

## Клинические проявления бронхиальной астмы под влиянием комплексной терапии с применением церулоплазмина

В.М. ПРОВоторов, А.В. Будневский, Ю.И. Филатова

ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Оценить динамику клинических показателей у больных бронхиальной астмой (БА) на фоне комплексной терапии с применением церулоплазмина (ЦП).

**Материалы и методы.** Обследованы 92 пациента с БА. У всех проводили осмотр, сбор анамнеза, исследование функции внешнего дыхания (ФВД), а также клинико-лабораторные и инструментальные исследования, включающие определение показателей перекисного окисления липидов (малоновый диальдегид — МДА, метгемоглобин, карбоксигемоглобин) и антиоксидантной системы (супероксиддисмутаза — СОД, сульфгидрильные группы) в динамике. В зависимости от принимаемой терапии пациентов разделили на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту и клиническим проявлениям заболевания. Основную группу составили 45 пациентов, в лечении которых кроме общепринятой терапии применяли ЦП. В группу сравнения включили 47 больных, получавших стандартную терапию.

**Результаты.** На фоне комплексной терапии с применением ЦП у больных БА отмечалось снижение уровней МДА, метгемоглобина и карбоксигемоглобина, повышение активности СОД и содержания сульфгидрильных групп, что сопровождалось значительным клиническим улучшением. На фоне общепринятой терапии показатели ПОЛ оставались высокими, а антиоксидантной системы — низкими, что свидетельствовало о сохраняющемся оксидантном стрессе.

**Заключение.** Включение ЦП в комплексное лечение больных БА способствует устранению дисбаланса в прооксидантно-антиоксидантной системе, что сопровождается выраженным положительным клиническим эффектом.

*Ключевые слова:* бронхиальная астма, перекисное окисление липидов, церулоплазмин.

## Clinical manifestations of asthma during combination therapy using ceruloplasmin

V.M. PROVOTOROV, A.V. BUDNEVSKY, YU.I. FILATOVA

N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Voronezh, Russia

**Aim.** To estimate the time course of clinical changes in patients with asthma during combination therapy using ceruloplasmin (CP).

**Subjects and methods.** A total of 92 asthmatic patients were examined. Their medical history data were collected; external lung function testing and clinical, laboratory, and instrumental examinations, involving the determination of the indicators of lipid peroxidation (LPO) (malonic dialdehyde (MDA), methemoglobin, carboxyhemoglobin) and the antioxidant system (superoxide dismutase (COD), sulfhydryl groups), were performed in all the patients over time. According to the therapy used, the patients were divided into 2 groups matched for gender, age, and clinical manifestations of the disease. A study group consisted of 45 patients who took CP in addition to conventional therapy. A comparison group included 47 patients receiving standard therapy.

**Results.** During the combination therapy using CP, the asthmatic patients showed a reduction in the elevated concentrations of MDA, methemoglobin, and carboxyhemoglobin and increases in the activity of COD and in the levels of sulfhydryl groups, which was followed by a considerable clinical improvement. During the conventional therapy, the indicators of LPO remained high and those of the antioxidant system did low, suggesting permanent oxidative stress.

**Conclusion.** CP incorporation into the combination therapy of asthmatic patients contributes to elimination of prooxidant-antioxidant imbalance, which is followed by a marked positive clinical effect.

*Keywords:* asthma, lipid peroxidation, ceruloplasmin.

БА — бронхиальная астма  
ЖЕЛ — жизненная емкость легких  
МДА — малоновый диальдегид  
МОС<sub>25</sub> — максимальная объемная скорость на уровне 25% объема ФЖЕЛ  
МОС<sub>50</sub> — максимальная объемная скорость на уровне 50% объема ФЖЕЛ;  
МОС<sub>75</sub> — максимальная объемная скорость на уровне 75% объема ФЖЕЛ

ОС — оксидантный стресс  
ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду  
ПОЛ — перекисное окисление липидов  
ПОС — пиковая объемная скорость  
ПСВ — пиковая скорость выдоха  
СОД — супероксиддисмутаза  
ФВД — функция внешнего дыхания  
ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких  
ЦП — церулоплазмин

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в мире насчитывается около 300 млн больных бронхиальной астмой (БА) [1]. БА является заболеванием, причиняющим значительный ущерб обществу, связан-

ный не только с экономическими затратами на лечение, но также с потерей трудоспособности и ухудшением качества жизни больных [2]. В настоящее время разработаны схемы лечения, позволяющие улучшить контроль над за-

болеванием [1], однако у некоторых больных наблюдается БА, резистентная к базисной терапии [3].

В литературе значительное внимание уделяется изучению роли свободнорадикальных процессов в патогенезе БА [4]. В норме в системе оксиданты—антиоксиданты сохраняется равновесие [5]. Оксидантный стресс (ОС) — это увеличение дисбаланса в данной системе за счет преобладания оксидантов. Исследователи связывают ОС с тяжестью течения хронического обструктивного процесса, отсутствием контроля симптомов и резистентностью к глюкокортикостероидам [6].

Значительный интерес представляют работы по изучению роли дериватов гемоглобина в процессе перекисного окисления липидов (ПОЛ). Превращение гемоглобина в метгемоглобин сопровождается образованием супероксидного анионного радикала кислорода, который инициирует образование активных форм кислорода, а также повреждает клеточные мембраны [7]. Кроме того, метгемоглобин проявляет каталитическую активность в отношении пероксидов с образованием высоко реакционноспособных гидроперекисных свободных радикалов [8]. При инактивации гемоглобина вследствие образования карбокси- или метгемоглобина развивается гемическая гипоксия, затем вторично формируется тканевая [9], которая усугубляет метаболические расстройства [10].

Карбоксигемоглобин также принимает участие в активации ПОЛ [7].

Установлено, что повреждения, инициированные активными формами кислорода, преимущественно локализируются в местах нахождения ионов металлов с переходной валентностью, в первую очередь, железа и меди [11]. По некоторым данным, ионы меди являются катализаторами свободнорадикальных процессов [12]. Следовательно, для терапии состояний, связанных с чрезмерной активацией ПОЛ, могут быть использованы вещества, образующие комплексные соединения с металлами переменной валентности [13, 14], в том числе церулоплазмин (ЦП), который, связывая медь, тормозит стимулированное  $\text{Cu}^{2+}$  образование активных форм кислорода [12]. ЦП является основным внеклеточным антиоксидантом, ингибируя ПОЛ на 50% за счет инактивации супероксидного радикала, а также оказывает противовоспалительное действие [15]. Кроме того, ЦП с трансферрином образует антиоксидантную систему, которая регулирует уровень восстановленных ионов железа. Содержанием данных ферментов определяется антиокислительная активность в отношении индуцированного железом ПОЛ [13, 14].

Цель исследования — оценить динамику клинических проявлений у пациентов с БА на фоне комплексной терапии с применением ЦП.

## Материалы и методы

В исследование включили 92 пациента — 42 (45,7%) мужчины и 50 (54,3%) женщин — в возрасте от 18 до 65 лет с тяжелой неконтролируемой БА смешанной формы, госпитализированных по по-

воду обострения в пульмонологическое отделение ГКБСМП №1 и ГКБ №17 Воронежа. Диагноз устанавливали в соответствии с критериями GINA (Global Initiative for Asthma) [1].

Критерии включения больных в исследование: объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $\text{ОФВ}_1$ )  $\leq 60\%$  от должного, прирост  $\text{ОФВ}_1 \geq 12\%$  по сравнению со значением до ингаляции бронхолитика, вариабельность пиковой скорости выдоха (ПСВ)  $> 30\%$  от должной. Критерии исключения: анафилактические реакции в анамнезе, злокачественные новообразования, пневмония, обострение сопутствующих хронических заболеваний.

В зависимости от принимаемой терапии пациентов разделили на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту и клиническим проявлениям заболевания. Основную группу составили 45 пациентов, в лечении которых кроме стандартной терапии (бронхолитики, ингаляционные и системные глюкокортикостероиды, кислородотерапия по показаниям) применяли ЦП. Препарат вводили внутривенно в дозе 100 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней. Пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. В группу сравнения включили 47 больных, получавших стандартную терапию.

У всех больных проводили клинико-лабораторные и инструментальные исследования, включавшие осмотр, сбор анамнеза, исследование функции внешнего дыхания (ФВД), рентгенографию органов грудной клетки, а также определение показателей ПОЛ — малонового диальдегида (МДА), метгемоглобина, карбоксигемоглобина — и антиоксидантной защиты — супероксиддисмутазы (СОД), сульфгидрильные (SH—) группы. Содержание МДА определяли по реакции с тиобарбитуровой кислотой, которая при высокой температуре (100 °С) в кислой среде (рН 2,5—3,5) протекает с образованием окрашенного триметилового комплекса с максимумом поглощения при 532 нм [16]. Активность СОД определяли по ингибированию скорости восстановления тетразолия нитросинего в ферментативной системе феназин-метасульфат — восстановленная форма кофермента никотинамидадениндинуклеотида [17]. Определение содержания сульфгидрильных групп основано на том, что при образовании меркаптида в результате взаимодействия *n*-хлормеркурибензоата с SH-соединениями происходит возрастание оптической плотности раствора с максимумом при 255 мкм. Для определения количества сульфгидрильных групп использована стандартная кривая, полученная с глутатионом [18].

Определение содержания карбоксигемоглобина основано на фотометрическом измерении разницы светопоглощения растворов окси- и карбоксигемоглобина после денатурации их щелочью. Количество метгемоглобина оценивали на основании фотометрического определения разницы светопоглощения растворов окси- и метгемоглобина [19].

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программы Statgraphics. Оценку результатов исследования проводили с использованием критерия *t* Стьюдента. Результаты представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — выборочное среднее,  $m$  — стандартная ошибка средней. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

На фоне терапии с включением антиоксиданта у больных БА нормализация основных клинико-лабораторных признаков наблюдалась быстрее, чем в контрольной группе. После проведения терапии с применением ЦП у 40 (88,9%) пациентов через 4 нед отмечалась контролируемая БА (исчезли ночные пробуждения из-за БА, дневные симптомы отмечались менее 2 раз в неделю, потребность в препарате для купирования симптомов — менее 2 раз в неделю, отсутствовали ограничения активности), значитель-

Сведения об авторах:

Провоторов Вячеслав Михайлович — д.м.н., проф. каф. факультетской терапии

Будневский Андрей Валериевич — д.м.н., проф., зав. каф. факультетской терапии

Контактная информация:

Филатова Юлия Игоревна — аспирант каф. факультетской терапии; тел.: +7(473)263-8130; e-mail: juliigorevna@rambler.ru

Таблица 1. Параметры ФВД на фоне стандартной терапии и при лечении ЦП

Показатель	Основная группа (n=45)		Группа сравнения (n=47)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ЖЕЛ, % от должного	62,39±1,7	82,4±1,73***	60,62±1,76	66,84±1,55*
ФЖЕЛ, % от должного	56,98±1,59	82,1±1,79***	54,39±1,63	58,97±1,81
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	41,27±0,91	74,86±1,1***	40,82±0,95	50,88±1,15*
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	74,64±2,3	90,2±1,33*	76,64±1,89	86,3±1,6*
ПОС, % от должного	42,01±1,57	72,53±1,58***	41,18±1,42	50,08±1,37*
МОС <sub>25</sub> , % от должного	41,48±0,78	73,97±1,05***	40,4±0,83	44,64±0,89
МОС <sub>50</sub> , % от должного	39,58±0,8	71,61±0,98***	38,18±1,82	41,59±0,86
МОС <sub>75</sub> , % от должного	37,96±0,76	64,49±1,01***	35,18±1,85	39,04±1,79

Примечание. Здесь и в табл. 2: различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ) \* — по сравнению с показателями до лечения; \*\* — между группами после лечения; ЖЕЛ — жизненная емкость легких; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ПОС — пиковая объемная скорость; МОС<sub>25</sub> — максимальная объемная скорость на уровне 25% объема ФЖЕЛ; МОС<sub>50</sub> — максимальная объемная скорость на уровне 50% объема ФЖЕЛ; МОС<sub>75</sub> — максимальная объемная скорость на уровне 75% объема ФЖЕЛ.

Таблица 2. Параметры ПОЛ и антиоксидантной системы на фоне стандартной терапии и лечения ЦП

Показатель	Основная группа (n=45)		Группа сравнения (n=47)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
МДА, нМ/мл	20,67±0,63	12,25±0,48***	20,18±0,65	16,76±1,66
Метгемоглобин, %	1,64±0,12	1,14±0,07**	1,57±0,09	1,49±0,08
Карбоксигемоглобин, %	11,96±0,24	9,43±0,22*	11,63±0,28	10,6±0,6
СОД, усл. ед/мл	0,75±0,02	1,07±0,04***	0,76±0,01	0,82±0,03
Сульфгидрильные группы, мг%	98,27±2,2	110,56±1,67***	97,62±2,26	99,26±2,47

но уменьшились кашель и одышка. У 5 (11,1%) пациентов основной группы БА стала частично контролируемой (сохранялись ночные пробуждения). У пациентов основной группы наблюдалось статистически значимое увеличение показателей ФВД, что свидетельствовало об улучшении проходимости бронхов. На фоне стандартной терапии динамика данных показателей была менее выраженной (табл. 1), у 45 (95,7%) пациентов контрольной группы отмечалась частично контролируемая БА (сохранялись ночные симптомы/пробуждения или дневные эпизоды более 2 раз в неделю). У 2 (4,3%) больных отмечалась неконтролируемая БА.

На фоне лечения ЦП у больных БА отмечалось снижение уровней МДА ( $p < 0,05$ ), метгемоглобина ( $p > 0,05$ ) и карбоксигемоглобина ( $p < 0,05$ ), повышение активности СОД ( $p < 0,05$ ) и содержания сульфгидрильных групп ( $p < 0,05$ ), в то время как в группе сравнения показатели

ПОЛ оставались высокими, а антиоксидантной системы — низкими, что свидетельствовало о сохраняющемся ОС (табл. 2).

Таким образом, полученные результаты позволяют предположить наличие выраженного ОС при БА, что согласуется с данными других исследователей [8—10, 20].

## Заключение

Включение ЦП в комплексное лечение больных БА способствует устранению дисбаланса в прооксидантно-антиоксидантной системе, что сопровождается выраженным положительным клиническим эффектом. В связи с этим целесообразно и обосновано применение антиоксидантов, в том числе ЦП, в комплексном лечении пациентов с БА.

**Конфликт интересов отсутствует.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Под ред. Белевского А.С. М.: Российское респираторное общество; 2012.
2. Beasley R. *The Global Burden of Asthma Report, Global Initiative for Asthma (GINA)*. 2004. Available at: <http://www.ginasthma.org>. Accessed June 09, 2015.
3. Кармен Н.Б., Абдуллаева М.А., Токарева Л.В. Окислительный стресс в формировании гипоксии при тяжелой бронхиальной астме. *Medline, Пульмонология*. 2011;12:665-678. Доступно по: [www.medline.ru/public/pdf/12\\_055.pdf](http://www.medline.ru/public/pdf/12_055.pdf). Ссылка активна на 09.06.15.

4. Провоторов В.М., Филатова Ю.И. Динамика клинических проявлений при лечении бронхиальной астмы с применением церулоплазмина. *Молодой ученый*. 2015;9:421-424.
5. Капустина В.А., Овчаренко С.И., Литвицкий П.Ф. Влияние длительной антиоксидантной терапии N-ацетилцистеином на показатели оксидативного стресса у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Фарматека*. 2010;20:84-89.
6. Колпакова А.Ф., Латышева А.Н., Максимов Н.Г. Особенности окислительно-восстановительного статуса больных различными клинико-патогенетическими вариантами бронхиальной астмы и начальной стадией хронической обструктивной болезни легких. *Сибирское медицинское обозрение*. 2010;1:19-22.
7. Мошинская О.В., Аношина М.Ю., Пясецкая Н.М. О роли дериватов гемоглобина в активации процессов перекисного окисления липидов и развитии анемии у недоношенных новорожденных различного гестационного возраста. *Украинский медицинский журнал*. 1999;3(11):115-120.
8. Kaschnitz RM, Hatefi Y. Lipid oxidation in biological membranes. Electron transfer proteins as initiators of lipid oxidation. *Arch Biochem Biophys*. 1975;171:292-304.
9. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н. Современные представления о патогенезе гипоксий. Классификация гипоксий и пусковые механизмы их развития. *Современные наукоемкие технологии*. 2006;5:23-27.
10. Городин В.Н. О некоторых патобиохимических и иммунопатогенетических механизмах полиорганной недостаточности при лептоспирозе. *Фундаментальные исследования*. 2004;1:48.
11. Лушак В.И. Окислительный стресс и механизмы защиты от него у бактерий. *Биохимия*. 2001;66:592-609.
12. Латышева А.Н., Смирнова С.В., Колпакова А.Ф. *Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких: особенности системы оксидант—антиоксидант*. Красноярск: Издательство КраГМУ; 2011.
13. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. *Перекисное окисление липидов в биологических мембранах*. М.: Наука; 1972.
14. Меерсон Ф.З. *Адаптация, стресс, профилактика*. М.: Наука; 1981.
15. Шулагин Ю.А., Степанов Е.В., Чучалин А.Г., Бабарсков Е.В., Дьяченко А.И., Павлов Б.Н. Лазерный анализ эндогенного СО в выдыхаемом воздухе. *Труды Института общей физики им. А.Н. Прохорова*. 2005;61:135-189.
16. Salom K. Serum lipid peroxid in cerebrovascular disorders determined by a neer colotric method. *Clin Chim Acta*. 1978;90(1):37-43. doi:10.1016/0009-8981(78)90081-5.
17. Матюшин Б.Н., Логинов А.С., Ткачев В.Д. Определение супероксиддисмутазной активности в материалах пункционной биопсии печени при ее хроническом поражении. *Лабораторное дело*. 1991;7:16-19.
18. Рубина Х.М., Романчук Л.А. Количественное определение SH-групп в цельной и депротеинизированной крови спектрофотометрическим методом. *Вопросы медицинской химии*. 1961;7(1):652-655.
19. *Методы лабораторных исследований, используемые при диспансеризации рабочих с вредными условиями труда. Методические рекомендации*. М.; 1980. Доступно по: <http://www.alppp.ru/law/trud-i-zanjatost-naselenija/trud/145/metody-laboratornyh-issledovanij-ispolzuyemye-pri-dispanserizacii-rabochih-s-vrednymi-uslov.html>. Ссылка активна на 09.06.15.
20. Фархутдинов У.Р., Фархутдинов Ш.У. Эффективность церулоплазмина у больных бронхиальной астмой. *Терапевтический архив*. 2012;12:45-48.

Поступила 13.07.2015