

Использование высоких доз Флуимуцила при заболеваниях легких

С.Н. Авдеев

N-ацетилцистеин (NAC, Флуимуцил) является лекарственным препаратом с доказанной муколитической активностью [1]. Кроме того, NAC обладает прямыми и непрямыми антиоксидантными свойствами. Прямые антиоксидантные свойства NAC связаны со способностью его тиольных групп взаимодействовать с электрофильными группами свободных радикалов [2]. Непрямые антиоксидантные свойства NAC связаны с его способностью увеличивать внутриклеточный пул глутатиона – центрального фактора защиты против токсических агентов, как эндогенных (продукты клеточного дыхания и метаболизма фагоцитов), так и экзогенных (окись азота, окись серы, другие поллютанты и компоненты сигаретного дыма).

Глутатион выявляют в плазме крови и в эпителиальных клетках дыхательных путей [3], однако его наивысшая концентрация (в 100 раз выше, чем в плазме) достигается в жидкости, покрывающей эпителий (ЖПЭ) [4]. Синтез глутатиона происходит в основном в печени и в легких. NAC выступает в роли предшественника глутатиона, так как он довольно легко проникает в клетки, где превращается в цистеин – одну из трех аминокислот, входящих в состав глутатиона.

В многочисленных исследованиях было показано, что NAC с успехом может использоваться при многих заболеваниях легких [5]. Предполагается, что данный эффект является результатом способности NAC восстанавливать внутриклеточный пул глутатиона. Однако общепринятая доза NAC (600 мг/сут per os) может быть недостаточной для подавления оксидативного стресса. Так, после приема NAC в дозе 1800 мг/сут в течение 5 дней у больных ХОБЛ было отмечено повышение уровня глутатиона в сыворотке крови, однако такой эффект не наблюдался у здоровых добровольцев при приеме NAC в дозе 600 мг/сут [6, 7].

Эффективность NAC в дозах 600, 1800 и 4800 мг при внутривенном введении изучалась у больных **идиопатическим легочным фиброзом** (ИЛФ) [8]. NAC в дозе 1800 мг приводил к значительному повышению концентрации глутатиона в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) (почти в 2 раза) и в ЖПЭ (в 2,5 раза), а увеличение дозы NAC до 4800 мг не приводило к дальнейшему увеличению концентрации глутатиона. О безопасности и эффек-

тивности длительной терапии высокими дозами NAC свидетельствуют положительные данные, полученные у больных ИЛФ при использовании NAC в дозе 1800 мг/сут в течение 1 года [9].

В литературе есть данные о переносимости очень высоких доз NAC – до 150 мг/кг массы тела per os [10]. Такие дозы назначались здоровым добровольцам, у ряда из них были отмечены легкие нежелательные эффекты в виде эритемы, потливости, диспептических явлений. Длительность их была небольшой – около 1 ч после приема препарата (диспептических явлений – до 4 ч).

Все эти данные свидетельствуют о том, что высокие дозы NAC (1200–1800 мг/сут) могут быть более эффективными, чем стандартные (400–600 мг/сут).

Хроническая обструктивная болезнь легких

Оксидативный стресс занимает важное место в патогенезе **хронической обструктивной болезни легких** (ХОБЛ) [11]. Основным источником оксидантов (свободных радикалов) является сигаретный дым, включающий более 4700 химических веществ. В 1 вдохе сигаретного дыма содержится около 10^{15} свободных радикалов, а в 1 г смолы табака – 10^{18} свободных радикалов. Кроме того, курение увеличивает приток в легкие и активацию нейтрофилов и макрофагов, которые служат главным источником эндогенных оксидантов [12]. Оксидативный стресс активирует продукцию фактора транскрипции κB , который стимулирует экспрессию генов фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкина-8 и других провоспалительных цитокинов, приводя к усилению воспалительной реакции. Кроме того, табачный дым приводит к выраженному снижению уровня глутатиона в ЖПЭ [12]. Таким образом, у больных ХОБЛ не только повышается продукция свободных радикалов, но и истощаются естественные факторы антиоксидантной защиты. Уровни маркеров оксидативного стресса у больных ХОБЛ значительно повышаются в период обострения заболевания [13, 14].

В многочисленных исследованиях было показано, что NAC приводит к уменьшению числа обострений у больных ХОБЛ [15]. Практически во всех исследованиях, изучавших эффективность NAC при ХОБЛ, дозы препарата не превышали 600 мг/сут, а исследований эффективности высоких доз NAC у больных ХОБЛ пока очень немного.

Сергей Николаевич Авдеев – профессор, зам. директора НИИ пульмонологии ФМБА.

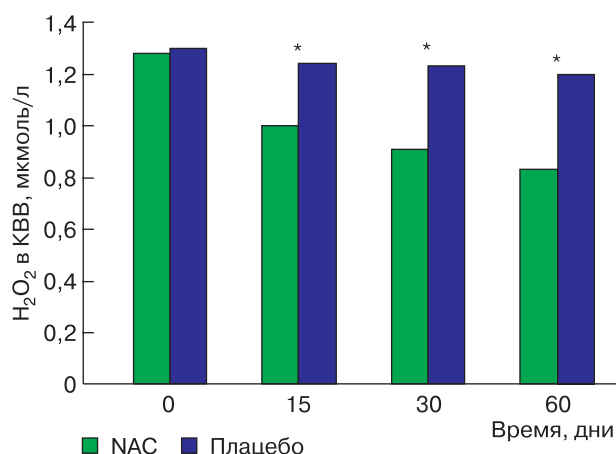


Рис. 1. Динамика концентрации H_2O_2 в КВВ у больных ХОБЛ при терапии NAC в дозе 1200 мг/сут или плацебо (De Benedetto et al., 2005). * – различия между группами достоверны, $p < 0,01$.

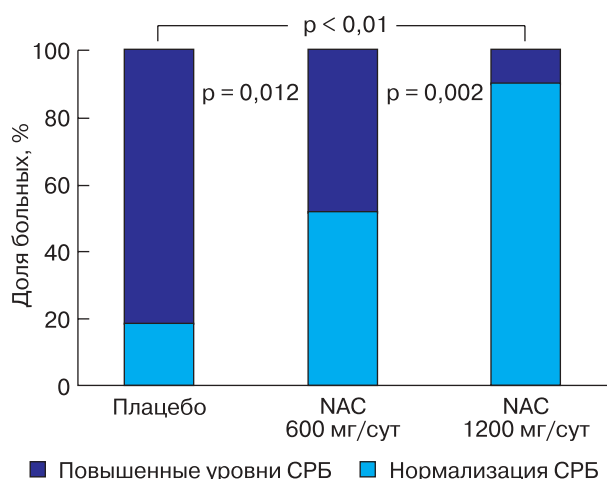


Рис. 2. Доля больных с обострением ХОБЛ, у которых к 10-му дню терапии достигнута нормализация уровня СРБ в сыворотке крови (Zuin et al., 2005).

У больных ХОБЛ было показано отсутствие нежелательных эффектов NAC при его приеме в дозе 1800 мг/сут в течение 4 дней [16]. В многоцентровом двойном слепом **рандомизированном контролируемом исследовании** (РКИ) в течение 26 нед проводилось наблюдение за 59 больными ХОБЛ, принимавшими NAC в дозе 600 мг 2 раза в сутки [17]. По сравнению с группой плацебо ($n = 70$) у больных, принимавших NAC, было отмечено значительное улучшение качества жизни и уменьшение числа обострений на 40%. В другом исследовании снизился риск госпитализаций у больных ХОБЛ, получавших NAC в дозах более 400 мг/сут, причем данный эффект усиливался с повышением дозы NAC [18].

Влияние длительной терапии NAC на маркеры оксидативного стресса у больных ХОБЛ изучали в двойном слепом РКИ [19]. В это исследование были включены 44 больных ХОБЛ с объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду

(ОФВ₁) 60–70% от должного, которые в течение 1 года получали NAC в дозе 600 мг/сут или плацебо. В первые 6 мес терапии NAC содержание маркеров оксидативного стресса (H_2O_2) в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) практически не менялось, и только через 9 мес терапии содержание H_2O_2 в КВВ снижалось в 2,3 раза, а через 12 мес – в 2,6 раза. В другом исследовании (55 больных ХОБЛ со средним ОФВ₁ 60% от должного) терапия более высокими дозами NAC (1200 мг/сут) привела к снижению H_2O_2 в КВВ уже через 15 дней, и этот эффект усиливался через 30 и 60 дней терапии (рис. 1), что свидетельствует о дозозависимом влиянии NAC на маркеры оксидативного стресса [20].

Высокие дозы NAC могут быть рекомендованы больным ХОБЛ, нуждающимся в длительной терапии кислородом. Недавно было показано, что кислородотерапия может приводить к нарушению баланса оксиданты/антиоксиданты [21]. Влияние кислородотерапии (поток 2 л/мин) на оксидативный статус организма изучали у 45 больных ХОБЛ III стадии по GOLD [22]. Наряду с кислородом больные получали NAC (в дозе 1200 или 1800 мг/сут) или плацебо. В ходе исследования у больных измеряли уровни восстановленного и окисленного глутатиона в эритроцитах, а также концентрации тиолов и карбониллов белков в сыворотке крови и эритроцитах. Назначение кислорода снижало уровни восстановленного глутатиона и тиолов белков, повышая уровни окисленного глутатиона и карбониллов белков в крови. Назначение NAC уменьшало эти изменения, причем доза 1800 мг/сут полностью предотвращала окисление белков. Таким образом, высокие дозы NAC могут уменьшить нежелательные эффекты кислородотерапии у больных ХОБЛ.

Использование высоких доз NAC может иметь определенные перспективы при обострении ХОБЛ. Относительно недавно были опубликованы результаты двух РКИ высоких доз NAC при обострении ХОБЛ. В исследовании Black et al. было включено 50 больных с тяжелым обострением ХОБЛ (средний ОФВ₁ 23% от должного), получавших на протяжении 6 дней в дополнение к стандартной терапии (преднизолон 40 мг/сут, сальбутамол через небулайзер 5 мг 4 раза в сутки и антибиотики) NAC в дозе 600 мг 2 раза в сутки или плацебо [23]. В конце исследования не было выявлено различий между группами по ОФВ₁, жизненной емкости легких (ЖЕЛ), насыщению гемоглобина кислородом, диспноэ и длительности пребывания больных в стационаре.

В исследовании Zuin et al. приняли участие 123 больных с обострением ХОБЛ (средний ОФВ₁ 58% от должного) [24]. Больные были разделены на три группы, в которых на протяжении 10 дней в дополнение к стандартной терапии получали плацебо ($n = 42$), NAC в дозе 600 мг/сут ($n = 41$) или 1200 мг/сут ($n = 39$). Для оценки эффективности терапии кроме клинических и функциональных параметров были также изучены маркеры системного воспаления – С-реактивный белок (СРБ) и интерлейкин-8 в сыворотке крови. У больных, принимавших NAC, были отмечены более выраженные положительные изменения, которые касались сни-

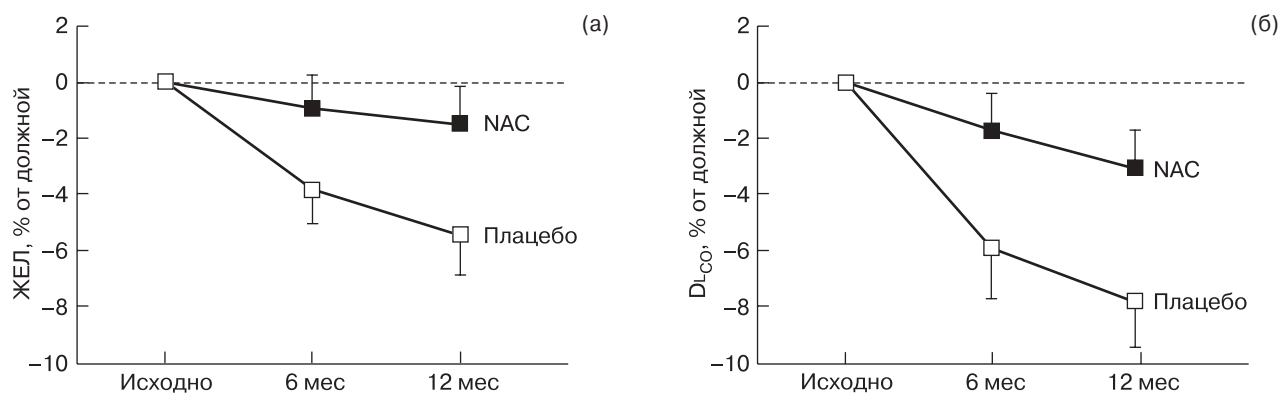


Рис. 3. Влияние NAC на снижение ЖЕЛ (а) и D_{LCO} (б) у больных ИЛФ (Demedts et al., 2005).

жения частоты и интенсивности кашля, улучшения отхождения мокроты и аускультативной картины. При этом NAC в дозе 1200 мг/сут более эффективно облегчал отхождение мокроты, чем NAC в дозе 600 мг/сут ($p = 0,05$). В группах NAC к 10-му дню было отмечено небольшое, но статистически значимое улучшение ОФВ₁ по сравнению с группой плацебо. Но самые впечатляющие отличия между группами были получены при изучении динамики маркеров системного воспаления. У больных, получавших NAC, было отмечено более быстрое снижение сывороточных уровней СРБ, причем высокие дозы NAC снижали уровень СРБ быстрее, чем обычные (рис. 2). Уровень интерлейкина-8 достоверно снизился к 10-му дню терапии только в группе высоких доз NAC. Таким образом, при обострении ХОБЛ высокие дозы NAC приводят к более быстрому разрешению системной воспалительной реакции.

Идиопатический легочный фиброз

ИЛФ является одной из наиболее частых нозологических форм среди интерстициальных заболеваний легких. ИЛФ – это специфическая форма хронической интерстициальной фиброзирующей пневмонии (без внелегочных поражений), ассоциированная с гистологической картиной обычной интерстициальной пневмонии по данным хирургической биопсии легких [25].

Выживаемость больных ИЛФ не превышает 5 лет, а в некоторых эпидемиологических исследованиях она составила всего 2,9 года [26]. Современная терапия ИЛФ включает в основном глюкокортикостероиды и цитостатики – препараты, способные воздействовать на воспалительные и иммунологические звенья патогенеза. Однако эффективность данных препаратов невелика: например, терапия глюкокортикостероидами приводит к объективному эффекту лишь у 10–20% больных ИЛФ. В настоящее время ведется интенсивный поиск новых препаратов, способных улучшить прогноз заболевания. В качестве таких препаратов рассматриваются и средства, обладающие антиоксидантной активностью.

Повреждение паренхимы легких свободными радикалами является одним из важных патофизиологических механизмов прогрессирования ИЛФ [27]. Свободные ради-

калы вносят свой вклад в развитие паренхиматозного повреждения и интерстициального фиброза, вызывая повреждение и гибель клеток, нарушая структуру и функции клеточных и внеклеточных компонентов [27]. Оксидативный стресс в легких у больных ИЛФ является следствием накопления в нижних отделах дыхательных путей воспалительных клеток – активированных альвеолярных макрофагов и нейтрофилов, которые являются основным источником эндогенных оксидантов [28].

В ряде исследований было показано, что у больных ИЛФ по сравнению со здоровыми людьми снижено количество глутатиона в жидкости БАЛ (в 1,5 раза), ЖПЭ (в 4 раза) и индуцированной мокроте (в 4 раза) [29–31]. Низкий уровень глутатиона способствует чрезмерной пролиферации фибробластов, что является ключевым механизмом при ИЛФ [28]. Более того, глутатион регулирует активность одного из самых мощных фиброгенных цитокинов – трансформирующего фактора роста β [32].

В открытом исследовании терапию NAC (1800 мг/сут per os) проводили 18 больным ИЛФ в течение 12 нед [33]. К концу лечения клеточный состав БАЛ практически не изменился, однако было отмечено существенное повышение уровней глутатиона в жидкости БАЛ и ЖПЭ ($p < 0,005$). Повышение уровня общего глутатиона происходило за счет восстановленной формы глутатиона, в то время как содержание окисленной (неактивной) формы глутатиона не изменилось. Динамика функциональных показателей оценивалась по легочному функциональному индексу, который равен сумме изменений ЖЕЛ (%), диффузионной способности легких (D_{LCO} , %) и парциального напряжения кислорода в артериальной крови при нагрузке (мм рт. ст.). За 4 мес подготовительного периода ухудшение этого индекса было отмечено у 72% больных ($-11,7 \pm 5,4$), но на фоне приема NAC он улучшился у 78% пациентов ($+9,7 \pm 3,5$), $p < 0,005$.

Очень обнадеживающими являются результаты исследования IFIGENIA, в котором у больных ИЛФ оценивалась эффективность терапии NAC в течение 1 года [9]. В данном РКИ 71 больной получал NAC в дозе 600 мг 3 раза в сутки per os и стандартную терапию (преднизолон в дозе 0,5 мг/кг в сутки и азатиоприн в дозе 2 мг/кг в сутки), а 68 больных – только стандартную терапию. На фоне терапии NAC замед-

лилось ухудшение функциональных показателей (рис. 3): различия между группами через 12 мес терапии по ЖЕЛ составили 0,18 л (9%, $p = 0,02$), а по D_{LCO} 0,75 ммоль/мин/кПа (24%, $p = 0,003$). Летальность в течение 1 года между группами больных достоверно не отличалась: 9% в группе НАС и 11% в группе сравнения. У больных, принимавших НАС, отмечена меньшая частота миелотоксических эффектов (4 и 13%, $p = 0,03$), что, возможно, отражает протективный эффект НАС в отношении токсических действий азатиоприна.

Положительные эффекты НАС в приведенных исследованиях наблюдались у больных ИЛФ, уже получавших иммуносупрессивную терапию, т.е. НАС может рассматриваться как дополнительный компонент лечения больных ИЛФ.

Облитерирующий бронхолит

Облитерирующий бронхолит (ОБ) – заболевание из группы болезней малых дыхательных путей. Причины ОБ довольно разнообразны: вдыхание токсических веществ, трансплантация легких и комплекса сердце–легкие, трансплантация костного мозга, диффузные заболевания соединительной ткани, прием некоторых лекарственных препаратов и др. [34]. ОБ является заболеванием с крайне плохим ответом на проводимую терапию и неблагоприятным прогнозом. Основой терапии служат бронхолитики, системные глюкокортикостероиды, иммуносупрессанты, макролидные антибиотики. В патогенезе ОБ первичным событием является повреждение и деструкция эпителия бронхола, затем следует воспалительный ответ с аккумуляцией и миграцией нейтрофилов в место повреждения. Высвобождение медиаторов воспаления и активных форм кислорода из нейтрофилов приводит к дальнейшему повреждению эпителия, поэтому терапия НАС с учетом его антиоксидантного и противовоспалительного действия может оказаться полезной при ведении больных ОБ.

Недавно было опубликовано первое исследование, посвященное применению высоких доз НАС у больных ОБ, который развился после вдыхания отравляющего вещества – сернистого иприта [35]. В данное РКИ были включены 144 пациента, которые в течение 4 мес получали НАС в дозе 1800 мг/сут или плацебо. У больных, получавших НАС, по сравнению с контрольной группой было отмечено достоверно более выраженное уменьшение кашля (на 0,98 против 0,68 балла), одышки при повседневной активности (на 0,74 и 0,14 балла) и одышки при пробуждении (на 0,5 и 0,19 балла). Кроме того, НАС улучшил функциональные показатели у больных ОБ: ОФВ₁ в группе НАС возрос с 62 ± 15 до $68 \pm 17\%$ от должного ($p < 0,001$), а в группе плацебо не изменился.

Муковисцидоз

Муковисцидоз (МВ) является одним из наиболее часто встречающихся генетических заболеваний среди людей европеоидной расы [36]. В основе заболевания лежит генетический дефект трансмембранного регулятора МВ –

белка, обеспечивающего транспорт ионов хлора через апикальную мембрану эпителиоцитов. Вследствие этого дефекта происходит системное нарушение функции экзокринных желез – накопление густого и вязкого секрета, что наряду с воспалением и отеком слизистых оболочек приводит к обструкции дыхательных путей, развитию бронхоэктазов, ателектазов и локальной гиперинфляции легких [37].

Важнейшей особенностью воспаления дыхательных путей при МВ является массивное рекрутирование нейтрофилов: их число в секрете дыхательных путей в сотни раз превышает нормальные значения [38]. Этот процесс при МВ часто начинается еще в неонатальном периоде вследствие избыточной секреции интерлейкина-8 эпителиальными клетками, несущими дефектный трансмембранный регулятор МВ [39, 40].

Муковисцидоз, как и другие хронические заболевания легких, характеризуется нарушением баланса в системе оксиданты/антиоксиданты. Дополнительными причинами этого дисбаланса при МВ могут быть мальабсорбция антиоксидантов из продуктов питания и неспособность клеток, несущих дефектный трансмембранный регулятор МВ, к транспорту глутатиона из клетки, при этом уровни глутатиона в плазме крови очень низкие [41, 42]. Избыточная продукция свободных радикалов нейтрофилами дыхательных путей также играет важнейшую роль в нарушении оксидативного статуса у больных МВ [43].

Несмотря на то что как муколитик НАС используется для лечения больных МВ уже более 40 лет [1, 44], его свойства как антиоксиданта при МВ начали изучать относительно недавно. В исследование [45] были включены 18 больных МВ, которые на протяжении 4 нед принимали НАС в дозе 600–1000 мг 3 раза в сутки. Исходно у больных было выявлено значительное снижение уровня глутатиона в нейтрофилах крови по сравнению с группой здоровых добровольцев ($p = 0,003$). Терапия НАС хорошо переносилась больными и привела к достоверному повышению глутатиона нейтрофилов и снижению эластазной активности мокроты. К концу исследования у больных, принимавших НАС, значительно уменьшились число нейтрофилов, высвобождавших гранулы эластазы в дыхательных путях, и уровень интерлейкина-8 в мокроте. Таким образом, у больных МВ высокие дозы НАС приводят к улучшению баланса в системе оксиданты/антиоксиданты и к уменьшению нейтрофильного воспаления.

Острый респираторный дистресс-синдром

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) определяется как воспалительный синдром, связанный с повышением проницаемости альвеолокапиллярной мембраны и ассоциированный с комплексом клинических, рентгенологических и физиологических нарушений, которые не могут быть объяснены наличием левопредсердной или легочной капиллярной гипертензии (но могут с ней сосуществовать) [46]. ОРДС чаще всего становится следстви-

Результаты РКИ, изучавших эффективность НАС при ОРДС

Исследование	Число больных	Терапия	Исходы	Различия по летальности (плацебо/НАС)
Jepsen et al., 1992	66	Плацебо; НАС 150 мг/кг нагрузочная доза, затем 20 мг/кг/ч, 6 дней	НАС улучшил комплайнс легких. Нет влияния на индекс оксигенации или время разрешения легочного повреждения.	Не обнаружены (50/53%)
Suter et al., 1994	61	Плацебо; НАС 40 мг/кг в сутки, 3 дня	НАС улучшил индекс оксигенации, индекс легочного повреждения и уменьшил потребность в искусственной вентиляции легких	Не обнаружены (35/22%)
Domenighetti et al., 1997	42	Плацебо; НАС 190 мг/кг в сутки, 3 дня	НАС улучшил индекс легочного повреждения. Не обнаружено различий по индексу оксигенации.	Не обнаружены (25/32%)
Bernard et al., 1997	48	Плацебо; процистеин; НАС 70 мг/кг в сутки, 10 дней	Укорочение периода легочного повреждения, повышение сердечного индекса, снижение частоты мультиорганной недостаточности	Не обнаружены (40/36%)
Ortolani et al., 2000	36	Плацебо; рутин; НАС 50 мг/кг в сутки, 10 дней	Уменьшение концентрации малонового диальдегида в БАЛ в группе НАС	Не обнаружены

ем септического синдрома, множественной травмы, массивных трансфузий, аспирации, массивной пневмонии, утопления. К более редким причинам ОРДС относятся панкреатит, ушибы грудной клетки, жировая эмболия и др. ОРДС имеет острое начало, может длиться несколько дней (а иногда и недель) и характеризуется артериальной гипоксемией, резистентной к оксигенотерапии, и диффузными инфильтратами в легких на рентгенограммах.

Характерными чертами ОРДС служат повреждение эндотелия и повышенная проницаемость альвеолокапиллярной мембраны [47]. На всем протяжении заболевания внутри альвеол присутствует белковый экссудат и повышенное число макрофагов и нейтрофилов. Существуют веские доказательства роли свободных радикалов в патогенезе ОРДС: доказано их повреждающее действие на белки клеток и межклеточного матрикса, липиды и нуклеиновые кислоты [48]. Антиоксидантная защита у больных ОРДС нарушена: значительно снижена концентрация и активность глутатиона в БАЛ [49].

Назначение НАС как предшественника глутатиона усиливает синтез эндогенного глутатиона при ОРДС [50]. В нескольких экспериментальных исследованиях, выполненных на модели повреждения легких у животных, было показано, что НАС уменьшает выраженность повреждения и воспаления легких [50–56].

В ряде РКИ [57–61] показано, что назначение высоких доз НАС ускоряет разрешение ОРДС, повышает индекс оксигенации (отношение парциального напряжения O_2 в артериальной крови к фракции O_2 во вдыхаемой газовой смеси), улучшает комплайнс легких, повышает сердечный выброс и снижает длительность респираторной поддержки, однако не влияет на выживаемость больных (таблица). По данным одного из недавно выполненных метаанализов (5 РКИ, 239 больных) НАС в высоких дозах (40–480 мг/кг/сут) не оказывал достоверного влияния на летальность больных ОРДС [62].

НАС может быть использован не только у больных с уже развившимся ОРДС, но и для предотвращения его разви-

тия у больных с высоким риском. Известно, что ОРДС является частым и наиболее тяжелым осложнением хирургического лечения рака пищевода. В исследовании типа “случай–контроль” изучали влияние высоких доз НАС, назначавшихся в периоперационный период, на респираторную функцию и выживаемость 22 больных, оперированных по поводу рака пищевода [63]. По сравнению с группой контроля после введения НАС наблюдалось достоверное улучшение индекса оксигенации через 2, 4, 8, 12 и 24 ч после операции. Общее число легочных осложнений, в том числе и ОРДС, было существенно ниже у больных, которым проводилась терапия НАС: 45,5 против 81,8%. Летальность больных в сравниваемых группах достоверно не различалась. Таким образом, результаты исследования демонстрируют протективную роль НАС при операциях с высоким риском легочных осложнений.

Респираторные вирусные инфекции

Респираторные вирусные инфекции, безусловно, являются самыми распространенными заболеваниями человека. При этом респираторные вирусы являются одной из ведущих причин обострений хронических заболеваний легких (бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких и др.). При респираторных инфекциях значительно увеличивается продукция оксидантов в эпителиальных клетках дыхательных путей, и этот оксидативный стресс сопровождается высвобождением провоспалительных медиаторов [64, 65]. В данной ситуации назначение антиоксидантов может играть защитную роль, ограничивая развитие воспалительного ответа на вирусные инфекции.

Значение оксидативного стресса при вирусных инфекциях и протективная роль антиоксидантной терапии НАС [64] послужили предпосылками для изучения роли НАС при респираторных вирусных заболеваниях. В многоцентровое исследование De Flora et al. были включены 262 человека без хронических респираторных заболеваний (из них 78% – старше 65 лет) [66]. Участники были рандомизированы на две равные группы, получавшие в течение 6 мес

НАС в дозе 600 мг 2 раза в сутки (начало приема в октябре–ноябре) или плацебо.

Терапия НАС хорошо переносилась и привела к значительному снижению частоты, а также тяжести и продолжительности острых респираторных заболеваний (ОРЗ). Частота развития ОРЗ составила 29% в группе больных, принимавших НАС, и 51% в группе плацебо ($p = 0,0006$). Среди 99 эпизодов ОРЗ у 62 пациентов, получавших плацебо, 48% были расценены как легкие, 47% – средней тяжести и 6% – как тяжелые. В группе НАС возникло 46 случаев ОРЗ, 72% из них были легкими, 26% – средней тяжести и только 2% (1 случай) – тяжелыми. Таким образом, ОРЗ на фоне приема НАС протекали легко значительно чаще, чем в группе плацебо ($p = 0,02$).

Частота сероконверсии к вирусу гриппа A/H1N1 оказалась сходной в группах НАС и плацебо (29 и 24%), однако симптоматическая форма гриппа развилась только у 25% инфицированных в группе НАС, а в контрольной группе – у 79%.

Таким образом, исследование De Flora et al. продемонстрировало, что профилактическое назначение НАС в холодное время года приводит к значительному уменьшению частоты и тяжести ОРЗ и гриппа, что особенно важно для пожилых больных с сопутствующими хроническими заболеваниями. Необходимо подчеркнуть, что НАС не предотвращает инфицирование вирусами гриппа, однако значительно снижает риск развития манифестных форм заболевания.

Список литературы

1. Reas H.W. // South Med. J. 1963. V. 56. P. 1271.
2. Moldeus P. et al. // Respiration. 1986. V. 50. P. 31.
3. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Free Radicals in Biology and Medicine. 3rd ed. Oxford, 1999.
4. van der Vliet A. et al. // Amer. J. Physiol. 1999. V. 276. P. L289.
5. Kelly G.S. // Alt. Med. Rev. 1998. V. 3. P. 114.
6. Bridgeman M.M. et al. // Thorax. 1994. V. 49. P. 670.
7. MacNee W. et al. // Amer. J. Med. 1991. V. 91. P. 60S.
8. Meyer A. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1995. V. 152. P. 1055.
9. Demedts M. et al. // N. Engl. J. Med. 2005. V. 353. P. 2229.
10. Matuszczak Y. et al. // Muscle Nerve. 2005. V. 32. P. 633.
11. MacNee W., Rahman I. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. V. 160. P. S58.
12. Morrison D. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. V. 159. P. 473.
13. Dekhuijzen P.N.R. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1996. V. 154. P. 813.
14. Biernacki W.A. et al. // Thorax. 2003. V. 58. P. 294.
15. Sutherland E.R. et al. // J. COPD. 2006. V. 3. P. 195.
16. Koechlin C. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2004. V. 169. P. 1022.
17. Hansen N.C. et al. // Respir. Med. 1994. V. 88. P. 531.
18. Gerrits C.M. et al. // Eur. Respir. J. 2003. V. 21. P. 795.
19. Kasielski M., Nowak D. // Respir. Med. 2001. V. 95. P. 448.
20. De Benedetto F. et al. // Pulmon. Pharmacol. Ther. 2005. V. 18. P. 41.
21. Carpagnano G.E. et al. // Thorax. 2004. V. 59. P. 1016.
22. Foschino Barbaro M.P. et al. // Free Radic. Res. 2005. V. 39. P. 1111.
23. Black P.N. et al. // BMC Pulm. Med. 2004. V. 4. P. 13.
24. Zuin R. et al. // Clin. Drug Invest. 2005. V. 25. P. 401.
25. International Consensus Statement. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society and European Respiratory Society // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. V. 161. P. 646.
26. Hubbard R. et al. // Thorax. 1996. V. 51. P. 711.
27. MacNee W., Rahman I. // Thorax. 1995. V. 50. Suppl. 1. P. S53.
28. Cantin A.M. et al. // J. Clin. Invest. 1987. V. 79. P. 1665.
29. Cantin A.M. et al. // Amer. Rev. Respir. Dis. 1989. V. 139. P. 370.
30. Meyer A. et al. // Eur. Respir. J. 1994. V. 7. P. 431.
31. Beeh K.M. et al. // Eur. Respir. J. 2002. V. 19. P. 1119.
32. Liu R.-M. et al. // Amer. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2004. V. 286. P. L121.
33. Behr J. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1997. V. 156. P. 1897.
34. Авдеев С.Н., Авдеева О.Е. Бронхиолиты // Респираторная медицина / Под ред. Чучалина А.Г. М., 2007. Т. 1. С. 732–758.
35. Shohrati M. et al. // Respir. Med. 2008. V. 102. P. 443.
36. Rowe S.M. et al. // N. Engl. J. Med. 2005. V. 352. P. 1992.
37. Davis P.B. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2006. V. 173. P. 475.
38. Khan T.Z. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1995. V. 151. P. 1075.
39. Muhlebach M.S. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. V. 160. P. 186.
40. Tirouvanziam R. et al. // Amer. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2000. V. 23. P. 121.
41. Hudson V.M. // Free Radical Biol. Med. 2001. V. 30. P. 1440.
42. Cantin A.M. // Curr. Opin. Pulm. Med. 2004. V. 10. P. 531.
43. Wood L.G. et al. // J. Amer. Coll. Nutr. 2001. V. 20. P. 157.
44. Reas H.W. // J. Pediatr. 1963. V. 62. P. 31.
45. Tirouvanziam R. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2006. V. 103. P. 4628.
46. Ware L.B., Matthay M.A. // N. Engl. J. Med. 2000. V. 342. P. 1334.
47. Pugin J. et al. // Crit. Care Med. 1999. V. 27. P. 304.
48. Quinlan G., Upton R. // Eur. Respir. Mon. 2002. V. 20. P. 33.
49. Pacht E.R. et al. // Chest. 1991. V. 100. P. 1397.
50. Davreux C.J. et al. // Shock. 1997. V. 8. P. 432.
51. Leff J.A. et al. // Amer. J. Physiol. 1993. V. 265. P. L501.
52. Bernard G.R. et al. // J. Clin. Invest. 1984. V. 73. P. 1772.
53. Wagner P.D. et al. // Eur. Respir. J. 1989. V. 2. P. 116.
54. Wegener T. et al. // Eur. J. Respir. Dis. 1987. V. 70. P. 205.
55. Liu D.D. et al. // Crit. Care Med. 2008. V. 36. P. 565.
56. Hsu B.G. et al. // J. Biomed. Sci. 2004. V. 11. P. 152.
57. Suter P.M. et al. // Chest. 1994. V. 105. P. 190.
58. Ortolani O. et al. // Shock. 2000. V. 13. P. 14.
59. Domenighetti G. et al. // J. Crit. Care. 1997. V. 12. P. 177.
60. Bernard G. et al. // Chest. 1997. V. 112. P. 164.
61. Jepsen S. et al. // Crit. Care Med. 1992. V. 20. P. 918.
62. Adhikari N. et al. // Cochrane Database Syst. Rev. 2004. V. 4. CD004477.
63. Zingg U. et al. // Dis. Esophagus. 2007. V. 20. P. 399.
64. Akaike T. et al. // J. Clin. Invest. 1990. V. 85. P. 739.
65. Biagioli M.C. et al. // Free Radic. Biol. Med. 1999. V. 26. P. 454.
66. De Flora S. et al. // Eur. Respir. J. 1997. V. 10. P. 1535. ●