

УДК 616.24:616.15

## ПРИМЕНЕНИЕ КОНТРИКАЛА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ПРОТЕАЗНОГО ДИСБАЛАНСА У БОЛЬНЫХ С ОБОСТРЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

© Ю.Р. Агапова, А.В. Гулин

*Ключевые слова:* обострение хронической обструктивной болезни легких; бронхиальная астма; белковые фракции; протеазный дисбаланс; лечение, контрикал (aprotinin).

Проведен анализ эффективности и безопасности включения ингибитора протеолизаконтрикала (aprotinin) в традиционную схему лечения больных с обострением хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы (в сочетании с хроническим бронхитом) с целью усиления антипротеазной активности сыворотки. Показаны изменения содержания белковых фракций плазмы, уменьшение степени одышки и обструкции, увеличение толерантности к физическим нагрузкам, рост субъективной оценки качества жизни пациентов на фоне лечения контрикалом.

### ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с современными представлениями о патогенезе хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) ключевыми звеньями являются: *хроническое персистирующее воспаление* в дыхательных путях, спровоцированное вдыханием сигаретного дыма и других вредных частиц и поддерживаемое бактериальной флорой; *окислительный стресс* и *протеазно-антипротеазный дисбаланс*. Совокупное влияние этих факторов на легочную ткань усиливается в период обострения заболевания, вызывая очередную волну повреждения дыхательных путей, паренхимы и сосудов. С годами частота обострений увеличивается, а компенсаторные восстановительные способности легочной ткани истощаются. В финале заболевания наблюдается грубый диффузный пневмофиброз, эмфизема легочной ткани, ремоделирование со стенозированием бронхов с резким ограничением скорости воздушного потока и формирование «воздушных ловушек», гиперпродукция слизи, что клинически проявляется как гипоксемия, гиперкапния, хронический продуктивный кашель и признаки легочной гипертензии. При присоединении пневмонии и/или легочной тромбоэмболии вероятность летального исхода резко возрастает [1]. На большую часть патогенетических механизмов ХОБЛ практическая медицина научилась оказывать воздействие: рекомендации по лечению ХОБЛ в период обострений включают антибактериальные препараты, бронхолитики, глюкокортикостероиды, неинвазивную кислородную поддержку для компенсации гипоксии, отхаркивающие средства с антиоксидантным эффектом. Тем не менее, единственный необратимый и неуклонно прогрессирующий процесс, до сих пор не поддающийся коррекции традиционными средствами, — это диффузное разрастание грубоволокнистой структуры с утратой эластичности легочной ткани и с потерей дыхательных объемов. Каскад коллагенообразования запускает протеолитический фермент *эластаза нейтрофилов (ЭН)*, чрезмерная и неуправляемая актив-

ность которой является следствием рецидивирующего воспаления. Легко преодолевая сопротивление сывороточных естественных антипротеаз —  $\alpha 1$ -антитрипсина ( $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора,  $\alpha 1$ -ПИ) и  $\alpha 2$ -макроглобулина ( $\alpha 2$ -МГ), местных кислотостабильных тканевых ингибиторов (КСИ) при помощи матриксных металлопротеаз, ЭН способна не только содействовать пневмофиброзу, но и подавлять воспалительный ответ и вызывать нарушение микроциркуляции через редукцию капиллярного русла в легких [2]. В наших предыдущих работах доказано образование в финале заболевания избытка аутоантител к ЭН как последняя попытка урегулировать агрессию энзима [3]. Та же проблема возникает при инфекционно-зависимом обострении бронхиальной астмы (БА) (или сочетании обострения астмы с обострением хронического бронхита (ХБ)), требующем, также как и при ХОБЛ, наряду с базовой терапией кортикостероидами назначения антибиотиков. Для атопической астмы не характерен столь грубый дисбаланс в системе протеазы-антипротеазы (отсутствует дефицит  $\alpha 2$ -МГ и КСИ), что, возможно, в конечном итоге и обеспечивает полную обратимость даже самой тяжелой обструкции [4].

Как было показано ранее, анализ протеинограммы сывороточных белковых фракций является простым, низкочастотным, доступным и широко распространенным методом предварительной оценки антипротеазной активности при обострении ХОБЛ и БА, где значение фракции  $\alpha 2$ -глобулинов отражает напряжение антипротеазных резервов плазмы [5]. Так,  $\alpha 1$ -фракция преимущественно содержит  $\alpha 1$ -ПИ, и она достоверно не изменяется, а фракция  $\alpha 2$ -глобулинов включает  $\alpha 2$ -МГ, составляющий более ее половины. Молекулярная масса  $\alpha 2$ -МГ — 720 кДа, концентрация в плазме крови 1,5–3 г/л. Это универсальный «чистильщик» крови, комплексы « $\alpha 2$ -макроглобулин-фермент» способны сорбировать на себе активную эластазу, иммунные пептиды, например, интерлейкины, факторы роста, фактор некроза опухолей и выводить их из кровотока. В наших предыдущих работах по изучению содержания в сыво-

ротке крови белковых фракций у больных с обострением ХОБЛ и БА было выявлено превышение нормальных величин  $\alpha_2$ -фракции на 42,7, 37,5, 24,0 и 26,1 % при ХОБЛ I, II, III, и IV степени, соответственно ( $p < 0,001$ ), и увеличение доли  $\alpha_2$ -фракции на 23,9 % только при обострении БА в сочетании с ХБ ( $p < 0,001$ ), при атопическом варианте БА подобных изменений обнаружено не было [5]. Это соответствует данным О.Е. Акбашевой и соавт. (2007) [6] об увеличении в плазме в 1,2 раза концентрации  $\alpha_2$ -МГ и в 1,9 раза ЭН у больных ХОБЛ, что с учетом соотношения  $\alpha_2$ -МГ/ЭН в конечном итоге выглядит как дефицит  $\alpha_2$ -МГ. Показатель КСИ у больных ХОБЛ был также увеличен в плазме в 1,4 раза. При БА (вариант астмы автором не уточняется) цифры НЭ и КСИ аналогично ХОБЛ превышали нормативы, но уровень  $\alpha_1$ -ПИ был снижен, а  $\alpha_2$ -МГ не изменялся, т. е. основная борьба с НЭ с КСИ при БА, очевидно, происходит на местном тканевом уровне.

Учитывая дефицит антиэластазных молекул, мы предложили повысить антипротеазные сывороточные резервы в период обострения ХОБЛ и БА (в сочетании с ХБ) посредством внутривенного введения контрикала, известного своими антиферментными свойствами.

**Контринал: химическая структура и механизм действия.** Контринал (международное непатентованное название: аprotинин (argotripin)) – одноцепочечный полипептид, содержащий 58 аминокислот. Поливалентный ингибитор протеолиза, получаемый из легких крупного рогатого скота, инактивирует важнейшие протеазы (трипсин, химотрипсин, калликреин, плазмин и другие) в крови и тканях, причем тормозит как суммарную, так и индивидуальную протеолитическую активность. Кроме того, обладает антифибринолитическим и гемостатическим действием. Активность выражают в антитрипсиновых единицах (АТРЕ), по 10 АТРЕ в 1 ампуле, соответственно. После внутривенного введения быстро поступает во внеклеточное пространство, период полувыведения из плазмы составляет 2 часа. Разрушается лизосомальными ферментами почек, выводится с мочой. Традиционно препарат используется при поражениях поджелудочной железы, коагулопатиях и для профилактики и лечения различных форм шока [7]. В пульмонологической практике рекомендации по назначению контрикала при тяжелых пневмониях были закреплены приказом МЗ РФ от 9 октября 1998 г. № 300 «Об утверждении стандартов (протоколов) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких». В детской практике интересным клиническим наблюдением является работа А.Х. Загаштоковой (2010 г.) [8] по применению контрикала у недоношенных детей из группы высокого риска развития бронхолегочной дисплазии с вентиляторассоциированной пневмонией (ВАП). Клинически доказаны следующие эффекты контрикала: снижение общей протеолитической активности (ОПА) крови в 3,1 раза в восстановительном периоде; стойкое удержание высоких показателей активности  $\alpha_1$ -ПИ вплоть до восстановительного периода; снижение активности ЭН на протяжении всего периода течения ВАП с достижением нормальных величин в восстановительном периоде, тогда как в группе сравнения показатели ЭН оставались высокими, существенно превышая норму (в 1,8 раза). В трахеобронхиальном аспирате изначально отмечалась высокая активность ЭН и ОПА, что отражало высокую активность воспалительного процесса в

дыхательных путях. Однако в группе детей, леченных контрикалом, происходило снижение ЭН и ОПА на всем протяжении пневмонии, а антитрипсическая активность увеличивалась в 2,4 раза ( $p < 0,05$ ), что обеспечивало местную антипротеолитическую защиту при воспалительном процессе. Положительный клинический эффект контрикала также заключался в сокращении длительности течения пневмонии, антибактериальной терапии и продолжительности пребывания в стационаре в 1,5 раза, уменьшении числа осложнений. Важно, что каких-либо побочных эффектов, связанных с применением контрикала, выявлено не было.

**Цель исследования:** комплексная оценка эффективности и безопасности назначения контрикала для усиления антипротеазной активности у больных с обострением ХОБЛ и БА (в сочетании с ХБ).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в условиях реальной клинической практики на базе пульмонологического отделения ГУЗ Горбольницы № 3 «Свободный сокол» г. Липецка. В исследование были включены 90 госпитализированных пациентов с обострением ХОБЛ (58 мужчин и 32 женщины), 80 пациентов с обострением БА (в сочетании с ХБ) (14 мужчин и 66 женщин), добровольно давших письменное согласие на участие в эксперименте. Общими критериями включения пациентов в исследование были:

- возраст старше 30 лет;
- документированный диагноз ХОБЛ, астмы, наличие признаков обострения данных заболеваний [9, 10];
- доля фракции  $\alpha_2$ -глобулинов не более 11,0 % для ХОБЛ и не более 12,0 % для БА, что могло служить косвенным признаком дефицита антипротеаз и активного плазменного протеолиза.

Критериями исключения из исследования были:

- другие хронические и острые заболевания легких, онкология, беременность, период лактации, почечная и печеночная недостаточность, обострения хронических воспалительных заболеваний иной локализации, осложненное течение ИБС, гипертонической болезни в анамнезе, сахарный диабет;
- гиперчувствительность к аprotинину или другим белкам крупного рогатого скота;
- синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, коагулопатия (гиперкоагуляция) по анализу коагулограммы и/или клинически, повышение уровня гемоглобина крови более 160 г/л и эритроцитоз более  $5,2 \cdot 10^{12}/л$ ;
- прием  $\beta$ -лактамовых антибиотиков.

Таблица 1

Характеристика пациентов с ХОБЛ

Параметры	Значения
Пол, м/ж	58/32
Средний возраст, лет	45,8 ± 13,6
Стадии ХОБЛ (GOLD), n (%)	
I	25 (27,8)
II	28 (31,1)
III	29 (32,2)
IV	8 (8,9)

Распределение пациентов БА в зависимости от степени тяжести заболевания осуществилось следующим образом: с легким течением астмы – 23,4 %, со средней степенью тяжести – 57,5 %, а пациентов, страдающих тяжелой астмой, – 19,1 %. Средний возраст –  $45,4 \pm 7,3$  лет.

Забор венозной крови осуществляли утром натощак в 1-й, 5-й дни лечения (с учетом быстрого периода полувыведения антипротеаз) и при выписке из стационара. Содержание белковых фракций сыворотки крови определяли методом электрофореза на ацетатцеллюлозе с последующим фотометрическим определением с использованием устройства электрофореза сыворотки крови УЭР-01-«Астра». Пациенты обеих групп (ХОБЛ и БА + ХБ) были разделены на 2 подгруппы: подгруппа А – получали традиционную терапию обострения [6], подгруппа В – дополнительно к традиционной терапии были назначены инфузии контрикала. Лечение контрикалом проводили после утреннего приема базовой терапии (глюкокортикостероиды, антибиотик) внутривенно капельно медленно 2–3 мл/мин. в положении лежа в терапевтической дозе 30 тыс. АТрЕ, предвари-

тельно растворив препарат в 200,0 мл 0,9 %-ного раствора натрия хлорида в течение 3-х дней подряд. Перед первым применением контрикала выполняли кожную пробу. Качество жизни оценивали по русскоязычной версии опросника госпиталя святого Георгия (SGRQ), переносимость физических нагрузок по тесту 6-минутной ходьбы (6МВ), одышку по шкале Борга [10] также в 1-й, 5-й дни лечения и при выписке из стационара.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне проводимого традиционного лечения в подгруппе А для ХОБЛ и БА на 5-й день лечения значимого отклонения от исходных значений протеинограммы зарегистрировано не было. Лечение в комплексе с контрикалом отразилось на протеинограмме уже в первые дни: при ХОБЛ был отмечен рост содержания фракции  $\alpha 2$ -глобулинов на 23,6 % на 5-й день лечения и сохранение повышенного уровня и при выписке из стационара при клиническом достижении ремиссии (табл. 2).

Таблица 2

Динамика протеинограммы у больных с обострением ХОБЛ на фоне традиционного лечения (подгруппа А) и лечения в комплексе с контрикалом (подгруппа В)

Подгруппы	Фракция $\alpha 1$ (%)	Фракция $\alpha 2$ (%)	Фракция $\beta$ (%)	Фракция $\gamma$ (%)	Альбумины/ глобулины
Норма	2,2–4,2	7,9–10,9	10,2–18,3	17,6–25,4	1,20–2,00
Контроль	$3,9 \pm 0,5$	$9,6 \pm 1,4$	$11,9 \pm 1,4$	$21,4 \pm 2,0$	$1,14 \pm 0,09$
Подгруппа А 1-й день	$3,4 \pm 0,7$	$10,9 \pm 1,3$	$15,5 \pm 2,3$	$17,6 \pm 1,9$	$1,11 \pm 0,1$
Подгруппа А 5-й день	$3,7 \pm 0,4$	$11,2 \pm 1,0$	$14,9 \pm 2,4$	$18,3 \pm 1,3$	$1,08 \pm 0,2$
Подгруппа А при выписке	$3,5 \pm 0,5$	$10,3 \pm 1,7$	$16,1 \pm 1,9$	$18,5 \pm 1,7$	$1,10 \pm 0,1$
Подгруппа В 1-й день	$3,8 \pm 0,6$	$10,6 \pm 1,2$	$15,2 \pm 2,0$	$18,5 \pm 2,2$	$1,09 \pm 0,1$
Подгруппа В 5-й день	$3,6 \pm 0,6$	<b><math>13,1 \pm 0,9^{***}</math></b>	<b><math>13,1 \pm 1,7^*</math></b>	$18,1 \pm 1,8$	$1,10 \pm 0,1$
Подгруппа В при выписке	$3,9 \pm 0,7$	<b><math>12,5 \pm 1,0^*</math></b>	$14,9 \pm 2,3$	$18,4 \pm 2,1$	$1,07 \pm 0,3$

Примечания: \* – достоверные различия со значением подгрупп А и В в 1-й день лечения ( $p < 0,05$ ); \*\*\* – достоверные различия со значением подгруппы А и В в 1-й день лечения ( $p < 0,001$ ).

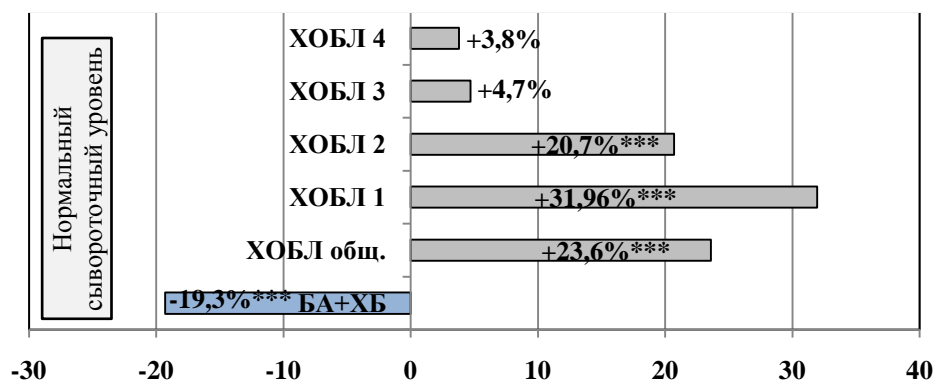


Рис. 1. Отклонение от исходных значений фракции  $\alpha 2$ -глобулинов (%) на фоне лечения в комплексе с контрикалом (подгруппа В) у больных с обострением ХОБЛ различной степени тяжести и спровоцированного бронхитом обострения астмы (БА + ХБ) на 5-й день госпитализации. \*\*\* – достоверные различия между значением в 1-й и 5-й день лечения ( $p < 0,001$ )

Таблица 3

Динамика протеинограммы у больных с обострением БА в сочетании с ХБ на фоне традиционного лечения (подгруппа А) и лечения в комплексе с контрикалом (подгруппа В)

Подгруппы	Фракция $\alpha_1$ (%)	Фракция $\alpha_2$ (%)	Фракция $\beta$ (%)	Фракция $\gamma$ (%)	Альбумины/глобулины
<b>Норма</b>	2,2–4,2	7,9–10,9	10,2–18,3	17,6–25,4	1,20–2,00
<b>Контроль</b>	3,9 ± 0,5	9,6 ± 1,4	11,9 ± 1,4	21,4 ± 2,0	1,14 ± 0,09
<b>Подгруппа А</b> 1-й день	3,6 ± 0,8	<b>11,8 ± 1,3</b>	14,2 ± 1,8	18,9 ± 2,6	<b>1,06 ± 0,3</b>
<b>Подгруппа А</b> 5-й день	3,9 ± 0,6	<b>11,5 ± 1,9</b>	14,7 ± 2,1	18,3 ± 2,9	<b>1,06 ± 0,2</b>
<b>Подгруппа А</b> при выписке	3,3 ± 0,7	<b>9,9 ± 1,9**</b>	13,4 ± 1,7	17,3 ± 2,5	<b>1,27 ± 0,3**</b>
<b>Подгруппа В</b> 1-й день	4,2 ± 0,7	<b>11,9 ± 1,4</b>	13,5 ± 2,2	19,1 ± 2,8	<b>1,05 ± 0,2</b>
<b>Подгруппа В</b> 5-й день	3,5 ± 0,8	<b>9,6 ± 1,1***</b>	13,8 ± 1,5	17,3 ± 3,0	<b>1,26 ± 0,2**</b>
<b>Подгруппа В</b> при выписке	3,9 ± 0,9	<b>9,3 ± 1,5*</b>	13,4 ± 1,9	18,7 ± 2,9	<b>1,20 ± 0,3**</b>

Примечания: \* – достоверные различия со значением подгрупп А и В в 1-й день лечения ( $p < 0,05$ ); \*\* – достоверные различия со значением подгрупп А и В в 1-й день лечения ( $p < 0,01$ ); \*\*\* – достоверные различия со значением подгрупп А и В в 1-й день лечения ( $p < 0,001$ ).

Интересным фактом является неоднозначная реакция на контрикал у пациентов с различной степенью тяжести ХОБЛ. Максимальные сдвиги наблюдались при начальных стадиях (I и II) (рис. 1). Это, на наш взгляд, было обусловлено прогнозируемым увеличением в сыворотке концентрации  $\alpha_2$ -МГ и подавлением активности НЭ под действием контрикала. На поздних стадиях заболевания слабая реакция сыворотки очевидно объясняется переизбытком НЭ в ситуации нарушения апоптоза продуцирующих ее нейтрофилов [6], глубоким дефицитом  $\alpha_2$ -МГ и истощением процессов синтеза последнего на фоне хронического воспаления и иммунодефицита.

Кроме того, была выявлена несколько неожиданная реакция со стороны  $\beta$ -глобулинов – уменьшение доли данной фракции на 5-й день лечения на 13,8 % ( $p < 0,05$ ). Существенной разницы по отдельным стадиям ХОБЛ для данной фракции зарегистрировано не было. Фракция  $\beta$ -глобулинов довольно сложна по составу: включает трансферрин (главный плазменный белок – переносчик железа), гемопексин (связывает гемм/метгем, вследствие чего предотвращает выведение его почками и потерю железа), компоненты комплемента (которые участвуют в реакциях иммунитета), бета-липопротеины (принимают участие в транспорте липидов) и часть иммуноглобулинов. Учитывая отсутствие динамики  $\gamma$ -фракции, где содержится большая часть присутствующих и для  $\beta$ -фракции иммуноглобулинов, очевидно некоторое падение доли  $\beta$ -фракции связано с доказанным ранее тормозящим влиянием контрикала на перекисное окисление липидов (ПОЛ) и липолиз [6] и, как следствие, уменьшение транспорта липидов синтезируемыми печенью липопротеинами. Кроме того, на фоне относительной компенсации гипоксии в ходе эффективного лечения ХОБЛ снижается необходимость в интенсивном синтезе гемоглобина и наращивании числа эритроцитов, что не может не отразиться на концентрации в сыворотке специфических белков – переносчиков железа.

У пациентов с обострением БА в сочетании с ХБ тенденция изменения значения  $\alpha_2$ -фракции имела прямо противоположное направление (табл. 3, рис. 1). Так, при введении в комплекс лечения контрикала уже на 5-й день лечения увеличенная при поступлении на 22,9 %  $\alpha_2$ -фракция и пониженный индекс альбумины/глобулины приходили к нормальным значениям, причем цифры оставались таковыми до момента выписки.

Группа традиционной терапии БА восстанавливалась медленнее – на 5-й день лечения антипротеазная напряженность сыворотки сохранялась, хотя к выписке подгруппы достоверно не различались.

Не менее интересные данные получены при изучении в подгруппах изменения субъективного ощущения больными симптомов собственного заболевания и влияния заболевания на качество жизни (по русскоязычной версии опросника госпиталя святого Георгия (SGRQ)), прироста объема форсированного выдоха за первую минуту, переносимости физических нагрузок по тесту 6-минутной ходьбы (6МВ) с оценкой одышки по шкале Борга (табл. 4, рис. 2). Для сравнения на рис. 2 показана кривая оценки качества жизни больных ХОБЛ многоцентрового российского исследования ИКАР-ХОБЛ [1].

При поступлении средние значения функциональной пробы, степень одышки и низкое качество жизни были сравнительно на одном уровне в подгруппах А и В для ХОБЛ I, II, III и IV, соответственно. На 5-й день лечения показатели подгруппы В уже значимо отличались лучшей положительной динамикой состояния пациентов с ранними стадиями ХОБЛ: степень одышки меньше в 4,7 и в 2,4 раза ( $p < 0,01$ ), способность выполнять нагрузку по тесту 6МВ больше на 14,5 и 13,1 % ( $p < 0,001$ ), выше качество жизни по общему значению SGRQ (меньше баллов) на 9 и 11 единиц ( $p < 0,001$ ) по сравнению с подгруппой А для ХОБЛ I и II, соответственно. Для ХОБЛ III на 5-й день достоверно различалось лишь субъективное ощущение качества

Таблица 4

Динамика теста 6-минутной ходьбы, прироста ОФВ<sub>1</sub> и одышки на фоне стандартного лечения (подгруппа А) и дополнительного назначения контрикала (подгруппа В) у больных с обострением ХОБЛ на 5-й день лечения

Подгруппы больных	Тест 6MWD	Прирост ОФВ <sub>1</sub> (%/мл)	Одышка по шкале Борга
ХОБЛ I при поступлении (общий показатель)	302,1 ± 25,9	Исходно ОФВ <sub>1</sub> (мл): 2616 ± 380 мл	2,9 ± 0,3
ХОБЛ I подгруппа А 5-й день	435,0 ± 28,2***	17/444,7 ± 49,8***	1,4 ± 0,4***
ХОБЛ I подгруппа В 5-й день	<b>497,9 ± 24,3***</b>	<b>25/654 ± 73,1***</b>	<b>0,3 ± 0,2***</b>
ХОБЛ II при поступлении (общий показатель)	228,0 ± 24,6	Исходно ОФВ <sub>1</sub> (мл): 2158 ± 290 мл	3,6 ± 0,5
ХОБЛ II подгруппа А 5-й день	313,0 ± 27,2***	9,2/198 ± 13,6**	1,9 ± 0,4***
ХОБЛ II подгруппа В 5-й день	<b>354,1 ± 31,7***</b>	<b>11,4/237 ± 18,9**</b>	<b>0,8 ± 0,4***</b>
ХОБЛ III при поступлении (общий показатель)	101,3 ± 11,6	Исходно ОФВ <sub>1</sub> (мл): 1650 ± 117 мл	7,1 ± 0,8
ХОБЛ III подгруппа А 5-й день	126,1 ± 9,3***	5,3/87,5 ± 13,6	3,9 ± 0,5***
ХОБЛ III подгруппа В 5-й день	144,8 ± 10,9***	6,8/112,2 ± 19,8	3,0 ± 0,5***
ХОБЛ IV при поступлении (общий показатель)	34,3 ± 8,4	Исходно ОФВ <sub>1</sub> (мл): 812 ± 93 мл	9,3 ± 0,8
ХОБЛ IV подгруппа А 5-й день	40,8 ± 9,2	3,2/25,9 ± 5,5	8,3 ± 0,8
ХОБЛ IV подгруппа В 5-й день	44,3 ± 7,3	3,3/26,8 ± 4,8	7,9 ± 0,7

Примечания: \* – достоверные различия со значением при поступлении ( $p < 0,05$ ); \*\* – достоверные различия со значением при поступлении ( $p < 0,01$ ); \*\*\* – достоверные различия со значением при поступлении ( $p < 0,001$ ).

Жирный шрифт – достоверные различия показателей подгруппы А против подгруппы В ( $p < 0,001$  для оценки одышки и  $p < 0,01$  для теста 6MWD и прироста ОФВ<sub>1</sub>).

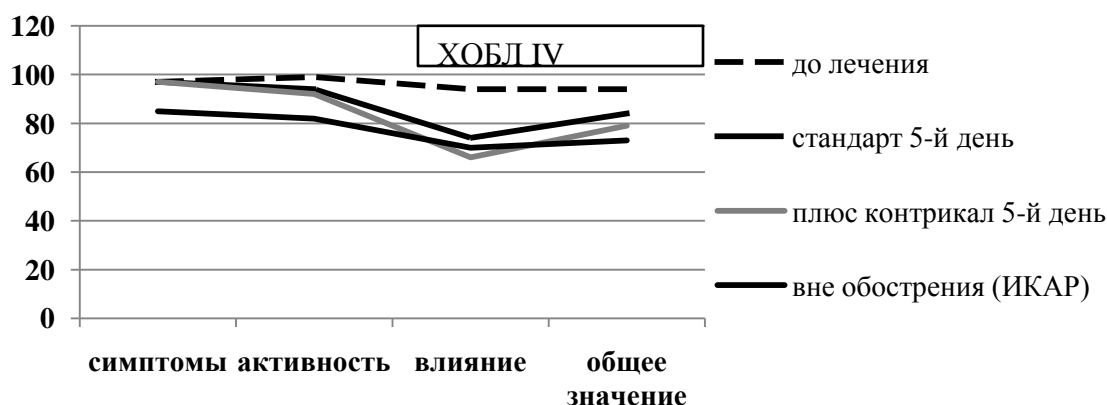


Рис. 2. Изменение показателей качества жизни пациентов с обострением ХОБЛ на фоне традиционного стандартного лечения и в комплексе с контрикалом (оценка по русскоязычной версии вопросника SGRQ). \* – достоверные различия показателей подгруппы А «стандартное лечение» против подгруппы В с включением в схему лечения контрикала ( $p < 0,001$ )

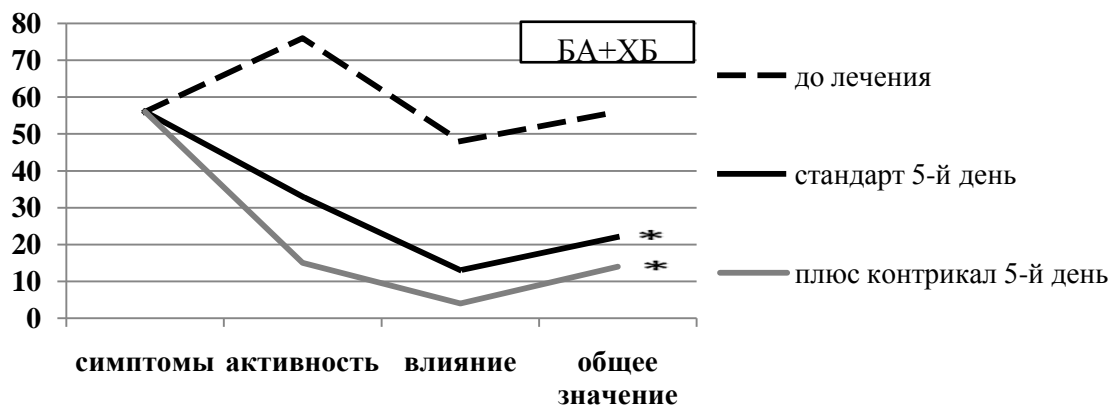
Таблица 5

Динамика теста 6-минутной ходьбы, прироста ОФВ<sub>1</sub> и одышки на фоне стандартного лечения (подгруппа А) и дополнительного назначения контрикала (подгруппа В) у больных с обострением БА в сочетании с ХБ на 5-й день лечения

Подгруппы больных	Тест 6MWD	Прирост ОФВ <sub>1</sub> (%/мл)	Одышка по шкале Борга
При поступлении (общий показатель)	265,6 ± 32,8	Исходно ОФВ <sub>1</sub> (мл): 2499 ± 412 мл	2,8 ± 0,4
Подгруппа А 5-й день	422,2 ± 25,9***	19/474,8 ± 38,8***	1,5 ± 0,3***
Подгруппа В 5-й день	<b>503,7 ± 31,2***</b>	<b>28/699,7 ± 71,3***</b>	<b>0,2 ± 0,1***</b>

Примечания: \*\*\* – достоверные различия со значением при поступлении ( $p < 0,001$ ).

Жирный шрифт – достоверные различия показателей подгруппы А против подгруппы В ( $p < 0,001$  для оценки одышки;  $p < 0,01$  для теста 6MWD и прироста ОФВ<sub>1</sub>).



**Рис. 3.** Изменение показателей качества жизни пациентов с обострением БА+ХБ на фоне традиционного стандартного лечения и в комплексе с контрикалом (оценка по русскоязычной версии опросника SGRQ). \* – достоверные различия показателей подгруппы А «стандартное лечение» против подгруппы В с включением в схему лечения контрикала ( $p < 0,001$ )

жизни (на 11 единиц меньше в подгруппе В,  $p < 0,001$ ), а тест 6МВ и степень одышки имели лишь тенденцию к изменению, подобную для ХОБЛ I и II. У больных с ХОБЛ IV показатели подгрупп А и В на 5-й день и в финале лечения вообще не имели существенных различий. Более значимый прирост ОФВ<sub>1</sub> для подгруппы контрикала был очевиден для всех стадий ХОБЛ кроме IV ( $p < 0,01$ ).

У больных с БА в сочетании с ХБ по анализу тех же показателей наблюдалась картина, подобная ранним степеням ХОБЛ: на 19,4 % были выше в подгруппе В цифры теста 6МВ и на 9,1 % больше был прирост ОФВ<sub>1</sub> ( $p < 0,01$ ) (табл. 5).

Более выражены для БА были изменения субъективных составляющих сравнения: одышка меньше в подгруппе В в 7,5 раза, а качество жизни выше по общему значению SGRQ (меньше баллов) на 8 единиц по сравнению с подгруппой А ( $p < 0,001$ ) (рис. 3).

В ходе лечения ни у кого из пациентов не зарегистрировано каких-либо побочных эффектов назначения контрикала (в т. ч. аллергических реакций). При выписке обе подгруппы по анализируемым показателям были равноценны, но подгруппа В отличалась меньшими сроками госпитализации в среднем на  $2,3 \pm 0,5$  суток (преимущественно за счет пациентов с ранними стадиями ХОБЛ и БА с ХБ) и более низкой (на 30 %) суммарной потребностью в системных глюкокортикостероидах ( $p < 0,01$ ).

## ВЫВОДЫ

Впервые доказано, что назначение ингибитора протеолиза контрикала в дополнение к традиционной схеме лечения приводит к изменению пейзажа сывороточных белковых фракций: у пациентов с обострением ХОБЛ в сторону роста фракции  $\alpha_2$ -глобулинов и уменьшения доли  $\beta$ -глобулинов; при инфекционно-зависимом обострении БА наоборот ранее высокое значение  $\alpha_2$ -фракции понижается до нормальных величин, что безусловно корректирует смещенный коэффициент альбумины/глобулины. Это объясняется эффектами контрикала, известными по лечению других нозологических форм: способностью компенсировать дефицит  $\alpha_2$ -МГ, увеличивая антипротеазную активность сыворотки в случае ХОБЛ, снижать содержания эла-

стазы в плазме, уменьшать степень липолиза и ПОЛ. Следовательно, анализ протеинограммы может служить индикатором эффективности назначения контрикала с целью минимизации вредного воздействия эластазы и других гиперактивных энзимов на легочную ткань и на организм в целом в период обострения. Применение контрикала приводит к более быстрому и безопасному достижению положительного эффекта у пациентов с ранними стадиями ХОБЛ и БА в сочетании с ХБ (увеличивает толерантность к нагрузкам, уменьшает степень одышки, обструкции, а следовательно, и гипоксии); снижает материальные затраты на период госпитализации, уменьшает риск побочных эффектов от назначения глюкокортикостероидов и, возможно, влияет на отдаленный прогноз заболевания. Последнее может быть обусловлено изменением остроты воспалительного ответа в организме через ограничение активности протеолитических ферментов в сыворотке и легочной ткани. Сдерживание протеазной агрессии в периоды обострения в дальнейшем может уменьшить степень дополнительно сформировавшегося пневмофиброза, что в ситуации ежегодной потери дыхательных объемов и связанной с этим инвалидизации может существенно помочь клиницистам в борьбе за качество жизни и прогноз у пациентов с ХОБЛ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Хроническая обструктивная болезнь легких: монография / под ред. А.Г. Чучалина (Серия монографий Российского респираторного общества). 2-е изд., стереотип. М.: Изд-во «Атмосфера», 2011. 568 с., ил.
2. Аверьянов А.В. Роль нейтрофильной эластазы в патогенезе хронической обструктивной болезни легких // Цитокины и воспаление. 2007. Т. 6. № 4. С. 3-8.
3. Агапова Ю.Р., Гулин А.В., Малышева Е.В. Антитела к эластазе – предиктор прогрессии дисплазии соединительной ткани при ХОБЛ // Научные труды 22 Национального конгресса по болезням органов дыхания. Москва, 23–26 октября 2012 г. М., 2012. С. 124.
4. Овчинникова Т.С. Активность эластазы и ее ингибиторов в индуцированной мокроте при ХОБЛ // Материалы Международной 65 научной конференции им. Н.И. Пирогова / под ред. В.В. Новицкого и Л.М. Огородовой. Томск, 2006.
5. Агапова Ю.Р., Гулин А.В. Новый способ предварительной оценки антипротеазной активности сыворотки и гуморального иммунитета с использованием протеинограммы у больных ХОБЛ, бронхиальной астмой, пневмонией // Вестник Тамбовского университета. Серия Естественные и технические науки. Тамбов, 2013. Т. 18. Вып. 4. С. 1297-1302.

6. Акбашева О.Е., Учасова Е.Г., Овчинникова Т.С., Черногорюк Г.Э. Активность системы «протеиназы-ингибиторы» и перекисное окисление липидов индуцированной мокроты при хронической обструктивной болезни легких // Вятский медицинский вестник. 2007. № 4. С. 33.
7. Бурбелло А.Т., Шабров А.В., Денисенко П.П. Современные лекарственные средства: клинико-фармакологический справочник практического врача. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2006. 896 с.
8. Загайтокова А.Х., Кушнарев М.В., Ефимов М.С., Кравцова А.Г. Активность эластаза-ингибиторной системы при инфекционной и неинфекционной патологии легких у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. М., 2009. Т. 8. № 6. С. 58-61.
9. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / пер. с англ.; под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2012. 80 с., ил.
10. Казолла М., Мак-Ни В., Мартинес Ф.Дж., Рабе К.Ф., Франчиози Л.Дж. и др. от имени рабочей группы Американского торакального общества / Европейского респираторного общества по показателям, оцениваемым при ХОБЛ. Показатели, оцениваемые в фармакологических исследованиях ХОБЛ: от легочной функции до биомаркеров // Пульмонология. 2010. № 1. С. 13-65.

Поступила в редакцию 11 октября 2013 г.

Agapova Y.R., Gulin A.V. USE OF CONTRYCAL FOR PROTEASE IMBALANCE CORRECTING IN PATIENTS WITH ACUTE EXACERBATION OF COPD AND BRONCHIAL ASTHMA

The article analyzes the effectiveness and safety of an additional appointment inhibitor of proteolysis (aprotinin) to the traditional model of treatment of patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and asthma (in conjunction with chronic bronchitis) in order to enhance the activity of serum against proteases. The changes in the contents of the fractions of plasma proteins, reducing the degree of obstruction and dyspnea, increased exercise tolerance, growth subjective assessment of quality of life during treatment with contrycal.

*Key words:* acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; asthma; protein fractions; imbalance in system of proteolysis; contrycal (aprotinin).

Агапова Юлия Рефатовна, Липецкий государственный технический университет, г. Липецк, Российская Федерация, кандидат медицинских наук, доцент кафедры физики и биомедицинской техники; Липецкая городская больница № 3 «Свободный сокол», г. Липецк, Российская Федерация, заведующая отделением пульмонологии, e-mail: yuly\_a@mail.ru

Agapova Yuliya Refatovna, Lipetsk State Technical University, Lipetsk, Russian Federation, Candidate of Medicine, Associate Professor of Physics and Engineering Department; Lipetsk Municipal Hospital № 3, Lipetsk, Russian Federation, Head of Pulmonology Department e-mail: yuly\_a@mail.ru

Гулин Александр Владимирович, Липецкий государственный педагогический университет, г. Липецк, Российская Федерация, доктор медицинских наук, профессор кафедры медико-биологических дисциплин, e-mail: gul49@yandex.ru

Gulin Alexander Vladimirovich, Lipetsk State Pedagogical University, Lipetsk, Russian Federation, Doctor of Medicine, Professor of Medical and Biological Disciplines Department, e-mail: gul49@yandex.ru