияния редокса на ядерный фактор транскрипции (NF- κ B), играющий центральную роль в экспрессии медиаторов воспаления в цитоллизе клеток.

Активные формы кислорода — СОА (O_2), пероксид водорода (H_2O_2), гидроксильный радикал (ОН) и синглетный кислород (O_2). Хотя и оказывают выраженный эндотоксический эффект, основу токсического действия радикалов составляет сопряженная реакция СОАР с оксидом азота, результатом которого является образование пероксинитрита ($ONOO^-$). Пероксинитрит, являясь крайне токсичным веществом, способен повреждать синтетазу оксида азота, результатом чего является несопряженность фермента и нарушение транспорта электронов к L-аргинуину для образования оксида азота. Свободные электроны, соединяясь с молекулярным кислородом, приводят к образованию избыточного количества супероксида.

Таким образом, формируется порочный круг, когда небольшое количество радикалов в случае нарушения их связывания лавинообразно увеличивает их количество, что ведет к повреждению клетки. Эта реакция может усиливаться ангиотензином II, липопротеидами низкой плотности, гипергликемией. Оксидантный стресс стимулирует образование ряда протеолитических ферментов, таких, как матриксные металлопротеиназы, химазо-хемотрипсиноподобная сериновая протеиназа, катепсин G. Кроме повреждающего действия на эндотелиоциты сосудов МКК и интерстиций легочной ткани, протеолитические ферменты стимулируют образование ангиотензина II или повышают чувствительность сосудов к ангиотензину II.

Ангиотензину II отводится важная роль в процессе ремоделирования сосудов и сердца. В ряде исследований продемонстрирована способность ангиотензина II стимулировать гипертрофию и гиперплазию гладкомышечных клеток сосудов. Кардиоваскулярные изменения являются преимущественно гуморальным событием, важную роль в котором играют ангиотензин II, натрийуретический пептид.

Приведенные данные показывают, что ремоделирование воздухоносных путей и сосудов МКК на ранних этапах ХОЗЛ развивается одновременно и независимо друг от друга. В основе структурных изменений лежит хроническое воспаление, которое инициируется дисбалансом системы оксиданты—антиоксиданты, протеазы—антипротеазы и, по всей видимости, генетическими факторами. Внимание исследователей привлекают генетические маркеры ремоделирования как самого сердца, так и сосудов, так как зачастую степень выра-

женности структурных изменений не всегда можно объяснить гемодинамическими факторами.

По мере прогрессирования бронхиальной обструкции, интерстициальных изменений, эмфиземы, повышения внутригрудного давления, ремоделирования кардиоваскулярной системы сосуда МКК не в состоянии обеспечить адекватный кровоток для обеспечения постоянства газового состава крови. Особенно отчетливо это проявляется при физической нагрузке, когда необходимо увеличить легочный кровоток в несколько раз.

С позиций ведущей роли хронического воспаления в структурных изменениях при ХОЗЛ и ремоделировании сосудов легких как важнейших механизмов легочной гипертензии и ХЛС патогенетически обосновано раннее назначение противовоспалительных препаратов, антиоксидантов, препаратов с антипротеазной и антиремоделирующей активностью.

Ниже представлены основные группы лекарственных препаратов, которые являются патогенетически обоснованными в качестве базисной терапии ХОЗЛ.

1. Антагонисты медиаторов

Антагонисты лейкотриена В4

Ингибиторы 5-липоксигеназы (зилеутон)

Антагонисты интерлейкина 8

Ингибитор фактора некроза опухолей (моноклональные антитела, ингибиторы конвертазы фактора некроза опухолей).

Антиоксиданты

2. Ингибиторы протеаз

Ингибиторы нейтрофильной эластазы

Ингибиторы катепсина G (сурамин)

Неселективные (батимастат, маримастат) и селективные ингибиторы матричных металлопротеиназ

Альфа-1-антитрипсин

Ингибиторы секреторной лейкопротеиназы

3. Противовоспалительные препараты

Ингибиторы фосфодиэстеразы 4

Ингибиторы ядерного фактора κ B

Ингибиторы молекул адгезии

Интерлейкин-10

Ингибиторы митоген-активированной протеиназы

Новые возможности возлагаются на стимуляцию системы оксида азота, который, диффундируя из клеток эндотелия в гладкомышечные клетки, вызывает вазорелаксацию и многочисленные антисклеротические и антипролиферативные эффекты. Эта система может быть стимулирована агонистами, повышающими концентрацию кальция, кальмодулином, а также другими факторами, такими, как напряжение сдвига, инсулин, β_2 -агонисты, которые воздействуют посредством фосфорилирования эндотелиальной синтетазы оксида азота и повышения ее чувствительности к кальцию. Предпринимаются попытки повышения функции эндотелия путем введения L-аргинина-пред-

шественника оксида азота. Однако клиническое применение L-аргинина даже в высокой дозе не дало желаемого результата.

Теоретически также оправдано проведение антиоксидантной терапии с целью ингибирования аниона супероксида. Длительный прием витамина С в высоких дозах не оказывал существенного влияния на функцию эндотелия.

Показано улучшение функции легких у больных с ХОЗЛ при долгосрочной терапии антиоксидантом N-ацетилцистеином, однако функция эндотелия в этом исследовании не изучена.

β_2 -агонисты повышают чувствительность синтезаты оксида азота к ионам кальция и тем самым улучшают функцию эндотелия.

С позиций участия ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе ХЛС и процессах кардиоваскулярного ремоделирования патогенетически оправдано применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента [11].

Антиремоделирующей активностью на сосуды МКК обладают также ингибиторы эндотелина, простаглицлин, антагонисты калиция, гепарин [10].

Из наиболее широко применяемых препаратов при различных заболеваниях сердца следует назвать β -адреноблокаторы. Препараты этой группы до недавнего времени практически не применялись при бронхообструктивных заболеваниях из-за опасности усиления бронхиальной обструкции. Ситуация изменилась после появления высокоселективных β_1 -адреноблокаторов, которые практически не оказывают влияния на тонус бронхов. Патофизиологическим обоснованием для применения высокоселективных β_1 -адреноблокаторов у больных с ХОЗЛ с признаками ХЛС могут быть следующие факты. В ответ на гипоксемию происходит активация симпатической иннервации, что проявляется увеличением минутного объема сердца. На первых порах это имеет приспособительное значение, однако в последующем приводит к ряду нежелательных эффектов. Хроническая симпатическая активация усугубляет дисфункцию эндотелиоцитов и кардиомиоцитов, вызывает кальциевую перегрузку и, в конечном итоге, апоптоз клеток, активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, увеличивает потребность миокарда в кислороде, способствует гипокалиемии.

Назначая высокоселективные β -адреноблокаторы при ХЛС, мы рассчитываем на следующие потенциальные возможности этих препаратов: 1) сохранение структуры и функции кардиомиоцитов путем уменьшения концентрации цАМФ и внутриклеточного повышения уровня кальция; 2) урежение количества сокращений сердца и уменьшение потребности миокарда в кислороде; 3) блокада симпатической активности и уменьшение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; 4) увеличение длительности диастолического наполнения сердца и уменьшение депо-

нирования крови в полых венах; 5) улучшение сократительной способности миокарда.

Особого внимания заслуживает небиволол — уникальная молекула, сочетающая опосредованное оксидом азота физиологическое сосудорасширяющее свойство и высокоселективный антагонизм в отношении β_1 -адренорецепторов. Сосудорасширяющее действие небиволола опосредуется активацией пути L-аргинин/оксид азота.

Наш опыт применения небиволола у 12 больных с ХОЗЛ III—IV стадии с признаками ХЛС показал положительное влияние этого препарата на гемодинамику малого круга кровообращения. Начальная суточная доза препарата составляла 1,25 мг. В случае хорошей переносимости и отсутствия ухудшения вентиляционной функции легких суточную дозу небиволола повышали до 2,5—5 мг. Суточная доза препарата определялась частотой сердечных сокращений (ЧСС). У всех больных до начала лечения отмечена тахикардия: (108 ± 12) уд./мин. Суточную дозу небиволола увеличивали до достижения оптимальной ЧСС 60—80 уд./мин.

Одним из наиболее важных клинических эффектов небиволола явилось увеличение толерантности к физической нагрузке. После 30 дней приема этого препарата пациенты в течение 6 мин проходили расстояние, на 12% процентов большее по сравнению с исходным, а через 3 мес — на 18%. Показано, что небиволол не ухудшал вентиляционную функцию легких, практически не изменял чувствительность β_2 -адренорецепторов в острой пробе с сальбутамолом. Исходный ОФВ₁ составлял $(0,91 \pm 0,12)$ л — (32 ± 9) % от ожидаемого. Через 3 мес ОФВ₁ практически не изменился и составил $(0,93 \pm 0,14)$ л — (33 ± 10) % от ожидаемого.

При контрольном доплерэхокардиографическом исследовании через 3 мес после начала лечения не отмечено ухудшения насосной функции правого желудочка: ФВПЖ до начала лечения $(39,4 \pm 1,3)$ %; через 3 мес — $(40,8 \pm 1,1)$ %. Статистически значимым оказалось уменьшение диаметра нижней полой вены и увеличение ее спадения на вдохе, что, по всей видимости, связано с улучшением возврата крови к правым отделам сердца в результате сокращения ЧСС, удлинения диастолы и уменьшения признаков диастолической дисфункции. Диаметр нижней полой вены (НПВ) до лечения составлял $2,28 \pm 0,08$ на выдохе и $1,75 \pm 0,05$ на вдохе, после лечения — $1,42 \pm 0,04$ и $0,68 \pm 0,05$ соответственно ($P < 0,05$). Об улучшении диастолической функции миокарда правого желудочка свидетельствует также нормализация временных диастолических интервалов (DcT и IVRT), увеличение скорости пика E, уменьшение скорости пика A и индекса жесткости миокарда.

Таким образом, полученные результаты позволяют надеяться, что небиволол можно широко применять для лечения недостаточности кровообращения у больных с ХОЗЛ с признаками ХЛС.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Амосова Е.Н., Коноплева Л.Ф. Хроническое легочное сердце: сущность понятия и гетерогенность патогенеза. Морфофункциональное состояние сердца и сосудов, клиническое течение различных форм // Укр. пульмонолог. журн.— 2002.— № 1.— С. 29—33.
2. Гаврисюк В.К., Ячник А.И. Хроническое легочное сердце.— К., 1997.— 96 с.
3. Замотаев И.П. Легочно-сердечная недостаточность.— М.: Медицина, 1978.— 200 с.
4. Кароли Н.А., Ребров А.П. Влияние курения на развитие эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология.— № 2.— 2004.— С. 70—75.
5. Мухарлямов Н.М. Легочное сердце.— М: Медицина, 1973.— 224 с.
6. Barbera J.A., Peidano V.I. Pulmonary hypertension in COPD: old and new concepts // Monaldi Arch Chest Dis.— 2000.— 55 (6).— P. 445—449.
7. Barua R. S., Ambrose J.A. Dysfunctional endothelial nitric oxide biosynthesis in healthy smokers with impaired endothelium dependent vasodilatation // Circulation.— 2001.— 104.— P. 1905.
8. Celermajer D.S., Adams M.R., Clarkson P.U. et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults // N. Engl. J. Med.— 1996.— 334.— P. 150—154.
9. Hida W., Tun Y. et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: recent advances in pathophysiology and management // Respirology.— 2002.— 7(1).— P. 3—13.
10. Jeffery T.K., Wanstall J.C. Pulmonary vascular remodeling: a target for therapeutic intervention in pulmonary hypertension // Pharmacol. Ther.— 2001.— 92 (1).— P. 1—20.
11. Jeffery T.K., Wanstall J.C. Perindopril, an angiotensin converting enzyme inhibitor in pulmonary hypertensive rats: comparative effects on pulmonary vascular structure and function // Br. J. Pharmacol.— 1999.— 128 (7).— P. 1407—1418.
12. Li H., Cui D., Tong X. The role of matrix metalloproteinases in extracellular matrix remodeling in chronic obstructive pulmonary disease rat models // Zhonghua Neikezazhi.— 2002.— 41 (6).— P. 393—398.
13. Migliacci P. Smoking and impaired endothelium-dependent dilatation // N. Engl. J. Med.— 1996.— 334.— P. 1674.
14. Peinado V. I., Barbera J. A. et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD // Am. J. Physiol.— 1998.— 274 (6 pt. 1).— L 908—13.
15. Voelkel N.F., Cool C.D. Pulmonary vascular involvement in chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. Suppl.— 2003.— 46.— P. 28—32.

**ХРОНИЧНЕ ЛЕГЕНЕВЕ СЕРЦЕ У ХВОРИХ
З ХРОНІЧНИМИ ОБСТРУКТИВНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ЛЕГЕНЬ:
ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ І НОВІ МОЖЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ**

В.І. Блажко, В.В. Єфімов

Описано сучасні уявлення про патогенетичні механізми розвитку та прогресування хронічного легеневого серця у хворих на ХОЗЛ. Детально проаналізовано роль підвищення внутрішньогрудного тиску, запалення, ендотеліальної дисфункції, оксидативного стресу, ремоделювання судин у виникненні хронічного легеневого серця. Наведено сучасні напрямки патогенетичної базисної терапії ХОЗЛ з урахуванням антиремоделюючої активності на судини сучасних лікарських засобів. Показано перспективи застосування високоселективних бета-блокаторів з впливом на синтез оксиду азоту у хворих з хронічним легеневим серцем.

**CHRONIC COR PULMONALE IN THE PATIENTS
WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES:
PECULIARITIES OF PATHOGENESIS AND NEW CAPABILITIES OF TREATMENT**

V.I. Blazhko, V.V. Yefimov

In the article the modern concepts of pathogenetic mechanisms of chronic cor pulmonale development and progression in patients with COPD have been presented. The detailed analysis has been performed for the role of increased intrathoracic pressure, inflammation, endothelial dysfunction, oxidative stress, vascular remodeling in the development of chronic cor pulmonale. The current trends in the pathogenetic basic therapy of COPD with account of vascular anti-remodeling effects of modern medicinal preparations have been adduced. Perspectives has been shown for the use of highly selective beta-blockers influencing on the nitric oxide synthesis in patients with chronic cor pulmonale.