

Роль оксида азота в современной клинической практике: научный доклад на V Всероссийском конгрессе «Легочная гипертензия» (13 декабря 2017 г.)

А.Г. Чучалин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Информация об авторе

Чучалин Александр Григорьевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель правления Российского респираторного общества; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru

Для цитирования: Чучалин А.Г. Роль оксида азота в современной клинической практике: научный доклад на V Всероссийском конгрессе «Легочная гипертензия» (13 декабря 2017 г.). *Пульмонология*. 2018; 28 (4): 503–511. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-503-511

A role of nitric oxide for the modern clinical practice: A scientific report at the 5th Pan-Russian Congress on pulmonary hypertension, December 13, 2017

Aleksandr G. Chuchalin

N.I.Pirogov Russian Federal State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

Author information

Aleksandr G. Chuchalin, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences; Head of Department of Hospital Internal Medicine. Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Russian Federal State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chairman of Russian Respiratory Society; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru

For citation: Chuchalin A.G. A role of nitric oxide for the modern clinical practice: A scientific report at the 5th Pan-Russian Congress on pulmonary hypertension, December 13, 2017. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (4): 503–511 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-503-511

Говоря об истории изучения биологической роли оксида азота (NO), следует отметить важный вклад отечественных ученых. Особое место принадлежит *Евгению Константиновичу Завойскому* (рис. 1), который еще в предвоенные годы, работая в физической лаборатории Казанского университета, 12.07.44 зарегистрировал научное открытие № 83 «Эффект электронного парамагнитного резонанса» (рис. 2). В середине 1940-х годов он вошел в группу выдающихся физиков, которые работали в ядерном центре

Сарова над проектом атомной, а затем — водородной бомбы.

Метод спектроскопии, разработанный *Е.К.Завойским*, был применен *Л.А.Блюменфельдом*, который исследовал транспорт кислорода гемической структурой гемоглобина. Данный метод основан на эффекте электронного парамагнитного резонанса (см. рис. 2). Выяснить роль NO в транспорте кислорода *Л.А.Блюменфельду* позволил спектроскопический анализ. Спектр $g = 2,03$ на долгие годы станет



Рис. 1. Евгений Константинович Завойский (1907–1976)
Figure 1. Evgeniy K. Zavoyskiy (1907–1976)

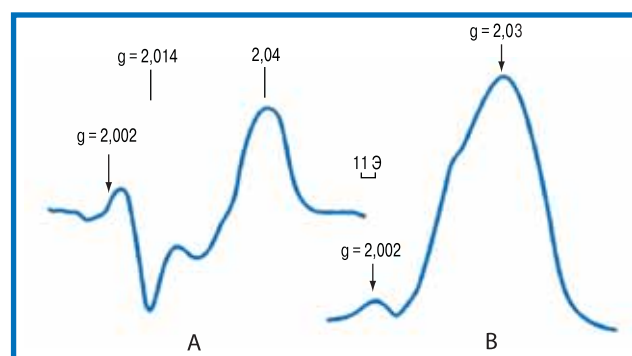


Рис. 2 Спектры электронного парамагнитного резонанса динитрозильных комплексов железа
Figure 2. A spectrogram of nitric oxide containing unpaired electron (the method of electron paramagnetic resonance)

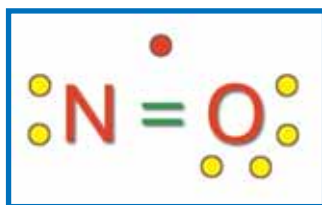


Рис. 3. Структура молекулы NO
Figure 3. The structure of nitric oxide (NO) molecule

предметом кропотливых исследований роли NO в биологических процессах живого организма.

Структура молекулы NO представлена на рис. 3 (красной точкой отмечен непарный электрон, который можно зафиксировать при проведении спектроскопии).

В дальнейшем многочисленные ученики Л.А.Блюменфельда проводили исследования разных биологических эффектов NO. Согласно теории школы Блюменфельда, данная молекула стала рассматриваться как биологический мессенджер, а по своим характеристикам — как биологический маркер ряда заболеваний (бронхиальная астма (БА), легочная гипертензия (ЛГ), первичная цилиарная дискинезия реснитчатого эпителия и т. п.). Особая роль в исследовательском цикле биологической роли NO принадлежит ученику Л.А.Блюменфельда А.Ф.Ванину, свыше 50 лет изучавшему биохимические и физические процессы связи NO с гемической структурой гемоглобина. Результатом его научных изысканий явилась монография о динитрозольных комплексах железа с тиолсодержащими лигандами. Согласно теории А.Ф.Ванина, гемоглобин транспортирует 2 газообразные молекулы — кислород и NO. Биологическая сущность данного феномена состоит в том, чтобы, с одной стороны, защитить гемическую структуру гемоглобина от окислительного стресса и обеспечить транспорт кислорода в ишемизированный участок тканей человеческого организма — с другой. Если при транспорте кислорода мишенью являются митохондрии, то при транспорте NO процесс эндотелиальной дисфункции регулируется; эндотелий сосудов играет ключевую роль в метаболизме NO, о чем речь пойдет далее. Полученные данные работ специалистов группы А.Ф.Ванина были недавно подтверждены P.R.Rochon, P.Corti, M.T.Galdwin (2017), проводившими исследования роли эндотелия легочных сосудов в формировании динитрозольных комплексов железа при транспорте гемоглобина через сосудистое русло малого круга кровообращения.

Структурные связи между молекулой NO, одновалентным железом и тиолсодержащим лигандом представлены на рис. 4.

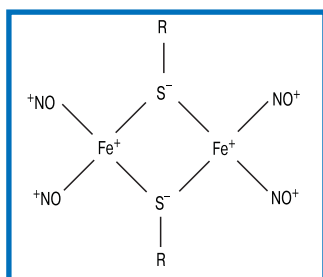


Рис. 4. Структурные связи между молекулой NO, одновалентным железом и тиолсодержащим лигандом
Figure 4. Structural bands between nitric oxide molecule, monovalent iron and thiol containing ligand

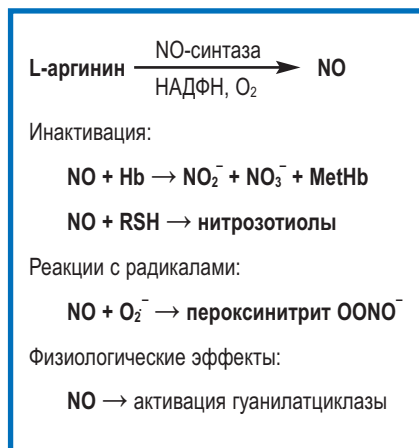


Рис. 5. Современные представления о метаболизме NO у человека
Figure 5. A current view on nitric oxide metabolism in human

Современные представления о метаболизме NO в организме человека представлены на рис. 5.

NO образуется из аминокислоты L-аргинина, что происходит при участии NO-синтазы, никотинамид-адениндинуклеотидфосфата и кислорода. Предполагалось, что повышенное потребление с пищей аминокислоты L-аргинина приведет и к повышенной продукции NO, однако практически данное предположение не подтвердилось. Возможно, это связано с регуляцией энзиматической активности NO-синтазы; попытки регулировать продукцию NO с помощью эндогенных механизмов не оставлены и по сегодняшний день.

Инактивация NO происходит при его взаимодействии с гемической структурой гемоглобина. В процессе этого биологического взаимодействия образуется NO₂ и метгемоглобин. Эти данные использовались специалистами группы В.Д.Селимира при разработке медицинского устройства для титрования индивидуальной дозы NO. Показано, что с повышением уровня NO в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) аппарат автоматически перестает вырабатывать NO, что свидетельствует уже о токсическом эффекте NO.

Другой путь инактивации NO связан с его реакцией с нитрозотиоловыми радикалами. Реакция с кислородом приводит к образованию такого токсического соединения, как пероксинитрит. Биологический эффект данной реакции проявляется в антимикробном и антивирусном действии NO. Эти механизмы учитываются при назначении ингаляций NO больным с тяжелыми пневмониями, туберкулезом легких, сепсисом.

Опосредуя свое действие через гуанилатциклазу, NO участвует также в формировании биологических клеточных сигналов.

Понимание метаболизма NO и механизма его влияния на биологические процессы позволило А.Ф.Ванину указать на гормональные свойства NO. Важная роль в метаболизме NO отводится синтазам.

В настоящее время идентифицировано 3 типа NO-синтаз (NOS):

- 1-й — нейрональная (nNOS);
- 2-й — индуцибельная (iNOS); повышенный синтез NO индуцируют липополисахариды и некоторые цитокины;

- 3-й — эндотелиальная (eNOS); рассматривается так же как нейрональный тип.

В каждом органе регистрируется разный тип NOS, однако в органах дыхания представлены все 3 типа, которые экспрессируются постоянно и контролируют синтез NO.

В респираторной системе местом синтеза NO являются эпителиальные и эндотелиальные клетки сосудов малого круга кровообращения, преимущественно капилляров. Конститутивная NOS (1-й и 3-й тип) продуцируется эндотелиальными клетками сосудов, а нейрональная — нейронами, участвующими в формировании нехолинергической и неадренергической иннервации верхнего и нижнего отделов респираторного тракта. Роль 3-го типа нервной системы (нехолинергическая и неадренергическая иннервация) состоит в адаптации человека к различным температурным режимам. Так, при исследовании роли 3-го типа иннервации к воздействию холода, высоких температур, сухого и влажного воздуха установлено, что в разрешении синдрома реперфузии особую физиологическую роль играет содружественная реакция двух типов синтаз. Ингаляции NO во время трансплантации легких входят в протокол ведения больных данной категории.

Приспособительная реакция респираторной системы к инфекционному повреждению в первую очередь связана со способностью эпителия дыхательных путей и клеток воспаления (макрофаги, нейтрофилы, тучные клетки, миоциты, а также эндотелиальные клетки) вырабатывать iNOS. Далее будет рассмотрена закономерность в выработке NO у больных БА, при которой NO представлен не только как биологический маркер при диагностике аллергического воспаления дыхательных путей, но и как чувствительный тест при оценке эффективности противовоспалительного лечения. Взаимодействие NO и супероксида продемонстрировано на рис. 6.

Маркерами воспалительного повреждения эпителиальных клеток респираторного тракта является повышенный синтез фактора некроза опухоли и интерлейкина (IL)-1, с которыми связаны биологические сигналы в активации iNOS. Следующим звеном патобиологического процесса является реакция

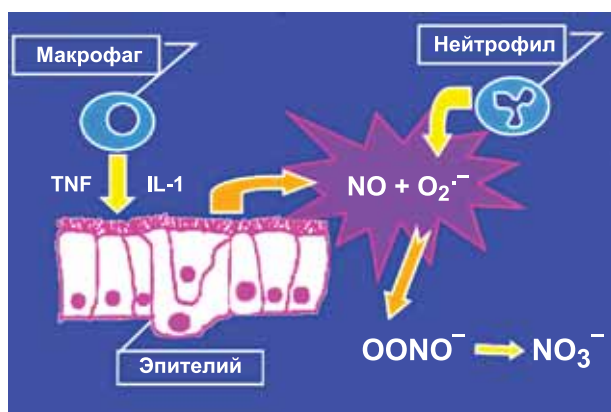


Рис. 6. Схема взаимодействия NO и супероксидного радикала
Figure 6. A scheme of interaction between nitric oxide and nitric superoxide

Нейтрофильное воспаление: нет увеличения выдыхаемого NO $NO + O_2^{\cdot -} \rightarrow OONO^- \rightarrow NO_3^-$

- ✓ Супероксид, образуемый нейтрофилами, реагирует с окисью азота
- ✓ При добавлении в систему супероксиддисмутазы — увеличение NO
- ✓ При добавлении ксантиноксидазы — уменьшение NO

Рис. 7. Роль нейтрофилов в формировании повышенной продукции пероксинитрита

Figure 7. A role of neutrophils for peroxynitrite hyperproduction

между кислородом и NO. На рис. 7 указана роль нейтрофилов в формировании повышенной продукции пероксинитрита. Пероксинитрит обеспечивает бактериостатические свойства нейтрофилов и макрофагов в процессе фагоцитоза микроорганизмов, а также чужеродных частиц разной природы. Таким образом раскрывается важная роль NO в формировании окислительного стресса.

Влияние на метаболизм NO оказывает природа воспалительного процесса. Так, при воспалительных процессах дыхательных путей нейтрофильной природы концентрация NO в КВВ не повышается. В качестве примера можно привести динамику концентрации NO в КВВ при БА. При депонировании эозинофилов в слизистой оболочке дыхательных путей в случае БА отмечается существенное превышение концентрации NO в КВВ по сравнению с физиологическими параметрами. Однако при тяжелом течении болезни, когда в дыхательных путях депонируются преимущественно нейтрофилы, концентрация NO в КВВ не превышает референсных границ. Подобную картину можно наблюдать и при других вирусно-бактериальных воспалительных процессах респираторного тракта. Этот феномен объясняется тем, что генерация активных форм кислорода связана с миграцией нейтрофилов в область воспалительного процесса, поэтому у больных данной категории можно наблюдать повышение уровня перекиси водорода в КВВ, что рассматривается как биологический маркер окислительного стресса. При такой природе воспалительного процесса происходит накопление пероксинитрита — метаболита NO. Высокая кинетика метаболизма NO приводит к повышенной концентрации пероксинитрита, что и является биологическим маркером нейтрофильного воспалительного процесса. Супероксид, который образуется при воспалительной активности нейтрофилов, вступает во взаимодействие с окисью азота. Супероксиддисмутаза оказывает влияние на повышенную продукцию NO. Снижение концентрации NO можно наблюдать при повышенном уровне ксантиноксидазы.

Наконец, следует указать, что в реакции окислительного стресса $NO + O_2^{\cdot -} \rightarrow OONO^-$ (пероксинитрит) происходит повышение концентрации последнего. Пероксинитрит оказывает влияние на хемоаттракцию эозинофилов — эотаксина, IL-5,

RANTES, уменьшая их активность. Эти патохимические процессы играют важную роль в формировании БА и некоторых других аллергических заболеваний.

Таким образом, метаболизм NO зависит от природы воспалительного процесса, окислительного стресса и оказывает влияние на целый ряд патологических процессов при различных по своей природе заболеваниях.

NO как биологический маркер ряда заболеваний

При исследовании диагностической ценности концентрации NO в клинической практике потребовалась разработка методов его детекции. Наибольшее распространение получило исследование NO в КВВ — неинвазивный метод измерения NO, позволяющий не только оценить воспалительный процесс в верхнем и среднем отделах респираторного тракта и установить альвеолярную порцию NO, но и судить о природе воспалительного процесса, эффективности проводимого лечения, используя его как диагностический маркер и проводя дифференциальный диагноз с рядом аллергических и неаллергических заболеваний органов дыхания. Графическое изображение концентрации NO в КВВ в зависимости от фазы респираторного цикла представлено на рис. 8.

В респираторной системе самая высокая концентрация NO приходится на верхний отдел дыхательных путей (гайморовы пазухи); самые высокие концентрации NO содержатся в слизистой носовых ходов; по мере того, как порция выдыхаемого воздуха отбирается, концентрация NO снижается и достигает 4–8 ppb. Самая низкая концентрация NO содержится в альвеолярной порции воздуха.

Наиболее изученной является роль NO в регуляции функций респираторной системы. Так, установлена роль NO в регуляции тонуса гладкой мускулатуры сосудов малого круга кровообращения, что нашло применение при лечении пациентов с ЛГ. При повреждении эпителиального покрова дыхательных путей повышается индуцибельная фракция NO. Установлено влияние NO на функцию реснитчатого эпителия, что проявляется в формировании

мукоцилиарного клиренса. С NO связано формирование иммунной защиты против инвазии вирусов и *Mycobacterium tuberculosis*; установлена его патогенетическая роль в воспалительной реакции и активности нейтрофилов и макрофагов. Особое внимание привлекают исследования по влиянию NO на опухолевый процесс. Однако в настоящее время весомая доказательная база антинеопластических эффектов NO отсутствует. Наконец, следует сказать о медиаторных свойствах NO в функционировании нехолинергической, неадренергической нервной системы (3-й тип нервной системы). NO оказывает влияние на формирование адаптации органов дыхания и организма человека к низким и высоким температурам окружающей среды, сухому и влажному воздуху.

В настоящее время проводятся интенсивные исследования роли NO в различных областях медицины. Современная трактовка научного и практического применения NO позволила охарактеризовать это направление как NO-медицина. Особый интерес представляют исследования роли NO в регуляции кровотока в локальных органах, данные по протекции и лечению синдрома реперфузии, что предельно актуально при трансплантации сердца, легких, печени и других органов, а также при критических состояниях у человека (шок, сепсис, сердечная, легочная, почечная и печеночная недостаточность). NO привлекает внимание акушеров, которые получают обнадеживающие данные при лечении вторичной плацентарной недостаточности и гипоксии плода. При данном патологическом состоянии изучается влияние NO на микроциркуляцию плаценты, транспорт кислорода и развивающийся плод. В акушерской практике NO применяется для контроля давления в легочной артерии (ЛА). В 1/3 случаев в III триместре беременности развивается ЛГ, которая оказывает влияние на качество жизни женщины и развивающегося плода. NO является той газообразной молекулой, которая способна регулировать тонус гладких мышц сосудов малого круга кровообращения, обеспечивая эффект вазодилатации. В России акушеры стали проводить исследования по практическому применению NO.

Большой интерес к NO проявляют кардиологи, рассматривая его как эффективный вазодилатор; показано также его влияние на процесс образования атеросклеротических бляшек. Особое место занимает применение NO при ЛГ. В современный диагностический алгоритм ЛГ включен тест на вазореактивность, при котором проводится ингаляция NO. Значительная часть больных с данной патологией отвечают эффектом вазодилатации на ингаляционное применение NO.

Диабетические ангиопатии являются одной из форм осложнений при сахарном диабете. При развитии диабетического нефросклероза NO снижает суточную потерю белка, возрастают показатели клубочковой фильтрации.

Другой областью применения NO являются нейродегенеративные заболевания, которые сопровождаются нарушением когнитивной функции. В ряде

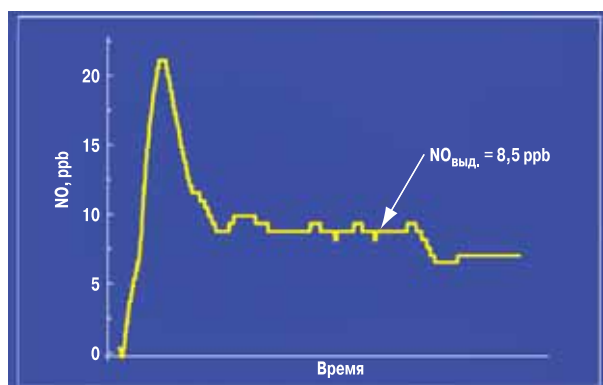


Рис. 8. Концентрация NO в зависимости от фазы респираторного цикла (кривая выдыхаемого NO)

Figure 8. Nitric oxide concentration according to a phase of the respiratory cycle

исследований показана положительная роль NO по восстановлению памяти, снижению уровня депрессии. Однако следует подчеркнуть, что уровень доказательств этих исследований нуждается в подтверждении.

Интерес к применению NO проявляют специалисты, работающие в области андрологии, гериатрии, нутрициологии и др. В дальнейшем с развитием технических средств доставки NO возрастет объем научных исследований и определятся приоритетные направления в медицине.

Одним из таких направлений является спортивная медицина. Далее приводится выписка из истории болезни спортсмена Г., который входил в состав команды по плаванию и стал призером Олимпийских игр в Лондоне на дистанции в 400 м вольным стилем. Из анамнеза жизни известно, что пациент Г. родился в Барнауле, в детстве часто переносил простудные заболевания; у него была диагностирована БА. Родители отвели его в секцию по плаванию; у мальчика проявились хорошие способности к этому виду спорта. С течением времени он стал реже болеть, его спортивные результаты быстро улучшались и он был включен в состав сборной по плаванию. За 1 год до Олимпийских игр на сборах в Армении у него развился спонтанный пневмоторакс, что и побудило спортивного врача направить пациента в клинику на обследование и лечение.

При обследовании выявлено значительное превышение NO в назальной порции воздуха (938 ppb), что свидетельствовало об аллергическом рините. С этими данными корреспондировала концентрация NO в КВВ — 57 ppb, что в 4 раза превышало физиологическую норму. Представленные данные следует интерпретировать как биологические маркеры аллергического воспаления дыхательных путей.

Высокая степень гиперактивности дыхательных путей была подтверждена в фармакологическом тесте с метахолином, который оказался положительным. На дозу метахолина хлорида 8 мг (диагностически значимая доза) падение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) составило 53 %. Естественно, что при таких вентиляционных расстройствах респираторного цикла возникали серьезные проблемы энергетического метаболизма. Динамика показателей анаэробного порога пациента Г. показана в табл. 1.

Как и ожидалось, у спортсмена достаточно рано при небольшом объеме нагрузки наступал анаэробный порог и его метаболизм переходил на энергетически затратный вид обмена, происходило быстрое накопление молочной кислоты, развивался синдром

дисфункции митохондрий. Все это сказывалось на толерантности к физической нагрузке. Больному назначена базисная противовоспалительная терапия согласно протоколам, изложенным в международных клинических рекомендациях Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы ((*Global Initiative for Asthma* — GINA). Представлены данные об изменении вентиляционной функции легких, что позволило значительно повысить спортивные результаты и стать призером Олимпийских игр.

В данном наблюдении продемонстрированы уникальные данные о роли NO как диагностического маркера, однако для получения разрешения Олимпийского комитета на использование спортсменом противоастматических препаратов, которые числятся в списке запрещенных к употреблению лекарственных средств, этого недостаточно. В аппликационную форму необходимо включить оригинальный протокол проведения теста с метахолином. Спортсмен получил это право на прием комбинированного препарата, в состав которого включены глюкокортикостероиды (ГКС) и агонисты β -рецепторов.

В программу обследования элитных спортсменов включено также исследование содержания угарного газа (CO) в КВВ. А.Ф.Ванин привлекает внимание к взаимодействию CO и NO, относя их к газам с гормоноподобным действием.

При исследовании содержания CO в КВВ у спортсмена Г. показано, что данный показатель составил 13 ppm, что в 4 раза превысило физиологическую норму; при этом возник вопрос о природе повышенной продукции CO у некурящего человека. При проведении специальных исследований на эту тему выявлено, что естественная продукция CO происходит в организме человека при разрушении эритроцитов и при определенных патологических процессах можно ожидать превышения физиологической нормы CO (2–4 ppm); к ним относятся кровотечения из желудка и дыхательных путей, а также гемолиз эритроцитов, однако наиболее частой причиной является табакокурение. У наблюдаемого спортсмена данные как за эндогенную, так и экзогенную причины повышенного выделения CO в КВВ отсутствуют. Основной механизм связан с биологической связью между легкими и юкстгломерулярным аппаратом почек. Иначе говоря, при гипоксических состояниях и развитии анаэробного порога биологический сигнал с альвеол стимулирует повышенную продукцию эритропоэтина почками, что, в свою очередь, является причиной эритроцитоза при экстремальных нагрузках у человека (как это бывает при

Таблица 1
Динамика показателей анаэробного порога пациента Г.
Table 1
Change in anaerobic threshold of the patient G.

Показатель	Исходно	На пике нагрузки	Исходно на фоне терапии	На пике нагрузки на фоне терапии
Потребление кислорода, мл / мин	438	4 363	257	3 073
Продукция углекислоты, мл / мин	301	4 800	165	2 854
Минутная вентиляция, л / мин	13	140	8	96

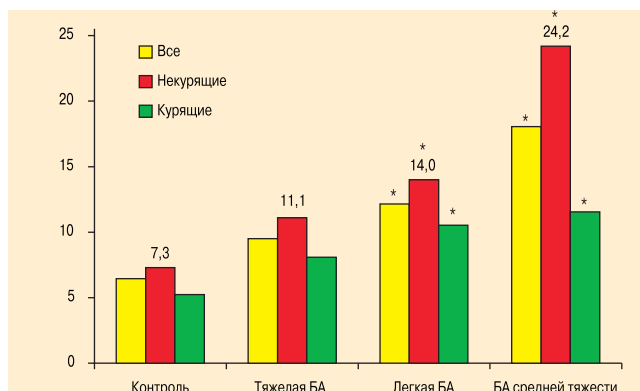


Рис. 9. Концентрация NO в конденсате выдыхаемого воздуха у больных бронхиальной астмой, сгруппированных в зависимости от степени тяжести и приема глюкокортикостероидов

Примечание: БА – бронхиальная астма; К – контроль; * – отличие от контроля достоверно.

Figure 9. Nitric oxide concentration in the exhaled air in patients with bronchial asthma according to severity of the disease and treatment with systemic steroids

интенсивных нагрузках у спортсменов). Необходимо отметить, что тест по содержанию СО в КВВ позволяет решать вопрос экспертизы: использовался ли спортсменом эритропоэтин как допинговое средство с целью повышения толерантности к физическим нагрузкам?

В клинике мы уделили достаточно внимания исследованию роли NO при БА и некоторых наиболее распространенных заболеваний респираторной системы. Н.А.Вознесенский – один из первых исследователей, показавших диагностическое значение NO при БА. На рис. 9 представлены данные по концентрации NO в КВВ у больных БА, сгруппированных в зависимости от степени тяжести и приема ГКС.

На уровень NO в КВВ оказывают влияние фактор табакокурения и прием ГКС. Следует отметить, что существует прямая зависимость тяжести течения БА и концентрации NO в КВВ. Таким образом, можно утверждать, что NO отражает степень аллергического воспаления дыхательных путей у больных БА. NO может также рассматриваться в качестве критерия эффективности базисной противовоспалительной терапии. В цикле исследований по установлению диагностической роли NO приняли участие больные с разными заболеваниями дыхательных путей. На рис. 10 представлены результаты исследования концентрации NO у лиц с наиболее распространенными заболеваниями респираторной системы.

Исследование проводилось не только среди больных БА, но и у пациентов с ХОБЛ, идиопатическим легочным фиброзом, муковисцидозом. У больных БА определение NO имеет диагностическое значение. Следует подчеркнуть, что терапия как ингаляционными, так и системными ГКС оказывает существенное влияние на концентрацию NO в КВВ; более высокая его концентрация наблюдается у лиц, у которых терапия ГКС не проводилась. NO может быть использован в качестве диагностического теста при проведении дифференциальной диагностики ХОБЛ и БА. Для ХОБЛ характерно повышение кон-

центрации перекиси водорода (маркер окислительного стресса), уровень NO повышается в меньшей степени. Эти данные подчеркивают разную природу воспалительного процесса дыхательных путей при, казалось бы, двух близких заболеваниях. Так, ведущим патогенетическим механизмом при ХОБЛ является окислительный стресс, что и находит отражение в повышенной концентрации перекиси водорода в КВВ. В противоположность ХОБЛ, при БА основным признаком является эозинофильный характер аллергического воспаления слизистой дыхательных путей, что и показывает повышенная продукция индуцибельного NO.

Таким образом, болезни респираторной системы можно подразделить на 2 большие группы:

- при которых определяется повышенный уровень NO в КВВ (БА, аллергический ринит, некоторые формы грибкового поражения);
- наиболее распространенные заболевания воспалительной бактериальной или вирусной этиологии (ХОБЛ, пневмония и т. п.).

Следует особо отметить болезни, при которых концентрация NO составляет предельно низкие значения – синдром Картагенера, первичная дисфункция ресничек эпителия дыхательных путей, а также первичная ЛГ (низкий уровень NO является маркером данного заболевания).

Далее рассматриваются терапевтические аспекты применения NO в современной клинической практике.

Лауреаты Нобелевской премии Р.Ферчготт, Л.Игнаро и Ф.Мюрад, которым принадлежит приоритет в открытии механизма вазодилатирующего эффекта NO, в своих интервью указали, что впервые биологическая роль NO раскрыта Л.А.Блюменфельдом и его учеником А.Ф.Ваниным. В цикле работ Р.Ферчготта, Л.Игнаро и Ф.Мюрада продемонстри-

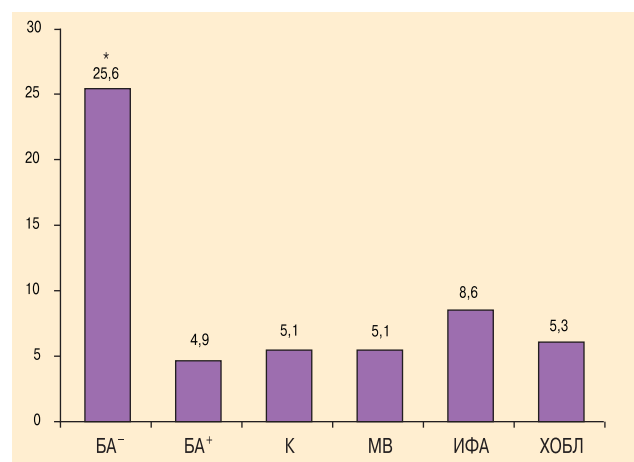


Рис. 10. Уровень NO в конденсате выдыхаемого воздуха у больных с наиболее распространенными заболеваниями респираторной системы

Примечание: NO – оксид азота; БА – бронхиальная астма; ИФА – идиопатический фибризирующий альвеолит; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; К – контроль; МВ – муковисцидоз; включение в схему терапии БА глюкокортикостероидов: БА⁻ – не включены, БА⁺ – включены; * – отличие от контроля достоверно.

Figure 10. Nitric oxide concentration in the exhaled air in patients with the most common respiratory diseases

Note. *, statistically significant difference compared to controls.

ровано, что нитроглицерин является донатором NO и его вазодилатирующий эффект достигается как раз в силу его свойств высвобождать NO. Нобелевские премии всегда являются стимулом для разработки новых направлений в медицине, не явилось исключением и новое открытие. Специалисты многих фармакологических компаний приступили к активному поиску новых лекарственных средств, оказывающих влияние на циркуляцию крови в организме человека. Л.Игнaro, комментируя этот цикл работ, подчеркивает, что наиболее оправданным путем является исследование эндогенных механизмов, регулирующих метаболизм NO.

Одним из направлений в современной клинической практике явилось применение ингаляционного NO для регуляции давления в системе ЛА. ЛГ — это гетерогенная группа заболеваний, среди которых особое место занимает посттромбоэмболическая ЛГ (ПТЭЛГ).

Приводится клиническое наблюдение пациента А. с хронической ПТЭЛГ, осложненной развитием вторичной ЛГ.

Актуальной проблемой при поступлении пациента А. в стационар явилось чувство дискомфорта при дыхании, которое переросло в одышку. Одышка, оцененная с помощью шкал одышки (*Medical Research Council* (MRC) — 3 балла; по Боргу — 6 баллов), отмечалась в состоянии покоя и значительно усиливалась при минимальной физической активности, сопровождалась чувством стеснения в грудной клетке. Отмечено появление отеков на нижних конечностях.

Пациент А. по профессии космонавт, дважды Герой Советского Союза. После длительных полетов в космосе проявились признаки венозной недостаточности нижних конечностей.

По данным динамического наблюдения (рис. 11) у больного в 2010 г. впервые диагностирован флотирующий тромб, тогда же выявлены признаки тромбоэмболии ЛА (ТЭЛА). С тех пор пациент постоянно принимает варфарин. ПТЭЛГ диагностирована в 2011 г., этого момента отмечается одышка



Рис. 11. Данные динамического наблюдения пациента А.
Примечание: ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; БПВ — большая подкожная вена; ЛГ — легочная гипертензия.
Figure 11. Follow-up data of the patient A.

при физической нагрузке. В конце 2016 г. развился приступ сердечной астмы, что и явилось поводом для госпитализации.

При осмотре выявлено следующее: аускультативно — дыхание жесткое; рассеянные разнотональные сухие хрипы над всеми легочными полями, в нижней доле справа — влажные мелкопузырчатые хрипы ниже угла лопатки; сатурация кислородом — 89 %; частота дыхательных движений — 25 в минуту; тоны сердца приглушены, ритмичны; частота сердечных сокращений — 80 в минуту; артериальное давление — 130 / 80 мм рт. ст.; живот мягкий, безболезненный. Обращают на себя внимание трофические расстройства кожных покровов нижних конечностей, отеки стоп. Пациент жалуется на ощущение холода в ногах, что заставляет его постоянно носить теплые шерстяные носки.

Особого внимания заслуживает сочетание таких признаков, как одышка, нарастающая при физической нагрузке, сниженная сатурация кислородом, а также аускультативная картина.

Основные коагулографические данные представлены в табл. 2.

Особого внимания заслуживает значительное повышение концентрации D-димера, который следует рассматривать как биологический маркер повторной ТЭЛА: 12.01.17 данный показатель составил 4 502,0 нгФЭЕ / мл, а 17.01.17 — 1 306,0 нгФЭЕ / мл (при референсных значениях 100,0–885,0 нгФЭЕ / мл).

Из представленных данных бодиплетизмографии обращает на себя внимание нарушение функции дыхания по обструктивному типу с положительной реакцией на ингаляцию вентолином 400 мкг (увеличение коэффициента бронходилатационного теста — 13 %; абсолютный прирост ОФВ₁ — 370 мл); снижение скорости выдоха в среднедистальных отделах; бронхиальное сопротивление не повышено; статические легочные объемы — в пределах нормы. Особое внимание у больных ТЭЛА уделяется показателям диффузионного теста: в рассматриваемом наблюдении отмечается незначительное снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) — 65 %_{долж.} при уровне гемоглобина 15,1 г / 100 мл со снижением соотношения DL_{CO} / альвеолярной вентиляции ≤ 71 %_{долж.} Таким образом, характер нарушения функции дыхания у больного — комбинированный: обструкция дыхательных путей с феноменом гиперактивности дыхательных путей

Таблица 2
Показатели коагулографии пациента А. в динамике
Table 2
Coagulogram parameters of the patient A. during the follow-up

Показатель	10.01.17	16.01.17	Норма
Протромбиновое время, с	12,5	12,6	9,8–12,1
Протромбиновое время по Квику, %	92,1	90,7	70–130
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	31,6	33,7	26,4–37,8
Международное нормализованное отношение	1,05	1,05	–

и умеренным нарушением диффузионной способности легочной ткани, с которой необходимо связать десатурацию.

По результатам ультразвукового дуплексного сканирования глубоких и поверхностных вен нижних конечностей от 10.01.17 установлено следующее: отсутствие острого тромбоза, состояние после перевязки большой подкожной вены справа, умеренная варикозная болезнь в системе большой подкожной вены с обеих сторон; на артериях бедра и голени с обеих сторон – магистральный кровоток; подтверждено выраженное диффузное стенозирование артерий на всем протяжении (больной жалуется на чувство холода в ногах).

По результатам ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий от 10.01.17 выявлены признаки девиации позвоночных артерий с обеих сторон; стеноз внутренней сонной артерии (ВСА) с обеих сторон – до 15 %; S-образная девиация ВСА с обеих сторон с увеличением скорости кровотока справа – до 110 см / с, слева – до 140 см / с. Представляет интерес разница диаметров позвоночных артерий (гипоплазия правой позвоночной артерии – в анамнезе отмечены синкопальные состояния).

Отбор кандидатов в космонавты проводится самым тщательным образом, но в тот период, когда пациент его проходил, ультразвуковые методы не



Рис. 12. Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациента А.
Figure 12. CT of the lungs of the patient A.

Таблица 3
Эхокардиографические показатели пациента А.
Table 3
Echocardiography of the patient A.

Показатель	11.01.17	Норма
Парастеральная позиция		
Аорта, мм	32	≤ 40
Расхождение створок аортального клапана, мм	18	≥ 14
Левое предсердие, мм	34	≤ 40
Фракция выброса, %	70	≥ 60
Толщина, мм:		
• межжелудочковой перегородки	12	≤ 12
• задней стенки левого желудочка	11	≤ 12
• правого желудочка	≤ 6,0–6,5	≤ 5
Апикальная позиция		
Левый желудочек, мм	–	≤ 56
Левое предсердие, мм	40 × 48	≤ 40 × 48
Правый желудочек, мм	39–40	≤ 36
Правое предсердие, мм	43 × 47	≤ 38 × 46
Систолическое давление в ЛА, мм рт. ст.	55–60	≤ 25–30

Примечание: ЛА – легочная артерия.

были так развиты, как в настоящее время. Следует подчеркнуть, что все нагрузочные тесты, включая центрифугу и невесомость, больной переносил хорошо.

На компьютерной томограмме органов грудной клетки визуализируются инфарктные пневмонии, что свидетельствует о рецидиве ТЭЛА в мелких ветвях ЛА (рис. 12).

Следующим диагностическим шагом явилось проведение эхокардиографии (ЭхоКГ); табл. 3.

По данным ЭхоКГ отмечены признаки перегрузки правых отделов сердца (синдром напряжения правых отделов сердца по *von Anrep*) – изменения в размерах правого предсердия и правого желудочка; о повышении контрактильной способности правых отделов сердца свидетельствует также увеличение толщины правого желудочка. Систолическое давление в ЛА достигло 60 мм рт. ст.

Таким образом, на основании жалоб больного при поступлении (одышка в покое и возрастание ее интенсивности при физической нагрузке), а также данных обследования (варикозное расширение вен нижних конечностей, десатурация крови, положительный тест на D-димер, характерные изменения со стороны функции дыхания, выявление инфарктной

Таблица 4
Динамика эхокардиографических признаков легочного сердца и легочной гипертензии пациента А.
Table 4
Change in echocardiographic parameters of cor pulmonale and pulmonary hypertension of the patient A.

Показатель	11.01.17	13.01.17*	16.01.17	Норма
Правый желудочек, мм	39–40	37	36–37	≤ 36
Правое предсердие, мм	43 × 47	38 × 46	37 × 46	≤ 38 × 46
Систолическое давление в ЛА, мм рт. ст.	55–60	50–53	50	≤ 25–30

Примечание: * – увеличение дозы ингаляционного NO до 20 ppm; ЛА – легочная артерия.
Note: *: a dose of inhaled NO increased up to 20 ppm.

пневмонии и синдрома напряжения правых отделов сердца) установлен следующий диагноз: рецидив хронической ТЭЛА с формированием вторичной ПТЭЛГ.

В лечебный алгоритм были включены ингаляции NO, индивидуальная доза оттитрована. Динамика ЭхоКГ-признаков легочного сердца и ЛГ продемонстрирована в табл. 4.

В табл. 4 наглядно представлена регрессия ЭхоКГ-признаков синдрома напряжения правых отделов сердца. По данным самонаблюдения отмечено, что помимо значительного уменьшения одышки, изменились и тепловые ощущения в нижних конечностях, исчезло чувство холода в стопах, пациент впервые за многие годы отказался от ношения шерстяных носков.

В настоящее время NO занимает заметное место в терапии целого ряда заболеваний, среди которых

наибольший эффект отмечен при лечении острой и хронической ТЭЛА и других форм ЛГ.

Заключение

Таким образом, рассмотрены не только исторические аспекты открытия роли NO в биологических процессах и вопросы метаболизма NO, но и диагностические алгоритмы, в которые NO включен как биологический маркер таких заболеваний, как БА, первичная ЛГ, синдром Картагенера. Целью настоящего научного доклада явилось освещение современного подхода к терапии NO. Отмечено, что для осмысления терапевтической эффективности и возможностей NO следует не только четко ориентироваться в вопросах истории открытия NO и его метаболизма, но и уметь рассматривать NO как диагностический маркер.



Уважаемые подписчики!

Обращаем Ваше внимание, что подписка на журнал «Ппульмонология» осуществляется по Объединенному каталогу «ПРЕССА РОССИИ».

Подписной индекс **для физических лиц – 73322**

Цена за 1 номер – **330 руб.**, за полугодие (3 номера) – **990 руб.**, за год (6 номеров) – **1 980 руб.**

Подписной индекс **для организаций – 80642**

Цена за 1 номер – **1 870 руб.**, за полугодие (3 номера) – **5 610 руб.**, за год (6 номеров) – **11 220 руб.**