

**Метаболиты оксида азота как маркер системного воспаления  
у больных хроническим панкреатитом в сочетании с  
хронической обструктивной болезнью легких**

**Закомолдина Т.В.** – врач пульмонологического отделения  
ГБУ ДНР «РКБ им. М.И. Калинина»

**Фоменко П.Г.** – к.мед.н., доцент кафедры факультетской  
терапии им. А.Я. Губергрица ФГБОУ ВО ДОНГМУ  
Минздрава России

**Лукашевич Г.М.** – к.мед.н., ассистент кафедры  
факультетской терапии им. А.Я. Губергрица ФГБОУ ВО  
ДОНГМУ Минздрава России

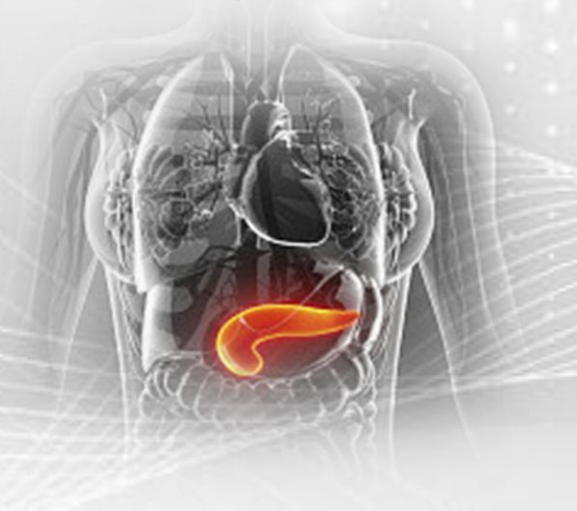
# Актуальность

**Хронический панкреатит (ХП)** – длительное воспалительное заболевание ПЖ, проявляющееся необратимыми морфологическими изменениями паренхимы и протоков органа, которые вызывают боль и/или стойкое снижение функции.

ХП – это общемировая медико-социальная проблема, актуальность которой обусловлена прогрессирующим ростом заболеваемости ХП, высоким уровнем летальности, инвалидизации лиц трудоспособного возраста, снижения качества жизни, а также риском развития рака ПЖ на фоне хронического воспалительного процесса.

*Распространенность ХП в Российской Федерации — 27,4–50 случаев на 100 тыс. населения.*

*Летальность после первичного установления диагноза ХП составляет до 20% в течение первых 10 лет, и более 50% - через 20 лет (в среднем 11,9%).*



# Актуальность

**Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)** – заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и является следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов.

*Распространенность ХОБЛ среди взрослого населения Российской Федерации продолжает неуклонно увеличиваться и в настоящее время составляет свыше 15%.*

*По данным ВОЗ, в настоящее время ХОБЛ является 3-й лидирующей причиной смерти в мире.*

*Ежегодно от ХОБЛ умирает около 2,8 млн человек, что составляет 4,8% всех причин смерти.*

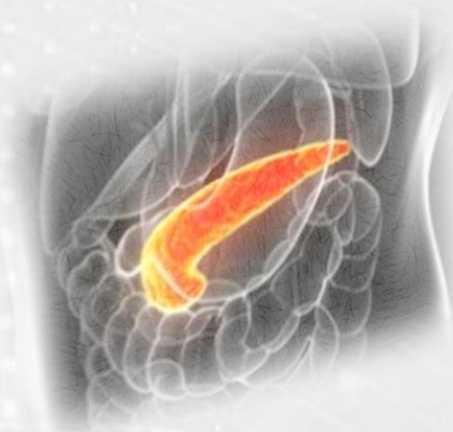


# Актуальность

**Коморбидность** – одна из наиболее актуальных проблем с позиций клинической медицины.

Достаточно высокая частота случаев сочетанного течения **ХП** и **ХОБЛ** объясняется не только широкой распространенностью этих заболеваний, но наличием ряда общих факторов риска, этиопатогенетических звеньев и конечных точек.

*!!! Коморбидные состояния являются неотъемлемой частью болезни и вносят значительный вклад в клиническую картину и прогноз !!!*



# Актуальность

Механизмы, формирующие повреждение пищеварительной и дыхательной систем, могут быть обусловлены этиологическими (генетическими, связанными с окружающей средой способом жизни), патогенетическими и ятрогенными факторами (вызванными медикаментозным воздействием). В зависимости от времени возникновения наблюдаются как последовательные процессы (цепь заболеваний), так и латентные синтропии с длительным существованием доклинических изменений со стороны повреждающих систем. К таким заболеваниям относятся хронический панкреатит и хроническая обструктивная болезнь легких.



# Общность патогенеза ХП и ХОБЛ

дисбаланс в системе «окислительный стресс — антиоксидантная защита»

нитрозативный стресс

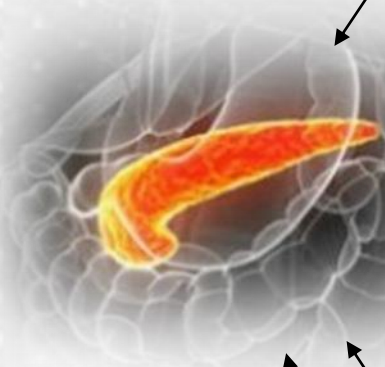
хроническое системное воспаление

эндогенная интоксикация

микроциркуляторные нарушения и гипоксия

гемостазиологические нарушения

цитокиновое звено иммунного ответа

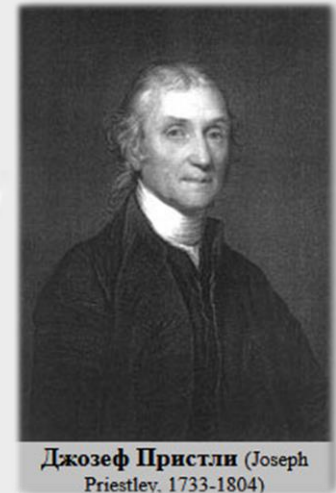


# Оксид азота

Впервые оксид азота был синтезирован в 1772 г. британским химиком Джозефом Пристли, который назвал его «дефлогистированным нитрозным воздухом».

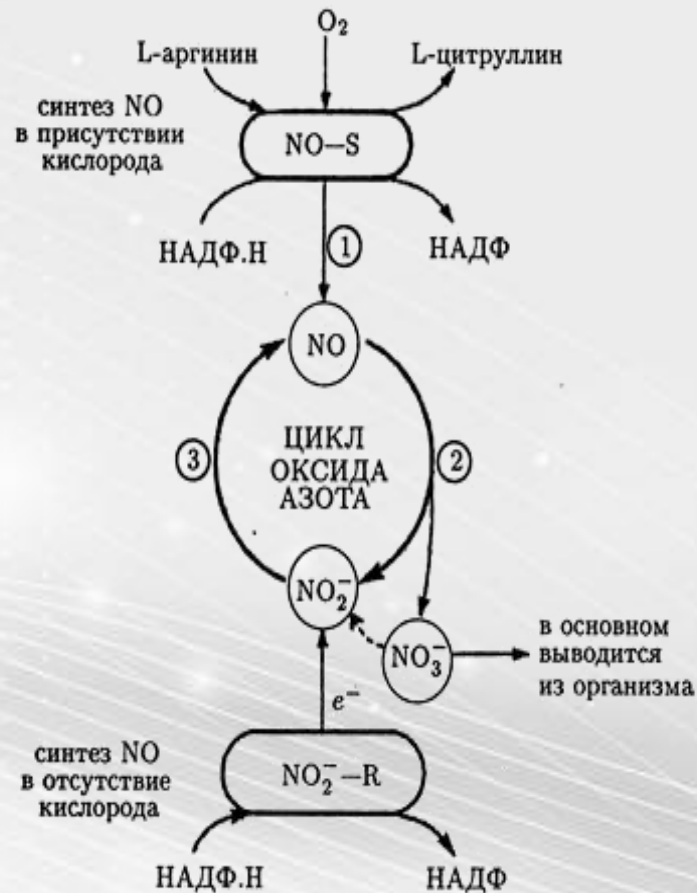
В начале 1980-х гг. американский ученый С.Танненбаум и его коллеги впервые связали образование нитритов ( $\text{NO}_2^-$ ) с воспалительными процессами. Было установлено, что  $\text{NO}$  синтезируется в организме из аминокислоты L-аргинина под действием  $\text{NO}$ -синтаз; нитриты ( $\text{NO}_2^-$ ) и нитраты ( $\text{NO}_3^-$ ) образуются вследствие окисления восстановленных форм азота

Открытие оксида азота как полифункционального физиологического регулятора – одно из крупнейших достижений в истории биологии. В 1992 г. журнал «Science» провозгласил оксид азота молекулой года.



# Оксид азота

NO – универсальный биологический медиатор, участвующий в развитии и реализации многих физиологических и патофизиологических процессов



В.П. Реутов и Е.Г. Сорокина, 1998 г.:

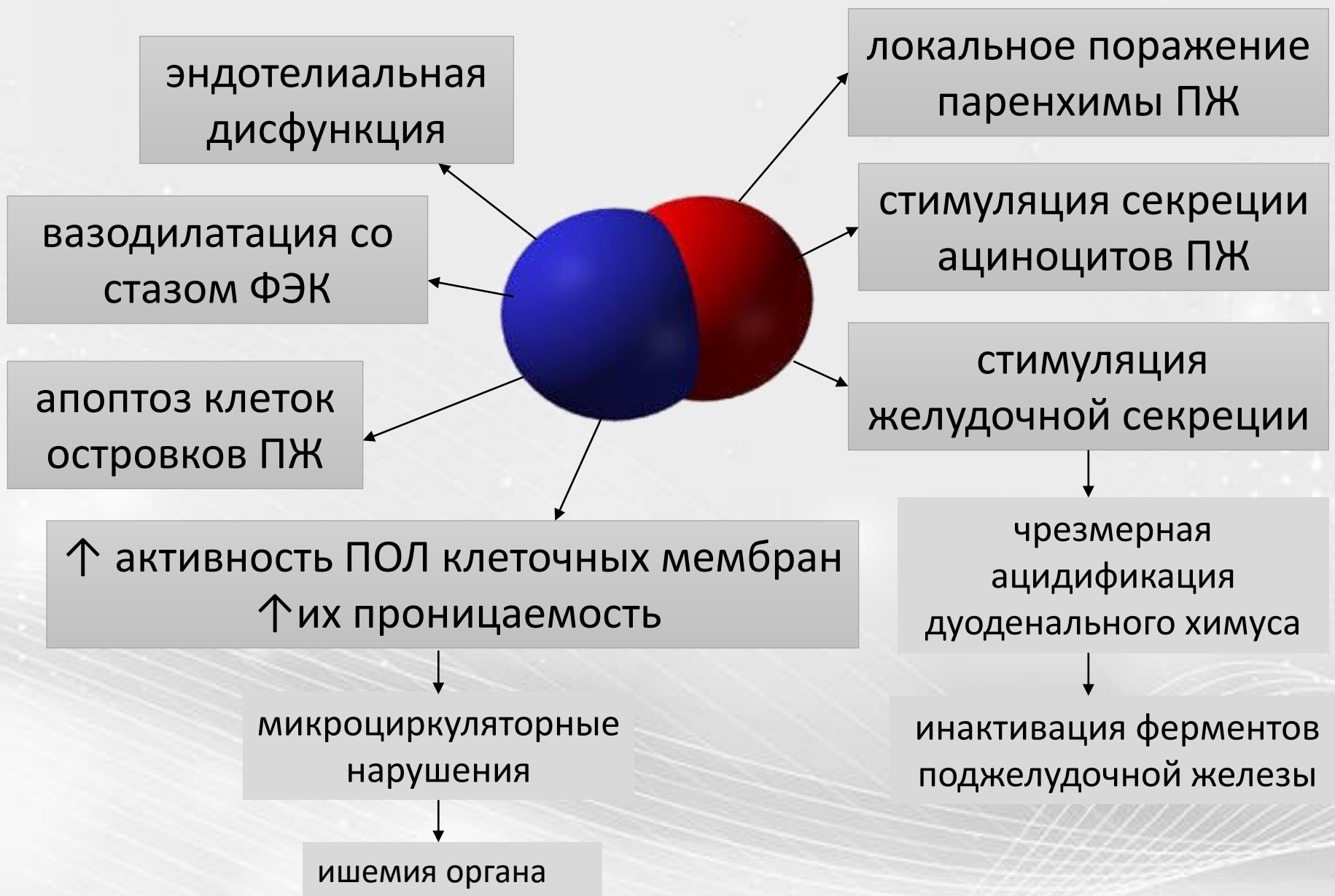
*Концепция цикла NO, согласно которой электродонорные с-мы, содержащие НАДН, НАДФ.Н, флавопротеиды и восстановленные гемсодержащие белки в дезоксиформе, обладают нитрит-редуктазной активностью и способны замкнуть цепочку в цикл.*

Схема образования NO и цикла оксида азота. NO-синтазная (NO-S) и нитроредуктазная (NO<sup>-</sup>-R) компоненты цикла оксида азота в клетках млекопитающих: 1 – образование NO в результате NO-синтазной реакции; 2 – окисление NO в ионы NO<sub>2</sub><sup>-</sup> и NO<sub>3</sub><sup>-</sup>; 3 – восстановление NO<sub>2</sub><sup>-</sup> в NO при участии нитроредуктазных систем

# Оксид азота

- NO можно рассматривать как маркер активного хронического воспаления, протекающего в ПЖ при ХП вне зависимости от его этиологии.
- Метаболиты NO – потенциальные биомаркеры ХОБЛ.
- Эффект NO дозозависим: в избыточных концентрациях NO проявляет провоспалительные, прооксидантные, цитотоксические, прокоагулянтные свойства.
- При определенных условиях метаболиты NO, вступая в реакцию с супероксидным анион-радикалом, образуют токсичные соединения → синдром эндогенной интоксикации, занимающий важное место в патогенезе и ХП, и ХОБЛ.
- Синтез оксида азота при ХП с ХОБЛ связан с выраженностью вентиляционных нарушений и не зависит от фазы течения (ремиссии или обострения).

# Оксид азота и ХП



# Оксид азота

расслабление  
мышц бронхов

гладких

констрикция воздухоносных  
путей

непосредственное  
бактерицидное  
действие

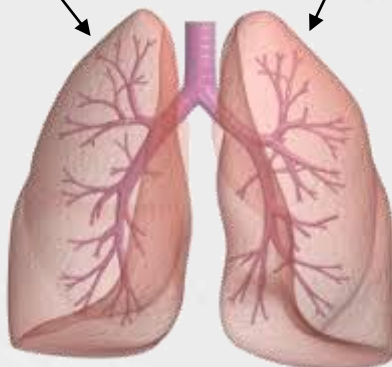
вазодилатация  
сосудов легких

цитотоксичность в отн.  
опухолевых клеток

↑ гиперреактивности  
дыхательных путей за  
счет активации  
провоспалительных  
медиаторов

↓ гиперчувствительности  
дыхательных путей к  
стимулам  
бронхоконстрикторов

↑ секреции в слизистой  
дыхательных путей



# Оксид азота и ХОБЛ



# Оксид азота

малая продолжительность жизни молекулы

быстрое окисление

период полураспада молекулы NO – 2-30 с

сложности определения NO в крови

более 90% NO<sub>2</sub>- и NO<sub>3</sub>- образуется из синтезируемого организмом NO

исследование уровня метаболитов NO в крови и в других биологических жидкостях

- спектрофотометрический метод с предварительным восстановлением NO<sub>3</sub>- до NO<sub>2</sub>-
- газовая и высокоэффективная жидкостная хроматография
- колориметрия, фотоколориметрия
- капиллярный электрофорез
- флуоресценция, хемилюминесценция
- ферментный анализ с нитрат-редуктазой
- масс-спектрометрия
- электрофорез

# Цель работы



Изучить уровень метаболитов оксида азота ( $\text{NO}_2^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ ) в крови пациентов с сочетанным течением ХП и ХОБЛ

# Материалы и методы

Обследованы 128 больных с сочетанным течением ХП и ХОБЛ, находившихся на стационарном лечении в профильных отделениях ДоКТМО. Из них мужчин 72 чел. (56,2%), женщин — 56 (43,8%). Возраст пациентов — от 36 до 70 лет, давность ХП — от 5 до 16 лет, ХОБЛ — от 4 до 15 лет.

Диагноз устанавливался на основании комплекса клиническо-анамнестических данных и результатов лабораторных и инструментальных методов исследования.

В контрольную группу вошли 30 практически здоровых некурящих добровольцев в возрасте от 30 до 65 лет, в т. ч. 12 (40,0%) мужчин и 18 (60,0%) женщин.



# Материалы и методы

Забор крови для анализа проводился утром натощак, после низконитратного ужина накануне (не позднее, чем за 12 ч до запланированного времени исследования), при этом предполагалось исключение из рациона продуктов и напитков, являющихся основными источниками экзогенного поступления нитратов в организм.

Для определения уровня  $\text{NO}_2^-$  и  $\text{NO}_3^-$  в сыворотке крови использовали наборы Research & Diagnostics Systems (США).



# Материалы и методы

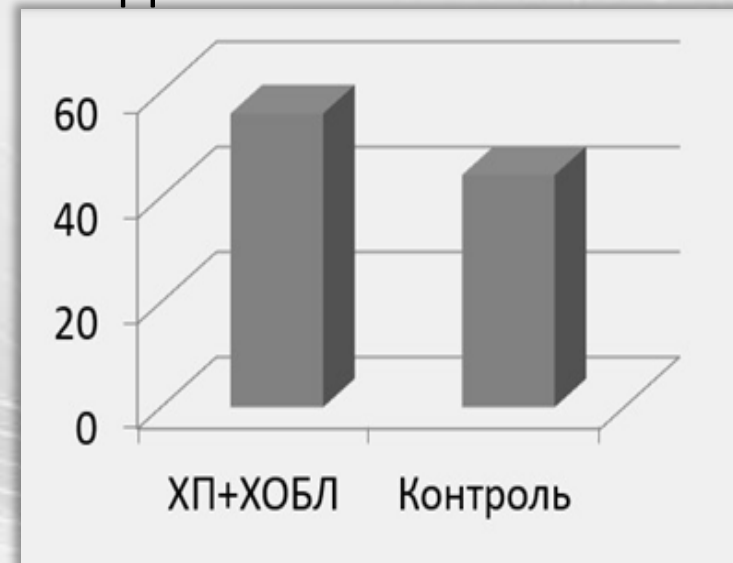
Применяемый метод является непрямым и **основан на определении стабильных метаболитов NO: NO<sub>2</sub><sup>-</sup> и NO<sub>3</sub><sup>-</sup>**. Метод предполагает восстановление NO<sub>3</sub><sup>-</sup> до NO<sub>2</sub><sup>-</sup> с помощью фермента нитратредуктазы. Далее, согласно методике, проводится диазотирование на основе реакции Грисса с раствором, содержащим 1% сульфаниламида, 0,1% нафтилендиамина и 2,5% фосфорной кислоты. Затем – колориметрическое измерение оптической плотности продукта реакции розово-красного цвета при помощи спектрофотометра «Specord 200» при длине волны 546 нм.

В качестве стандарта использовали нитрит натрия. Суммарное содержание метаболитов NO выражали в мкмоль/л.

# Результаты

У пациентов с коморбидностью ХП и ХОБЛ содержание  $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$  в крови было достоверно ( $p < 0,05$ ) повышено до  $55,9 \pm 2,3$  мкмоль/л по сравнению с данным показателем в контрольной группе, в которой уровень метаболитов NO в крови в среднем составил  $44,2 \pm 3,5$  мкмоль/л. При этом повышение уровня метаболитов NO достоверно ( $p < 0,05$ ) коррелировало:

- с ССТ панкреатической боли ( $r = +0,63$ );
- с увеличением размеров головки ПЖ по данным сонографии ( $r = +0,56$ );
- с ССТ клиники ХОБЛ ( $r = +0,61$ );
- с показателями провоспалительных интерлейкинов ( $r = +0,58$ ).



# Выводы

- ✓ Достоверное повышение содержания  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ , отмеченное у пациентов с сочетанием ХП и ХОБЛ, вероятнее всего, сопряжено с усилением процессов перекисного окисления липидов, а также с развитием компенсаторной реакции при гипоксемии, обусловленной наличием у пациентов с ХП сопутствующей ХОБЛ. Это, в свою очередь потенцирует формирование эндотелиальной дисфункции и развитие генерализованного системного воспаления и, следовательно, усугубляет тяжесть состояния коморбидных пациентов.
- ✓ Дальнейшее изучение общности механизмов развития ХП и ХОБЛ может помочь в раскрытии сути адаптационных процессов при данной коморбидности и в разработке стратегии и тактики лечения, профилактики и реабилитации этой категории больных с учетом индивидуального подхода.



Благодарим за внимание!