

Е.Н. Попова, Б.М. Корнев, К.У. Резникова, О.В. Кондарова

Патогенетическое и клиническое обоснование применения N-ацетилцистеина (Флуимуцила) при идиопатическом фиброзирующем альвеолите

Кафедра терапии и профессиональных заболеваний, кафедра патологической физиологии ММА им. И.М. Сеченова

E.N. Popova, B.M. Kornev, K.U. Reznikova, O.V. Kondarova

Pathogenic and clinical trial of N-acetylcysteine (Fluimucil) in idiopathic pulmonary fibrosis

Summary

The aim of this study was to investigate free radical and lipid disorders in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), to assess clinical efficacy of Fluimucil and to substantiate its administration in different stages of the disease.

We observed 127 IPF patients, of them 59 were treated typically with prednisolone, colchicines, or azathioprin, 68 ones received immunosuppressors and Fluimucil. The diagnosis of IPF was verified morphologically in open lung biopsy samples. The patients' age was 25 to 74 yrs, the mean age, 46.7 ± 9.8 yrs. A control group included 20 healthy donors, the mean age, 41.2 ± 1.2 yrs.

N-acetylcysteine (Fluimucil, Zambon group) was administered initially IV 1800 mg a day for 14 days, then orally 1800 mg a day for a month, then 600 mg a day for 3 months. Clinical and free radical conditions were monitored before the treatment and 3, 6 and 12 months starting the therapy.

Fluimucil improved thrombocyte antioxidant activity and plasma antioxidant activity, reduced CT signs of IPF, provided a stable growth in FEV1 and FVC (by 10 % and 12 % respectively) and DLco. Fluimucil was well-tolerated, adverse effects (nausea, stomach ache) were noted in 7 patients (10.2 %). Thus, the results confirmed antioxidant efficacy of Fluimucil in IPF. The long-term administration of Fluimucil combined with the immunosuppressive drugs in IPF patients was safe and reasonable as this inhibited progression of the disease.

Резюме

Цель нашего исследования — уточнить особенности свободнорадикальных и липидных нарушений при идиопатическом фиброзирующем альвеолите (ИФА), определить клиническую эффективность флуимуцила и патогенетически обосновать его применение на различных стадиях заболевания.

Обследованы 127 больных с ИФА, из них 59 получали традиционную терапию (преднизолон, колхицин, азатиоприн), 68 — иммуносупрессивные препараты в сочетании с Флуимуцилом. Морфологическая верификация диагноза проводилась по материалу открытых легочных биопсий.

Возраст больных варьировался от 25 до 74 лет, в среднем — $46,7 \pm 9,8$ лет. Контрольную группу составили 20 практически здоровых доноров, средний возраст — $41,2 \pm 1,2$ года.

N-ацетилцистеин (Флуимуцил, «Zambon») назначался по двухэтапной схеме: внутривенно в дозе 1800 мг в течение 14 дней, затем — per os по 1800 мг в сутки в течение месяца и по 600 мг в сутки в последующие 3 мес. Клиническое обследование и исследование свободнорадикальных процессов проводили до лечения, через 3, 6 и 12 мес. от начала терапии.

Флуимуцил оказывал положительный эффект на антиоксидантную активность тромбоцитов, коэффициенты их ингибирующего влияния на генерацию АФК лейкоцитами и антиперекисную активность плазмы. Также Флуимуцил положительно влиял на компьютерно-томографические показатели активности альвеолита. У больных, получавших Флуимуцил, к концу наблюдения отмечен стойкий прирост ЖЕЛ и ФЖЕЛ (на 10 % и 12 % соответственно) и DLco.

Флуимуцил хорошо переносился больными, побочные эффекты в виде тошноты, болей в эпигастрии наблюдались только у 7 (10,2 %) больных.

Таким образом, результаты исследования подтверждают эффективность Флуимуцила как антиоксиданта при ИФА. Длительное применение высоких доз Флуимуцила в сочетании с иммуносупрессивной терапией при ИФА безопасно и патогенетически обоснованно, т. к. препятствует прогрессированию заболевания.

Среди различных проблем клинической пульмонологии интерстициальные болезни легких, и прежде всего идиопатические, привлекают к себе пристальное внимание исследователей. Интерес специалистов различного профиля к поражениям респираторных отделов легочного интерстиция, считавшихся ранее редкими, объясняется наблюдаемым в последние годы повсеместным ростом числа заболевших, в т. ч. особо тяжелой быстро прогрессирующей формой — идиопатическим фиброзирующим альвеолитом (ИФА) [1, 2]. Заболевание характеризуется развитием необрати-

мого фиброза легких с потерей респираторных функций и формированием в конечной стадии своеобразных изменений в виде «сотового легкого», что клинически проявляется тяжелой легочно-сердечной недостаточностью, требующей постоянной респираторной терапии [3—6].

ИФА, описанный впервые в начале 40-х гг. XX в. американскими врачами *L. Hamman* и *R. Rich*, относится к группе хронических идиопатических интерстициальных пневмоний (ИИП), которые согласно современной морфологической классификации объединяются по признакам вос-

палительной и фибропролиферативной реакции, затрагивающей территорию аэрогематического барьера [1, 7–9]. Однако вопрос, относится ли ИФА к одному из входящих в группу ИИП морфологических изменений или сам может рассматриваться как группа заболеваний, остается открытым [10].

Методы воздействия на темпы прогрессирования ИФА через коррекцию свободнорадикальных нарушений, считающихся ключевыми механизмами повреждения легких, в современных условиях являются предметом интенсивного изучения. В литературе широко представлены изменения в крови, жидкости бронхоальвеолярного лаважа, связанные с оксидативным стрессом у больных ИФА, саркоидозом, экзогенным аллергическим альвеолитом, пневмокониозом [3, 6, 9]. Как показано большинством исследователей, при ИФА генерация активных форм кислорода (АФК) коррелирует с тяжестью течения и снижением антиоксидантной активности плазмы [4]. У больных ИФА снижается содержание естественных антиоксидантов, что связывают с наследственной предрасположенностью [8, 11, 12]. Уменьшение содержания эндогенных антиоксидантов не только усиливает генерацию АФК, но и через систему тканевых металлопротеиназ стимулирует пролиферацию миофибробластов—фибробластов [6, 13–15].

Применяемые до настоящего времени подходы к медикаментозному лечению ИФА основаны на использовании иммуносупрессивной терапии (кортикостероиды и цитостатики), не дающей стойкого положительного эффекта на темпы прогрессирования легочного фиброза [16]. С этой точки зрения включение антиоксидантов в программу терапии ИФА представляется обоснованным, т. к. расширяет возможность воздействия на тяжесть повреждения легких на различных стадиях воспалительной и фибропролиферативной реакции [5, 11, 17]. В последние несколько лет появляется все больше доказательств влияния N-ацетилцистеина (Флуимуцила) на свободнорадикальные процессы. Так, Флуимуцил успешно применяется при хронических обструктивных болезнях легких (ХОБЛ). Но эффективность этого препарата в лечении поражений легочного интерстиция изучена недостаточно. В большинстве работ авторы рассматривают лишь небольшие группы больных, что не позволяет в полной мере оценить клиническую эффективность Флуимуцила, и только одно многоцентровое рандомизированное исследование *IFIGENIA (Idiopathic Pulmonary Fibrosis International Group Exploring NAC I Annual)* убедительно продемонстрировало повышение легочных функций и улучшение качества жизни у больных ИФА после длительного курса лечения препаратом [16, 18].

Цель нашего исследования — уточнить особенности свободнорадикальных и липидных на-

рушений при ИФА, определить клиническую эффективность Флуимуцила и патогенетически обосновать его применение на различных стадиях заболевания.

Материал и методы

Всего были обследованы 127 больных ИФА. В соответствии с целью работы клиническую эффективность Флуимуцила изучали в сравнении в 2 группах: в 1-й (59 больных) применялась традиционная терапия (преднизолон, колхицин, азатиоприн), во 2-й (68 больных) — лечение иммуносупрессивными препаратами в сочетании с Флуимуцилом. Морфологическая верификация диагноза проводилась всем больным на основании изучения ткани легкого, полученной в результате открытой легочной биопсии.

Возраст больных варьировался от 25 до 74 лет, и в среднем составил $46,7 \pm 9,8$ лет. Среди наблюдаемых больных 24 (19,7 %) курили ранее (от 3 до 25 сигарет в день), стаж курения колебался от 6 мес. до 7 лет; индекс курения составил в среднем $8,6 \pm 2,3$ пачко-лет. Курящих на момент обследования не было. Контрольную группу составили 20 практически здоровых доноров. У всех лиц из контрольной группы отсутствовали признаки легочной патологии и системных заболеваний; по данным анамнеза, не отмечалось никаких аллергических проявлений. Средний возраст контрольной группы составил $41,2 \pm 1,2$ года. Диагноз и форма ИФА устанавливались на основании принятого в пульмонологическом отделении методов обследования больных, которое включало изучение жалоб, клинической симптоматики, общеклинических анализов крови и мочи, биохимических анализов крови, иммунологических тестов, рентгенологических, компьютерной томографических (КТ), функциональных и эхокардиографических исследований.

Все больные (127 человек) получали преднизолон. 98 пациентам (77,1 %) кортикостероиды назначались в режиме монотерапии, 35 (27,5 %) — в сочетании с колхицином, 16 (12,5 %) — с азатиопринем, 13 (10,2 %) — с циклофосфаном. Кроме того, 68 пациентам (53,5 %) проводилось лечение N-ацетилцистеином (Флуимуцил, «Zambon») по двухэтапной схеме: первоначально препарат вводился внутривенно в дозе 1 800 мг на 0,9 % NaCl в течение 14 дней, затем — *per os* в течение месяца по 1 800 мг в сутки и в последующие 3 мес. — по 600 мг в сутки. Продолжительность терапии составила 6 мес., а общий период наблюдения — 12 мес. Об эффективности терапии судили по положительной динамике клинических симптомов, в т. ч. снижении одышки, увеличении функциональных легочных проб (функция внешнего дыхания (ФВД), DLco), снижению площади «мато-

вого стекла» на компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) и отсутствию признаков прогрессирования пневмосклероза. О генерации АФК лейкоцитами судили по показателям интенсивности хемилюминесценции (ПИХЛ) базальным (ПИХЛб) и стимулированным (ПИХЛс) зимозаном, которые определяли методом люминесценции хемилюминесценции до и после лечения Флуимуцилом. Также оценивали состояние антиперекисной активности плазмы, рассчитывали коэффициенты ингибирующего влияния тромбоцитов на генерацию активных форм кислорода по стандартным методикам [3].

Клиническое обследование и определение состояния свободнорадикальных и липидных процессов проводили до лечения, а также через 3, 6 и 12 мес. от начала терапии.

Результаты

Мы провели сравнительное изучение эффективности различных применяемых нами традиционных программ иммуносупрессивной терапии у 59 больных ИФА (группа плацебо) (табл. 1).

Из таблицы видно, что только у 20–25 % пациентов отмечены уменьшение одышки и положительная динамика показателей функции внешнего дыхания (ФВД). Мониторинг КТВР-показателей активности альвеолита и фиброза, оцениваемой по площадям симптомов «матового стекла» и «сотового легкого», демонстрировал значимое улучшение только у 2 (11 %) из 19 больных на фоне монотерапии преднизолоном и 2 (16 %) из 11 — при присоединении циклофосфана в высоких дозах. Следует отметить, что у 3 (27 %) из 11 больных, принимавших циклофосфан, регистрировалось даже некоторое снижение показателей ФВД.

Выживаемость больных не превышала 3–4,5 лет, продолжительность заболевания зависела от программы иммуносупрессивной терапии: наиболее высокие показатели наблюдались в группах больных, принимавших колхицин и азатиоприн; при применении циклофосфана наблюдались более низкие показатели выживаемости, что можно объяснить побочными эффектами препарата. Низкая эффективность терапии иммуносупрессивными препаратами подтверждается в исследованиях других авторов, также свидетельствующих о недостаточном влиянии кортикостероидов и цитостатиков на темпы прогрессирования фиброза легких при ИФА [13].

У всех больных до лечения, а также через 3, 6 и 12 мес. от начала терапии оценивали интенсивность генерации АФК (табл. 2), антиоксидантную активность плазмы и ингибирующее влияние тромбоцитов на генерацию АФК и антиоксидантную активность плазмы.

У всех больных до лечения наблюдалось усиление генерации АФК, по сравнению с контролем: в 1-й группе (Флуимуцил), судя по ПИХЛб и ПИХЛс, — в 1,92 и 4,6 раза ($p < 0,01$, по сравнению с контролем), и в группе плацебо — в 2 и 2,7 раза (табл. 2). Кроме того, у больных обеих групп наблюдалось значимое, по сравнению с контролем, повышение содержания в крови продукта перекисного окисления липидов (ПОЛ) — малонового диальдегида (МДА): в группе Флуимуцила — в 1,3 раза, в группе плацебо — в 1,4 раза ($p < 0,05$, по сравнению с контролем, для обоих показателей) (табл. 2), и снижение коэффициентов ингибирующего влияния тромбоцитов на генерацию АФК лейкоцитами и антиперекисную активность плазмы — в 3 и 2 раза соответственно ($p < 0,01$, по сравнению с контролем, для обоих показателей) (табл. 3).

После лечения, вне зависимости от программы терапии, ПИХЛб и ПИХЛс у большинства больных снижались ($p < 0,05$, по сравнению с первоначальными) и приближались к контрольным (табл. 2). Снижение генерации АФК у больных можно расценить как результат противовоспалительного эффекта преднизолона. С другой стороны, нами обнаружены межгрупповые различия по показателям, отражающим состояние ПОЛ и антиоксидантной защиты. Так, у больных, получавших плацебо, колебания генерации АФК и перекисного окисления липидов происходили разнонаправлено: по мере снижения показателей интенсивности хемилюминесценции содержание МДА в крови у больных увеличивалось. К концу наблюдения — через 12 мес. от начала включения в исследование — у большинства пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию (плацебо), генерация АФК хотя и оставалась низкой относительно исходных показателей, но содержание МДА продолжало нарастать (табл. 2). В группе больных, прошедших курс лечения Флуимуцилом, в отличие от получавших плацебо, параллельно с генерацией АФК снижалась интенсивность процессов ПОЛ, о чем свидетельствовало уменьшение концентрации МДА в крови к окончанию курса лечения (через 6 мес.). К концу наблюдения — через 12 мес. от начала исследования — уровень МДА в результате лечения Флуимуцилом хотя несколько и превышал контроль, но был достоверно более низким, по сравнению с исходными, а также соответствовал показателям другой группы (табл. 2). Кроме того, у больных, получавших преднизолон, коэффициенты ингибирующего влияния тромбоцитов на генерацию АФК лейкоцитами и антиперекисную активность плазмы сохранялись низкими и к концу лечения — через 12 мес. — были даже несколько ниже исходных ($p < 0,05$, по сравнению с контролем, для обоих показателей) (табл. 3). В группе больных, принимавших Флуимуцил, через 6 мес., а также к концу наблюдения коэффици-

Таблица 1
Клиническая оценка эффективности различных программ иммуносупрессивной терапии больных ИФА (n = 59)

Симптомы (улучшение)	Преднизолон (n = 19)	Преднизолон + азатиоприн (n = 14)	Преднизолон + циклофосфан (n = 11)	Преднизолон + колхицин (n = 15)
Одышка	4 (25 %)	2 (25 %)	2 (20 %)	3 (25 %)
КТВР	2 (11 %)	1 (7 %)	2 (16 %)	2 (20 %)
ФВД	4 (25 %)	3 (21 %)	2 (18 %)	3 (22 %)
Побочные эффекты	8 (56 %)	8 (43 %)	9 (81 %)	5 (33 %)
Прогноз, выживаемость, лет	6 (43 %)	5 (75 %)	2,5 (55 %)	5,5 (62 %)

Примечание: в скобках — % больных с положительной динамикой симптомов от числа больных в группе.

Таблица 2
Показатели интенсивности хемилюминесценции лейкоцитов (ПИХЛ), малонового диальдегида (МДА), антиперекисной активности плазмы (АПА) у больных ИФА в группе монотерапии преднизолоном (n = 59) и в группе лечения Флуимуцилом и преднизолоном (n = 68)

Исследуемый показатель	ПИХЛб	ПИХЛс	МДА	АПА
Доноры (n = 16)	336,82 ± 48,25	645,0 ± 148,25	2,53 ± 0,3*	2,625 ± 0,34*
До лечения (n = 68) Флуимуцил + преднизолон	656,4 ± 95,6*	2 985 ± 139,6*	3,43 ± 0,25*	4,3 ± 0,5
3 мес.	437 ± 7,1*	1 380,9 ± 66*	3,51 ± 0,15**	2,18 ± 0,11
6 мес.	430,7 ± 135	745,0 ± 148,25**	3,53 ± 0,38*	3,28 ± 0,36
12 мес.	402,6 ± 78,18**	676,05 ± 56,3**	3,09 ± 0,77**	2,3 ± 0,5*
До лечения (n = 59) Преднизолон	730,4 ± 45,6*	18 80 ± 39,6*	3,93 ± 0,25*	4,2 ± 0,5
3 мес.	541 ± 112,1	2 555,2 ± 233,3	3,6 ± 0,60	4,11 ± 0,79
6 мес.	426,5 ± 19,3*	1 622,2 ± 1 65,3*-**	3,74 ± 0,96**	6,79 ± 1,01*
12 мес.	380,7 ± 135,8	1 655 ± 119,6*-**	6,1 ± 1,20**	9,46 ± 0,46**

Примечание: * — $p < 0,05$, при сравнении с донорами; ** — $p < 0,05$, при сравнении с исходными.

Таблица 3
Коэффициенты ингибирующего влияния тромбоцитов (КИТ) на генерацию АФК лейкоцитами (ГАФКЛ) и плазмы у больных ИФА в группах лечения Флуимуцилом и плацебо до и через 12 мес. от начала наблюдения

Группы обследованных	Доноры (n = 16)	Исходные	Преднизолон (n = 59)	Флуимуцил + преднизолон (n = 68)
КИТ на ГАФКЛ	2,61 ± 0,15	0,9 ± 0,16, $p < 0,01^*$	0,72 ± 0,05, $p < 0,05^*$	1,32 ± 0,06, $p < 0,01^*$
КИТ на АПА	1,88 ± 0,14	0,83 ± 0,04, $p < 0,01^*$	0,63 ± 0,02, $p < 0,05^*$	1,57 ± 0,05, $p < 0,05^{**}$

Примечание: * — по сравнению с донорами; ** — по сравнению с исходными.

циенты ингибирующего влияния тромбоцитов на генерацию АФК и антиперекисную активность плазмы становились значимо выше ($p < 0,05$, по сравнению с преднизолоном и с исходными показателями) (табл. 3).

Таким образом, Флуимуцил оказывал положительный эффект на антиоксидантную активность тромбоцитов, и коэффициенты их ингибирующего влияния на генерацию АФК лейкоцитами и антиперекисную активность плазмы. Тенденция этих показателей к увеличению на фоне лечения Флуимуцилом была убедительной и близкой к достоверной.

Согласно полученным данным Флуимуцил, кроме антиоксидантного эффекта, также положительно влиял на КТВР-показатели активности альвеолита. У 5 (55 %) из 11 больных после курса лечения Флуимуцилом в дозе 1 800 мг в сутки по двухэтапной схеме (в течение 14 дней внутривенное введение, а затем в течение 3 мес. — пероральный прием в суточной дозе 1 800 мг) отмечено значимое (на 30 %) снижение площади «матового стекла» (рисунок), а у 6 пациентов — практически полное исчезновение данного симптома. У больных, получавших Флуимуцил, отмечен стойкий прирост ЖЕЛ и ФЖЕЛ на 10 % и 12 % соответственно к

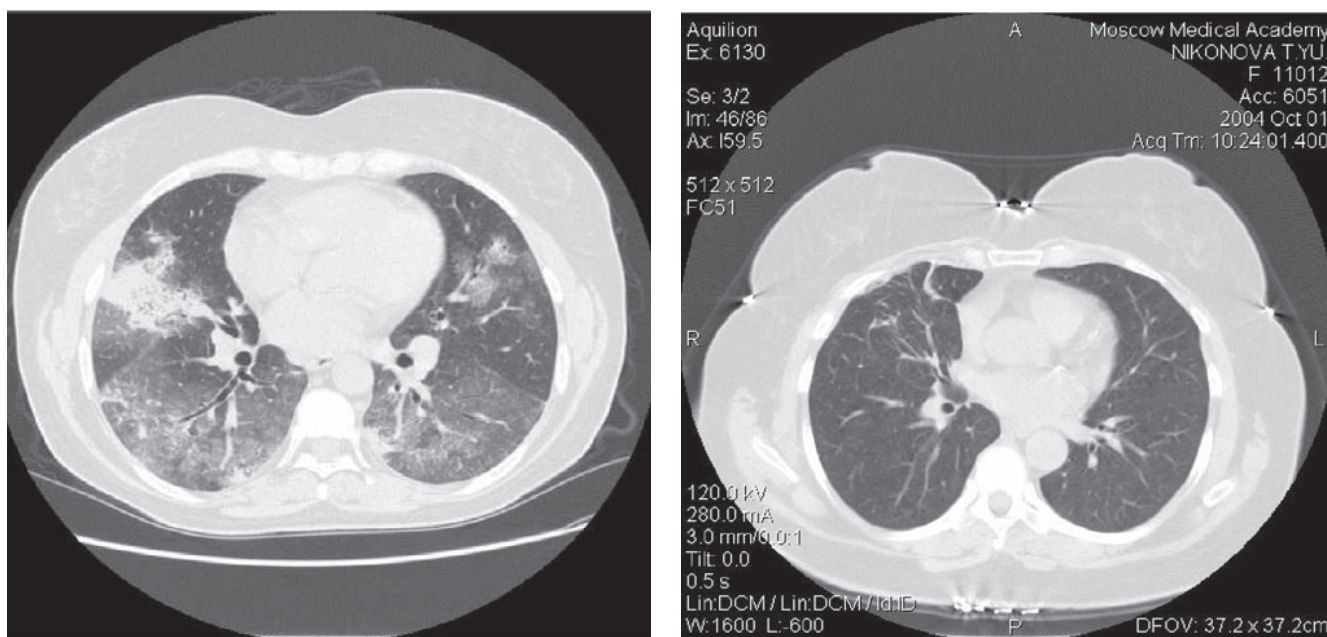


Рисунок. Уменьшение площади симптома «матового стекла» на КТ у больной после длительного курса лечения Флуимуцилом

концу наблюдения, показатели ФВД сохранялись стабильными и в течение последующего периода наблюдения. Показатель DLco также увеличивался к окончанию курса лечения ($66 \pm 14,05\%$), хотя статистически достоверных различий, по сравнению с исходными, получено не было ($51 \pm 8,6\%$, $p > 0,05$). Лечение Флуимуцилом хорошо переносилось больными, побочные эффекты в виде тошноты, более в эпигастрии наблюдались только у 7 (10,2%) пациентов, что было даже несколько ниже, чем в группе плацебо — у 7 (11,8%).

Обсуждение результатов

Внедрение в пульмонологическую практику методов морфологической диагностики позволило расшифровать некоторые клеточные молекулярные механизмы прогрессирования легочного фиброза [8, 19]. Признаваемая в настоящее время большинством специалистов концепция ИФА предусматривает первоочередное участие клеточных субпопуляций с профиброгенным фенотипом, постоянно секретирующим факторы роста при минимально выраженной воспалительной реакции [4, 20]. Однако изучение при различных формах интерстициальных болезней легких факторов повреждения — интерлейкина-1, фактора некроза опухолей- α , кислородных радикалов и других в ткани легочной жидкости БАЛ и в крови — также свидетельствует об усилении их синтеза, хотя и кратковременном, угасающем по мере прогрессирования склеротических изменений в легочной ткани [3, 20].

Так, усиление генерации АФК с одновременным истощением механизмов антиоксидантной защиты установлено при пневмокониозах [5, 15].

Свободнорадикальный механизм считается ведущим в развитии фибропролиферативных изменений в легких при экспериментальном легочном фиброзе, вызванном блеомицином, а также при поражении легких при побочных лекарственных реакциях (цитостатики, блокаторы кальциевых каналов) [21, 22]. Воспалительная реакция в легких при саркоидозе также сопровождается усилением генерации АФК, но в отличие от негранулематозных форм фиброзирующего альвеолита характеризуется меньшей интенсивностью процессов ПОЛ и относительно высокой антиоксидантной резистентностью [4].

Предполагают, что выделяемые клетками саркоидной гранулемы факторы роста ингибируют свободнорадикальную активность альвеолярных макрофагов, определяя тем самым свойственный для саркоидоза относительно благоприятный прогноз без тяжелого фиброза легочного интерстиция [3, 23].

Закономерности включения свободнорадикальных и липидных реакций в различные звенья межклеточных взаимодействий прослеживаются и у наших больных, о чем свидетельствует статистически значимое, по сравнению с контролем, повышение ПИХЛб и ПИХЛс, а также накопление в крови малонового диальдегида. В результате проводимой терапии иммуносупрессивными препаратами нами отмечено снижение генерации АФК. Однако при кажущейся эффективности противовоспалительной терапии кортикостероидами и цитостатиками прогноз больных оставался неблагоприятным, а показатели выживаемости определялись только выраженностью побочных эффектов и не зависели от программы иммуносупрессивной терапии. С учетом полученных нами данных о некоторых закономерностях про-

Только Флуимуцил® 600

N-ацетилцистеин

выдержал экзамен...



Рег. номер. П№012975/01-2001

Единственный муколитик с доказанными антиоксидантными свойствами

 **Zambon**

Представительство АО "Замбон Груп С.П.А." (Италия) в России:
119002 Москва, Глазовский пер., д. 7, офис 17
Тел.: (095) 933-38-32, Факс: (095) 933-38-31,
<http://www.zambon.ru>

цессов повреждения легких при ИФА, заключающихся, кроме уже известных изменений синтеза профиброгенных медиаторов, в интенсификации ПОЛ и снижении антиоксидантной активности тромбоцитов, мы попытались определить возможности применения препаратов, модулирующих состояние свободнорадикальных и липидных нарушений при этом заболевании. Среди различных препаратов с антиоксидантными эффектами особое внимание привлекает N-ацетилцистеин (Флуимуцил), по химической структуре относящийся к группе тиолов и являющийся производным L-цистеина. Флуимуцил первоначально (с середины 60-х гг. XX в.) использовался как муколитик, и только через четверть века стали появляться сообщения о другом важном эффекте препарата — направленном на нейтрализацию радикалов кислорода [20]. В дальнейшем стало очевидно, что N-ацетилцистеин также обладает целым рядом других непрямых свойств антиоксиданта. Так, согласно рекомендациям по лечению ХОБЛ (*GOLD*, 2002—2004 гг.) Флуимуцил рекомендуется для постоянного применения не только как эффективный муколитик, но и как антиоксидант. Причиной тому послужили несколько исследований, посвященных применению муколитических средств при ХОБЛ [24].

Применение N-ацетилцистеина сопровождалось снижением частоты обострений ХОБЛ, снижением остаточного объема в легких, приростом ОФВ₁. Благоприятное влияние терапии N-ацетилцистеином на маркеры оксидативного стресса убедительно показано в нескольких плацебо-контролируемых исследованиях по изучению маркеров оксидативного стресса у больных ХОБЛ. Так, прием 1 200 мг Флуимуцила позволил в 2 раза снизить концентрацию перекиси водорода в выдыхаемом воздухе уже через 30 дней от начала терапии [25]. В результате применения 600 мг Флуимуцила у здоровых курильщиков содержание АФК в конденсате выдыхаемого воздуха снизилось в течение 10 дней [5].

Влияние препарата на различные механизмы прогрессирования ХОБЛ продемонстрировано в завершившемся исследовании *BRONCUS (The Bronchitis Randomized On NAC Cost Utility Study)*, включавшем 523 больных со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ [24]. Кроме благоприятной тенденции к приросту показателей бронхиальной проходимости и снижению функциональной остаточной емкости, применение Флуимуцила сопровождалось повышением качества жизни, снижением числа обострений заболевания, в основном у больных, не принимавших ингаляционные стероиды. Аналогичные выводы, подтверждающие необходимость включения Флуимуцила в программу терапии ХОБЛ, нашли свое подтверждение и в других многочисленных клинических исследованиях.

Хотя отношение к антиоксидантам всегда было неоднозначным из-за неспецифичности их влияния, завершившееся в 2004 г. двойное плацебо-контролируемое исследование по изучению клинического влияния Флуимуцила при ИФА — *IFIGENIA* — показало обнадеживающие результаты воздействия препарата на клиническое течение заболевания [16, 18]. Все больные, включенные в исследование, принимали преднизолон и были рандомизированы на 2 группы. В одну вошли пациенты, которым назначали Флуимуцил в течение 3 мес. в дозе 1 800 мг в сутки, большие группы плацебо принимали преднизолон и азатиоприн. В течение 3 мес. у больных, принимавших Флуимуцил, улучшались интегральные показатели легочной функции (ЖЕЛ, DLco, SaO₂), повышалась толерантность к физической нагрузке и качество жизни. Применение Флуимуцила, кроме того, снижало тяжесть побочных эффектов кортикостероидной терапии, что также положительно сказывалось на качестве жизни больных.

Предполагают, что при ИФА происходит снижение антиоксидантных свойств за счет повышения содержания глутатиона в эндотелии легочных сосудов и жидкости, покрывающей эпителий дыхательных путей [5, 15, 19, 23, 26]. Низкий уровень естественных антиоксидантов, а также прямое действие АФК стимулируют пролиферацию фибробластов [8, 9, 14]. Сохранение профиброгенного фенотипа, заключающегося в длительном персистировании активированных фибробластов и миофибробластов, происходит в условиях гипоксии, когда снижается синтез факторов, стимулирующих апоптоз, и повышается продукция трансформирующего фактора роста-β [15]. Флуимуцил через влияние на состояние антиоксидантной системы препятствует пролиферации фибробластов.

Среди непрямых антиоксидантных свойств Флуимуцила, показанных в нашем исследовании, необходимо отметить повышение ингибирующего влияния тромбоцитов на генерацию АФК [19, 27]. Повышение коэффициентов ингибирующего влияния тромбоцитов на генерацию АФК наших больных происходило параллельно со снижением КТ-критериев активности воспаления («матовое стекло»); у больных с близкими к норме показателями антиоксидантных свойств тромбоцитов признаки легочного фиброза (участки «сотового легкого») были выражены в меньшей степени.

Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают эффективность Флуимуцила как антиоксиданта, напрямую и опосредованно влияющего на интенсивность свободнорадикальных и липидных процессов в легочном интерстиции при ИФА. Длительное применение высоких доз Флуимуцила в сочетании с иммуносуппрессивной терапией при ИФА безопасно и патогенетически обоснованно, т. к. препятствует прогрессированию заболевания.

Литература

1. American Thoracic Society / European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias, 2001. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 277—304.
2. Hubbard R., Johnston I., Coultas D.B., Britton J. Mortality rates from cryptogenic fibrosing alveolitis in seven countries. *Thorax* 1996; 51: 711—716.
3. Коган А.Х., Попова Е.Н., Болевич С. и др. Генерация активных форм кислорода лейкоцитами крови и альвеолярными макрофагами, содержание продукта перекисного окисления липидов малонового диальдегида и антиперекисная защита при саркоидозе и идиопатическом фиброзирующем альвеолите. *Пульмонология* 1996; 1: 50—57.
4. Попова Е.Н., Архинова Д.В., Коган Е.А. и др. Роль эндотелиальной дисфункции и неоангиогенеза в развитии пневмосклероза и легочной гипертензии при обычной интерстициальной пневмонии. *Пульмонология* 2004; 3: 16—22.
5. Чучалин А.Г., Соодаева С.К., Авдеев С.Н. Флуимуцил: механизмы действия и значение в терапии органов дыхания. М.: Zambon Group; 2004.
6. Colby T.V. Pathological approach to idiopathic interstitial pneumonias: useful points for clinicians. *Breath* 2004; 1 (1): 43—49.
7. Liebow A.A., Carrington C.B. The interstitial pneumonias. In: *Frontiers of pulmonary radiology*. 1-st ed. New York: Grune & Stratton; 1969. 102—141.
8. Lynch J.P. et al. Usual interstitial pneumonia. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 22 (4): 461—467.
9. Rosai J. Rosai and Ackerman's surgical pathology. 9-th ed. New York; 2004; 1: 359—459.
10. Zander D.S. Idiopathic interstitial pneumonias and the concept of the trump card. *Chest* 2004; 125 (2): 359—360.
11. International consensus statement prepared by an Assembly on Clinical Problems. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 646—664.
12. Selman M., Lin H.M., Montano M. et al. Surfactant protein A and B genetic variants predispose to Idiopathic pulmonary fibrosis. *Hum. Genet.* 2003; 113: 542—550.
13. Bergeron A., Soler P., Kambouchner M. et al. Cytokine profiles in idiopathic pulmonary fibrosis suggest an important role for TGF-beta and IL-10. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (1): 69—76.
14. Kamp D.W. Idiopathic pulmonary fibrosis: the inflammation hypothesis revisited. *Chest* 2003; 124 (4): 1187—1190.
15. Thannickal V.J., Toews G.B., White E.S. et al. Mechanisms of pulmonary fibrosis. *Annu. Rev. Med.* 2004; 55: 395—417.
16. Behr J. Diagnostik der idiopathischen Lungenfibrose. *Pneumologie* 2001; 55: 144—148.
17. Richeldi L., Davies H.R., Ferrara G., Franco F. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane library*. *Cochrane Rev.* 2003; viss.4.
18. Behr J., Maier K., Degenkolb B. et al. Antioxidative and clinical effects of high-dose N-acetylcysteine in fibrosing alveolitis. Adjunctive therapy to maintenance immunosuppression. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 1897—1901.
19. Pietra G.G., Capron F., Sterwart S. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 19 (3): 25—32.
20. Rahman I., van Schadewijk A.A., Crowther A.J. et al. 4-Hydroxy-2-nonenal, a specific lipid peroxidation product, is elevated in lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 490—495.
21. Arnon R., Raz I., Chajek-Shaul T. et al. Amiodarone pulmonary toxicity presenting as a solitary lung mass. *Chest* 1998; 93: 425—428.
22. Stahlmann R., Lode H. Safety overview: Toxicity, adverse effects and drug interactions. In: Andriole V.T., ed. *The quinolones*. San Diego: Academic Press; 1998. 403—414.
23. Ziegenhagen M.W., Muller-Quernheim J. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): diagnosis, differential diagnosis and current therapeutic options. *Dtsch. Med. Wschr.* 2004; 129 (10): 494—498.
24. Global initiative for chronic obstructive lung disease. NHLBI / WHO workshop report. — 2004.
25. De Benedetto F., Aceto A., Formisano S. et al. Long-term treatment with N-acetylcistein (NAC) decreases hydrogen peroxide level in exhaled air of patients with moderate COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: A725.
26. Tajima S., Oshikawa K., Tominaga S., Sugiyama Y. The increase in serum-soluble ST2 protein upon acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2003; 124: 1206—1214.
27. Strieter R.M. To clot or not to clot, that is the question in pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (12): 1589—1590.

Поступила 27.01.2005
 © Коллектив авторов, 2005
 УДК 616.235-002.17-085.27