

РОЛЬ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЙ АКТИВАЦИИ В РАЗВИТИИ АГ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Е. Селезнева,

Т. Жданова, доктор медицинских наук, профессор
Уральский государственный медицинский университет,
Екатеринбург

E-mail: selezneva.elena.1989@mail.ru

В настоящее время показано, что при хронической обструктивной болезни легких часто встречаются сердечно-сосудистая патология, артериальная гипертензия, которые могут рассматриваться как самостоятельные заболевания, а также болезни, возникающие вследствие легочной патологии. Их развитие может быть обусловлено гипоксемией, системным воспалением, нейрогуморальной активацией.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких; нейрогуморальная активация; артериальная гипертензия.

ПРОБЛЕМА КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ: АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ (ССЗ) И ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ (ХОБЛ)

В повседневной клинической практике у одного пациента часто имеется несколько сопутствующих заболеваний. В некоторых случаях при кажущемся сочетании независимых друг от друга синдромов или нозологий имеются единые отправные точки в виде общих факторов риска (ФР), пусковых механизмов. Так, распространенной патологией являются заболевания сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем. Основными патогенетическими механизмами развития артериальной гипертензии (АГ) у больных ХОБЛ можно считать артериальную гипоксемию, гиперкапнию, нарушение гемодинамики в малом круге кровообращения, повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), увеличение секреции альдостерона, колебания внутригрудного давления вследствие бронхиальной обструкции, микроциркуляторные и гемореологические нарушения, эритроцитоз [1]. Вклад каждого фактора в отдельности изучить сложно, однако часть из них можно объединить в патогенетический механизм: ХОБЛ, артериальная гипоксемия, активность РААС, увеличение секреции альдостерона, АГ. Так, подтверждена роль компонентов РААС в патогенезе сердечно-сосудистых изменений у больных ХОБЛ, была доказана роль почек в формировании АГ. Уточнены физиологическая роль ренина и его значение в нейрогуморальной регуляции при разных патологических состояниях. Важное место в данном вопросе занимает юстагломерулярный (ЮГ) аппарат, функцией которого является контроль АД и водно-солевого обмена в организме путем секреции ренина. Регуляторный механизм осуществляется посредством

степени растяжения ЮГ-клеток, являющихся барорецепторами: наблюдается обратная зависимость между степенью растяжения и секрецией ренина. Нейрогуморальная регуляция приобретает особое значение в формировании АГ на фоне дыхательной недостаточности при ХОБЛ, так как имеется патофизиологическая связь почек и дыхательной системы, опосредованная РААС. Так, важным местом преобразования ангиотензина I в ангиотензин II являются легкие, где в области интимы легочных кровеносных сосудов определяется высокая концентрация ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). При этом активность АПФ увеличивается при гипоксии, что, возможно, играет немаловажную роль в увеличении риска формирования системной гипертензии при ХОБЛ.

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ СВЯЗ БРОНХООБСТРУКТИВНЫХ И ССЗ

ХОБЛ является серьезной проблемой здравоохранения. По данным ВОЗ, распространенность ХОБЛ составляет 9,3 на 1 тыс. населения среди мужчин и 7,3 – среди женщин [2]. Среди взрослого населения в развитых и развивающихся странах распространенность данной патологии неуклонно увеличивается [3]. Смертность при ХОБЛ в настоящее время продолжает расти. Наряду с этим сердечно-сосудистая патология, вследствие общности этиологических и патогенетических механизмов, часто встречается у больных ХОБЛ. В то же время, многие из симптомов ССЗ являются системными проявлениями ХОБЛ. В связи с этим очевидна актуальность изучения внелегочных проявлений данной патологии, которые имеют важное клиническое и прогностическое значение, а также позволяют лучше понять механизмы развития заболевания. Одну из лидирующих позиций в формировании структуры заболеваемости и смертности при ССЗ занимают АГ и ее осложнения. Это обусловлено как широким распространением АГ, так и тем, что она является важнейшим ФР основных ССЗ – инфаркта миокарда и инсульта, определяющих высокую смертность в Российской Федерации [4]. АГ встречается практически у каждого 2-го больного ХОБЛ [5]. Частое сочетание ССЗ и воспалительных бронхообструктивных заболеваний, безусловно, осложняет ведение таких больных. При ведении больного с сочетанием ХОБЛ и ССЗ важно определить, с чем в каждом конкретном случае встречается врач – системными проявлениями основного заболевания (ХОБЛ) или наличием 2 самостоятельных, не зависящих друг от друга болезней. Сердечно-сосудистая и респираторная патология имеет общие ФР и патогенетические особенности развития, влияющие на прогноз и тактику терапии. Среди них часто встречающиеся и потому особенно актуальные ФР: курение, загрязнение воздуха, ожирение, генетические факторы, инфекции и др. Согласно современным представлениям, среди механизмов, объединяющих ХОБЛ и АГ, важное место занимает гипоксемия, системное воспаление, системный окислительный стресс, нарушения метаболизма, эндотелиальная дисфункция (ЭД), возрастание активности прокоагулянтных факторов и др. [6]. Безусловно, перечисленные механизмы играют важную роль в возникновении патологии вообще и, соответственно, могут быть ответственны за сосуществование независимых друг от друга нозологий. Однако перечисленные патогенетические предпосылки развития рассматриваемых нозологий ассоциированы с нейрогуморальной дисрегуляцией, а именно – с активацией РААС.

РОЛЬ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ В ПОДДЕРЖАНИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ОКСИДАНТНОГО СТРЕССА

ХОБЛ – заболевание, важнейшими составляющими которого являются воспаление центральных дыхательных путей, мукоцилиарная дисфункция, эмфизема легких, бронхолит и структурные изменения мелких бронхов [7]. Этиопатологические изменения в органах дыхания приводят к хроническому прогрессирующему ограничению воздушного потока, что характеризует клиническую картину легочных проявлений. Наряду с этим ХОБЛ сопровождается внелегочными системными проявлениями, которые связывают преимущественно с хроническим системным воспалением, увеличивающим тяжесть заболевания. Кроме того, существенную роль в развитии как легочных, так и экстрапульмональных симптомов играет персистирующая, прогрессирующая хроническая гипоксемия, связанная в большей степени с нарушением газообмена. Выделить из описанных пусковых факторов однозначно превалирующий в развитии системности ХОБЛ сложно, так как гипоксемия является неотъемлемым признаком воспаления, одновременно поддерживающим и поддерживаемым. В последних исследованиях предлагается рассмотреть некоторые патогенетические теории возникновения связи легочных и внелегочных проявлений ХОБЛ. Эти теории включают 3 важных аспекта: оксидативный стресс, активацию локальной и системной воспалительной реакции и нарушение нейрогуморального ответа [6]. Между указанными механизмами существует тесная связь. В последние годы доказана существенная роль РААС в патогенезе ХОБЛ, изменениях легочного кровообращения с формированием легочной гипертензии (ЛГ) и хронического легочного сердца (ХЛС). Более того, доказана роль нейрогуморальной активации в возникновении системных проявлений данного заболевания. Известно, что главным стимулятором РААС является гипоксемия; в то же время нейрогуморальные механизмы играют важную роль в поддержании хронического воспаления. РААС является эндокринной системой, призванной регулировать АД и водно-электролитный баланс. Ренин, секретирующийся в ЮГ-аппарате почек, синтезируется и выбрасывается в общий кровоток в ответ на почечную симпатическую активацию (снижение АД, гипоксемия, ионный дисбаланс в канальцах и др.). Важнейшая его функция заключается в активации декапептида ангиотензина I из неактивного предшественника ангиотензиногена, синтезирующегося в печени. Процесс расщепления ангиотензиногена, находящегося в избытке, регулируется количеством и активностью ренина [8].

Следующим этапом ферментного каскада является образование посредством АПФ из ангиотензина I основного эффекторного пептида РААС – ангиотензина II. Последний реализует свое действие путем связывания с 2 основными подтипами рецепторов: АТ1 и АТ2. В большинстве тканей взрослого организма присутствуют АТ1-рецепторы – медиаторы основных действий ангиотензина II; они ответственны за развитие вазоконстрикции, выработку альдостерона, задержку натрия, развитие фиброза, гипертрофии и воспалительных процессов. Соответственно, стимуляция АТ2-рецепторов, являющихся антагонистами АТ1-рецепторов, напротив, улучшает механизмы тканевой протекции, провоцирует процессы репарации и регенерации, приводит к вазодилатации и, очевидно, препятствует развитию фиброза, гипертрофии и воспаления [8].

В последние годы описаны новые компоненты РААС. Один из них — ангиотензин 1–7, образующийся с помощью фермента АПФ2 из ангиотензина I и ангиотензина II и выступающий в роли конкурентного антагониста ангиотензина II в отношении его действий, возникающих вследствие стимуляции АТ1-рецепторов [8]. Таким образом, нарушения в нейрогуморальной регуляции прямо и опосредованно (путем поддержания и прогрессирования хронического воспаления) ответственны за развитие АГ и потому вносят важнейший вклад в формирование системной патологии при ХОБЛ.

Воспаление (как местное, так и системное) играет ключевую роль в развитии ХОБЛ. Показано, что при данной патологии повышается уровень многих маркеров воспаления (С-реактивного белка — СРБ, фибриногена, лейкоцитов крови, провоспалительных цитокинов) [9]. Динамика цитокинов в бронхиолоальвеолярном лаваже и сыворотке крови является определяющим показателем при оценке активности воспалительного процесса и критерием эффективности проводимой терапии. Недавно представлены данные о взаимосвязи маркеров системного воспаления у больных ХОБЛ. Обнаружена прямая зависимость уровня СРБ и фактора некроза опухоли- α (ФНО α) от степени ЛГ [9]. Выявлено, что лишь 2 фактора — степень гипоксемии и уровень СРБ — являются независимыми предикторами ЛГ. Исходя из изложенного, можно сделать предположение о наличии у больных ХОБЛ определенной взаимосвязи между уровнем гипоксемии и показателями системного воспаления. Так, известно, что при хроническом воспалительном процессе в легких повышается уровень протеаз и оксидантов, что, вероятно, способствует деградациии легочной ткани и прогрессированию хронической гипоксемии [5]. Окислительный стресс при ХОБЛ может играть роль важного усиливающего механизма. Маркеры окислительного стресса — перекись водорода (H₂O₂) и оксид азота (NO) — обнаруживаются в жидкости на поверхности эпителия бронхов, в выдыхаемом воздухе при ХОБЛ, высвобождаются из лейкоцитов и эпителиоцитов при воспалении, что свидетельствует о факте взаимосвязи и взаимоотягощения гипоксемии и воспаления. Оксиданты усиливают воспаление посредством активации экспрессии воспалительных белков, таких как интерлейкин (ИЛ)8 и ФНО α . У пациентов с ХОБЛ также возможно снижение уровня эндогенных антиоксидантов. В результате окислительного стресса и дисбаланса протеаз и антипротеаз в легочной ткани происходит дальнейшее усиление воспалительного процесса в легких. Данные механизмы приводят к характерным для ХОБЛ патоморфологическим изменениям. Таким образом, запускается патологический порочный круг, основными звеньями которого являются: системная гипоксия, повышение функции РААС (как при непосредственном воздействии гипоксии на почки, так и опосредованно — через активацию симпатико-адреналовой системы), хроническое воспаление в бронхах, повреждение эндотелия сосудов, активация свободнорадикального окисления. Аналогичные взаимосвязи присутствуют и у пациентов с ССЗ и АГ. В последние годы активно изучается связь сывороточных воспалительных маркеров, участвующих в развитии и прогрессировании атеросклероза, и ассоциированных с ними ССЗ. В проспективных клинических исследованиях показано, что системное хроническое воспаление связано с повышенным риском развития ССЗ, а именно: выявлена прогностическая значимость неспецифического воспаления в отношении развития АГ. Так, у пациентов с АГ

повышен уровень провоспалительных маркеров; особенно чувствительными оказались СРБ, ФНО, ИЛ6 [12]. В целом концентрация СРБ рассматривается как наиболее чувствительный и специфический лабораторный маркер воспаления и повреждения тканей [12], уровень которого четко коррелирует с синтезом провоспалительного цитокина ИЛ6. Высокая чувствительность показателя СРБ позволяет даже при небольшом его увеличении прогнозировать воспалительные изменения в сосудистой стенке на субклиническом уровне. Наряду с этим в литературе представлены экспериментальные данные, связывающие гипертонию с изменениями гуморального и клеточного иммунитета, которые могли бы доказать непосредственную роль воспаления в возникновении АГ. Известно, что при АГ происходит активация ядерной транскрипции NF- κ B-фактора, вызывающего транскрипцию большого спектра «воспалительных генов», которые кодируют ИЛ6, MCP1, VCAM-1 и ICAM-1 [11]. Вследствие хронического воспаления эндотелия за счет пролиферации гладкомышечных клеток, клеточной миграции и фиброза происходит ремоделирование сосудов. Все эти процессы поддерживаются множеством факторов, одним из важнейших среди которых является увеличение уровня ангиотензина II. Так, воспаление в сосудистой стенке повышает в ней экспрессию ангиотензина II, что способствует усилению миграции лейкоцитов в стенку сосуда, увеличению интенсивности воспаления и свободнорадикальных реакций. Действие ангиотензина II, опосредованное стимуляцией АТ1-рецепторов, приводит к усиленному синтезу супероксидного радикала NADPH-оксидазами в эндотелиоцитах и гладкомышечных клетках, митохондриальными ферментами, пероксидазами, оксигеназами (циклооксигеназа, липоксигеназа, индуцибельная синтаза NO), что обуславливает важнейшее патогенетическое значение ангиотензина II, а именно — его митогенное действие, стимуляцию клеточной пролиферации и гипертрофии. Провоспалительный эффект ангиотензина II выражается также в активации продукции хемоаттрактанта моноцитов и лимфоцитов, а также ИЛ6, который стимулирует продукцию в печени белков острой фазы: СРБ, сывороточного амилоида А, а также фибриногена и ангиотензиногена. Повышение уровня сосудистого фактора эндотелиального роста в аортальной стенке, также являющееся одним из важнейших эффектов ангиотензина II, объясняет механизмы патологических пролиферации и гипертрофии, приводящие к ремоделированию сосудистой стенки. Получены данные, свидетельствующие о координированности посредством механизма отрицательной обратной связи между РААС и содержанием провоспалительных цитокинов, прежде всего ФНО α . Немаловажным фактором, предрасполагающим и одновременно отягощающим описанные процессы при АГ, является дисфункция эндотелия (ЭД). Основными факторами ЭД артерий являются увеличение систолического АД, повышенный индекс массы тела, возраст больных и курение. При АГ наблюдается более выраженное снижение регуляторной способности эндотелия. Установлено, что эндотелий регулирует сосудистый тонус посредством установления динамического равновесия высвобождаемых им вазодилаторов и вазоконстрикторов. Под действием разных патологических факторов развивается ЭД, характеризующаяся уменьшением способности эндотелиальных клеток к продукции релаксирующих факторов при неизменном или увеличенном образовании сосудосуживающих факторов. При этом оксид азота — эндотелийзависимый фактор расслабления — играет главную

роль в регуляции сосудистого тонуса. Наряду с этим известно, что развитию и прогрессированию многих заболеваний (в частности, АГ, ишемической болезни сердца) способствует (более того — предшествует) усиление генерации активных форм кислорода. Это усиливает, помимо прочих патогенетических механизмов, нарушение адаптивных возможностей эндотелия при тех или иных изменениях гемодинамики, что проявляется тенденцией к вазоконстрикции. Под воздействием активных форм кислорода уменьшается непосредственно экспрессия NO-синтетазы, а также снижается концентрация необходимых ее кофакторов, повышается утилизация NO в стенке сосудов, что приводит к снижению синтеза и (или) усиленному разрушению NO. Также при взаимодействии свободных радикалов с ядерной и митохондриальной ДНК, при окислении NO образуются супероксид-анионы и пероксинитрит, что приводит к усиленному апоптозу клеток эндотелия и, соответственно, усугубляет его дисфункцию [10]. Важно также негативное влияние провоспалительных цитокинов на синтез NO, приводящее к уменьшению вазодилатации. В экспериментальных исследованиях обнаружено, что ФНО α и ИЛ1 снижают экспрессию NO-синтетазы [10]. Таким образом, ЭД, индуцированная в том числе оксидативным стрессом, представляет собой платформу, на которой хроническое воспаление могло бы привести к развитию гипертонии.

В недавно проведенном исследовании [13] показана прямая зависимость распространения ССЗ у пациентов с ХОБЛ от возраста и тяжести обструкции дыхательных путей. При ХОБЛ наблюдалась обратная взаимосвязь между уровнем объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и сердечно-сосудистой смертностью. При этом была выявлена закономерность связи эмфизематозного фенотипа ХОБЛ с более тяжелой обструкцией дыхательных путей, высокой частотой ЛГ и большей частотой систолической дисфункции, однако авторы указывают на отсутствие сравнительных исследований различных вариантов сердечно-сосудистой патологии у пациентов с разными фенотипами ХОБЛ. При этом общепринята связь ранней ЛГ, прогрессирующей дыхательной недостаточности при ХОБЛ с бронхитическим вариантом заболевания. Целесообразно предположить более частое развитие АГ у пациентов с ХОБЛ именно при бронхитическом фенотипе заболевания в силу выраженной прогрессирующей гипоксемии. Так или иначе противоречивость данных и недостаточность клинических исследований свидетельствуют о важности уточнения патогенеза АГ при ХОБЛ.

Исходя из изложенного, можно сформулировать предположение о возможном развитии сердечно-сосудистой патологии и АГ у пациентов с ХОБЛ в качестве системного проявления последней. Гипоксемия, оксидативный стресс и хроническое воспаление, как местное, так и системное, являются важнейшими взаимоотягощающими патогенетическими факторами ХОБЛ. В свою очередь, хроническое воспаление, оксидативный стресс, ЭД лежат в основе развития АГ. Кроме того, гипоксемия как системное явление, вызывая ишемию почки, активирует РААС, что, в свою очередь, напрямую либо посредством промежуточных звеньев поддерживает и усиливает перечисленные патогене-

тические факторы, замыкая порочный круг и приводя к формированию АГ. Таким образом, развитие АГ происходит у больных ХОБЛ на фоне нейрогуморальной активации, инициируемой хронической гипоксемией, хроническим системным воспалением, оксидативным стрессом. В связи с этим подчеркивается важность системного подхода в ведении больного с несколькими нозологиями. Изучение единых механизмов развития заболеваний позволит улучшить результаты лечения, проводить профилактику, сократить расходы на лечение. В клинической практике порой сложно установить первичность той или иной патологии, однако в ряде случаев выделение общих механизмов развития синдромов позволяет выбрать оптимальный стратегический подход к терапии.

Литература

1. Sin D., Wu L., Man S. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: A population-based study and a systematic review of the literature // *Chest*. – 2005; 127 (6): 1952–9.
2. World Health Organization. Constitution of the World Health Organization. 2006. <http://apps.who.int/gb/bd/PDF/bd47/EN/constitution-en.pdf>
3. Cazzola M., Puxeddu E., Bettoncelli G. et al. The prevalence of asthma and COPD in Italy: a practice-based study // *Respir. Med.* – 2011; 105: 386–91.
4. Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. и др. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты Федерального мониторинга 2003–2010 гг. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2011; 1: 9–13.
5. Curkendall S., DeLuise C., Jones J. et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients // *Ann. Epidemiol.* – 2006; 16: 63–70.
6. Fabbri L., Luppi F., Beghe B. et al. Complex chronic comorbidities of COPD // *Eur. Respir. J.* – 2008; 31: 204–12.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI // WHO workshop report Updated 2013. www.goldcopd.com
8. Steckelings U., Unger T. The renin-angiotensin-aldosterone system; in Mancia G, Grassi G, Kjeldsen S. *Manual of Hypertension of The European Society of Hypertension* // Abingdon, Informa HealthCare. – 2008; 14: 110–6.
9. Gan W., Man S., Senthilselvan A. et al. The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis // *Thorax*. – 2004; 59: 574–80.
10. Touyz R. Reactive oxygen species in vascular biology: role in arterial hypertension // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2003; 1: 91–106.
11. Lemarie C., Esposito B., Tedgui A. et al. Pressure-induced vascular activation of nuclear factor-kappaB: role in cell survival // *Circ. Res.* – 2003; 93: 207–12.
12. Venugopal S., Devaraj S., Jialal I. Effect of C-reactive protein on vascular cells: evidence for a proinflammatory, proatherogenic role // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2005; 14: 33–7.
13. Bellocchia M., Masoero M., Ciuffreda A. Predictors of cardiovascular disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Turin, Italy *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, 2013.

ROLE OF NEUROHUMORAL ACTIVATION IN THE DEVELOPMENT OF HYPERTENSION IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

*E. Selezneva, Professor T. Zhdanova, MD
Ural State Medical University, Yekaterinburg*

Chronic obstructive pulmonary disease is presently considered as a disease of the airways and lung with systemic manifestations. The latter include cardiovascular events, particularly hypertension that may be caused by hypoxemia, systemic inflammation, systemic oxidative stress, and neurohumoral activation.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, neurohumoral activation, hypertension.