

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.233-002.2-085.27

*С.П.Аммосова, А.Г.Чучалин, А.Л.Черняев, И.Д.Копылев, О.М.Гробова,  
Е.Н.Калманова, Е.В.Дмитров, Б.Х.Ягмуров, А.В.Кирюхин, Н.С.Антонов*

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНОМ В ЛЕЧЕНИИ ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧАЭС, БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва;  
ЦКБ Медицинского Центра Управления делами Президента РФ

EFFECTIVITY OF N-ACETYLCYSTEINE THERAPY OF CHERNOBYL NUCLEAR STATION RESCUERS AFFECTED  
WITH CHRONIC BRONCHITIS

*S.P.Ammosova, A.G.Chuchalin, A.L.Cherniayev, I.D.Kopylev, O.M.Grobova, E.N.Kalmanova, E.V.Dmitrov,  
B.H.Yagmurov, A.V.Kirukhin, N.S.Antonov*

### Summary

Demonstration of clinical effectivity of six months' N-acetylcysteine treatment of Chernobyl nuclear station rescuers affected with chronic bronchitis in various forms.

### Резюме

В статье показана клиническая эффективность 6-месячной терапии N-ацетилцистеином ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС с различными формами хронического бронхита.

Через 4—5 лет после аварии на ЧАЭС у ликвидаторов, подвергшихся ингаляционному воздействию “чернобыльской пыли”, отмечено формирование различных бронхолегочных заболеваний: хронического бронхита, бронхиальной астмы, поражение интерстициальной ткани, склонность к инфекционным осложнениям, что свидетельствует о нарушении иммунной защиты.

Особенностью терапии больных данной категории является применение методов, улучшающих элиминацию из дыхательных путей компонентов “чернобыльской пыли”: бронхоальвеолярных лаважей (БАЛ), муколитических и отхаркивающих средств, бронхолитических препаратов [3,4,9,12].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности лечения N-ацетилцистеином ликвидаторов аварии на ЧАЭС, страдающих различными формами хронического бронхита.

N-ацетилцистеин является N-производным природной аминокислоты цистеина, обладает выраженным муколитическим действием, снижает вязкость, адгезию мокроты, увеличивает мукоцилиарный клиренс, предотвращает инфицирование слизистой оболочки бронхов [5,13,17,20]. Препарат стимулирует синтез сурфактанта [16], участвует в регуляции окислительно-

восстановительных реакций, является предшественником глутатиона [1,2,6,15,19]. Имеются данные, что N-ацетилцистеин оказывает неспецифическое иммунокорректирующее влияние на гуморальный иммунитет (нормализует уровни подклассов IgG) [18] и, наконец, используется в качестве антидота при отравлении хлорсодержащими ядами, тяжелыми металлами, лекарственными препаратами [7,14].

Обследовано 25 ликвидаторов аварии на ЧАЭС из г.Владимира и Владимирской области. Больные разделены на две группы: основную (15 человек, которые получали перорально N-ацетилцистеин ежедневно в течение года) и контрольную (10 человек). Клиническая характеристика пациентов представлена в табл.1. Как видно из приведенных данных группы больных были идентичны.

Клиническая картина заболевания у пациентов обеих групп оценивалась в балльной системе. Шкала оценки различных симптомов приведена в табл.2 [10]. В таблице не показаны данные физикального и рентгенологического обследования больных, поскольку они оказались малоинформативными при оценке степени обострения заболевания.

Программа обследования включала рентгенографию органов грудной клетки по общепринятой методике,

Клиническая характеристика обследуемых больных

Показатели	Основная группа (n = 15)	Контрольная группа (n = 10)	p
Средний возраст, лет	40,4±2,6	41,4±2,3	>0,05
Курильщики	13	8	
Стаж курения, лет	20,1±5,1	19,5±4,9	>0,05
Средняя продолжительность бронхита, лет	6,2±0,3	5,8±0,4	>0,05
Частота обострений за год	5,8±0,3	5,7±0,4	>0,05
Средняя продолжительность обострения, дней	18,1±1,2	16,1±2,2	>0,05
Больные хроническим бронхитом (чел.):			
необструктивным	1	3	
обструктивным	—	1	
гнойным	8	2	
гнойно-обструктивным	6	4	

спирометрию с использованием спирометра *Flowserreen* фирмы "Jaeger" (Германия), исследование диффузионной способности легких в бодикамере (модель 2800 *Transmural Body Box, Sormedics Corp.*) [11], бронхоскопию фибробронхоскопами BF2T10, BF-P20D фирмы "Olympus" (Япония) с оценкой степени воспаления слизистой оболочки бронхиального дерева по Г.И.Лукомскому [8] и проведением БАЛ с цитологическим исследованием, с определением уровня перекисного окисления липидов по образованию малонового диальдегида (МДА) и концентрации  $Ca^{2+}$  в альвеолярных макрофагах, бактериоскопию и посев мокроты.

Пациентам проводилось комплексное лечение бронхолитическими препаратами: пролонгированными ксантинами (теофиллин 200—400 мг/сут), ингаляционными холинолитиками (ипратропиума бромидом 120—160 мкг/сут); антибиотиками (рокситромицин 1,5 г на курс), поливитаминами, лечебными бронхоальвеолярными лаважами с использованием 2000 мл физиологического раствора до 4 раз в год. Помимо этого больные основной группы получали N-ацетилцистеин по 600 мг в сутки ежедневно в течение 6 месяцев с переводом на поддерживающую дозу 200 мг/сут в последующие 6 месяцев. При обострении заболевания доза препарата вновь увеличивалась до 600 мг/сут.

Динамика лечения оценивалась по частоте обострений, по состоянию больных через каждые 3 месяца в стационаре, по данным функции внешнего дыхания, фибробронхоскопии, бактериологии мокроты, цитологии БАЛ, по показателям свободнорадикальных процессов БАЛ.

В табл.3 приведена динамика клинических симптомов заболевания у обследованных больных. В группе получавших N-ацетилцистеин отмечено достоверное уменьшение интенсивности кашля, одышки, отделения мокроты. Аналогичная динамика наблюдалась и в контрольной группе, однако была менее выраженной. Также в обеих группах больных уменьшились частота

Карта учета симптомов в системе баллов

Основные симптомы	Количество баллов	Основные симптомы	Количество баллов
<b>1. Кашель:</b>		<b>4. Одышка:</b>	
утром	1	при быстрой ходьбе 500 м	1
утром и днем	2	при ходьбе в нормальном темпе 500 м	2
круглосуточно	3	при бытовой физической нагрузке	3
<b>2. Мокрота:</b>		в покое	4
Время		<b>5. Частота обострений:</b>	
утром	1	1—2 раза в год	1
утром и днем	2	3—4 раза в год	2
круглосуточно	3	5—6 раз в год	3
Характер:		7—8 раз в год	4
слизистый	1	<b>6. Сумма баллов:</b>	
гнойный	2		
Количество:			
< 50 мл	1		
> 50 мл	2		
<b>3. Трудности откашливания:</b>			
нет	0		
небольшие	1		
умеренные	2		
большие	3		

и средняя продолжительность обострений за период наблюдения (табл.4). Причем в группе лечившихся N-ацетилцистеином частота обострений сократилась почти в 10 раз, а в контрольной — только в 2 раза. Длительность обострения достоверно уменьшилась в 2 раза в основной группе, тогда как у больных, не получавших препарат, изменилась незначительно.

40% ликвидаторов основной группы и 50% пациентов контрольной группы исходно имели обструктивные нарушения функции внешнего дыхания I—II сте-

Таблица 3

Динамика клинических симптомов хронического бронхита у пациентов в процессе лечения (в баллах)

Клинические симптомы	Основная группа (n=15)		Контрольная группа (n=10)	
	исходно	через 6 мес.	исходно	через 6 мес.
Кашель	2,1±0,2	0,8±0,3	2,1±0,2	1,4±0,5
Мокрота	5,1±0,2	2,9±0,2	4,4±0,5	3,6±0,5
Трудности откашливания	3±0	0,1±0,1	3±0	2±0,4
Одышка	2,9±0,2	1,3±0,4	2,8±0,3	1,9±0,2
Частота обострений	3,1±0,2	0,5±0,5	3,1±0,2	1,1±0,4
Сумма баллов	16,2±0,8	5,6±1,5*	15,4±1,2	10±2*

Примечание. \* —  $p < 0,05$ .

## Частота и продолжительность обострений хронического бронхита в процессе лечения N-ацетилцистеином

Показатели	Основная группа (n=15)		Контрольная группа (n=10)	
	за 6 мес. до лечения	за 6 мес. лечения	за 6 мес. до лечения	за 6 мес. лечения
Частота обострений	3,8±0,3	0,3±0,2*	3,7±0,4	1,9±0,7*
	p<0,05		p<0,05	
Продолжительность обострений (в днях)	18,1±1,2	9,6±1,3*	16,1±2,2	13,0±1,9*
	p<0,05		p>0,05	

Примечание. \* — p < 0,05.

пени. В процессе лечения у пациентов, получавших N-ацетилцистеин, обнаружено улучшение вентиляционных показателей: возрастание FEV<sub>1</sub> на 6,8%, PEФ на 11,5 %, MEF<sub>25/75</sub> на 16,9%. В контрольной группе положительных изменений не отмечалось. У пациентов с необструктивными нарушениями в обеих группах улучшения не получено.

При фибробронхоскопии у 100% ликвидаторов обеих групп выявлены признаки воспаления в бронхиальном дереве: гиперемия, отек слизистой, наличие слизистогнойного секрета в просвете бронхов. У 16% пациентов обнаружена субатрофия слизистой оболочки крупных бронхов и кровоточивость ее при контакте с инструментом. У половины ликвидаторов обнаружена трахеобронхиальная дискинезия (ТБД). Эндобронхит II степени зарегистрирован у 80% ликвидаторов основной группы и у 40% — контрольной группы. Через 6 месяцев лечения эндобронхит II степени диагностирован только у 2 пациентов, получавших N-ацетилцистеин, тогда как в контрольной группе существенной динамики не отмечено.

Индекс интенсивности воспаления (ИИВ) исходно составил соответственно 1,7±0,4 балла и 1,6±0,5 балла, а через 6 месяцев лечения 1,1±0,2 и 1,4±0,4 балла.

При бактериологическом исследовании мокроты у пациентов обеих групп преимущественно высевался зеленящий стрептококк в виде монокультуры (табл.5).

В обеих группах по 2 пациента имели микст-инфекцию: сочетание зеленящего стрептококка с гемофильной палочкой и зеленящего стрептококка с энтеробактером агломеранс и серрацией ликвифациенс. На фоне лечения (табл.6) в группе получавших N-ацетилцистеин у 11 из 15 больных произошла стойкая элиминация возбудителя, которая сохранялась в течение 6 месяцев, тогда как в контрольной группе этот результат отмечен только у 2 пациентов. Персистенция возбудителя у больных основной группы практически не наблюдалась, в то же время в группе не получавших препарат она отмечена у половины пациентов. Только у 2 из 15 человек, получавших N-ацетилцистеин, отмечена реинфекция, тогда как в контрольной группе у 5 больных выявлена ре- или суперинфекция.

## Микробная флора мокроты больных до лечения

Микроорганизмы в титрах	Основная группа (n=15)	Контрольная группа (n=10)
<i>Streptococcus viridans</i>	10	7
≥ 10 <sup>6</sup>	7	3
< 10 <sup>6</sup>	3	4
<i>Serratia licvefaciens</i>	1	1
≥ 10 <sup>6</sup>	—	1
< 10 <sup>6</sup>	1	—
<i>Borrelia pseudomonas</i> < 10 <sup>6</sup>	2	—
<i>Streptococcus viridans</i>		
<i>Enterobacter agglomerans</i>	1	1
<i>Serratia licvefaciens</i> ≥ 10 <sup>6</sup>		
<i>Streptococcus viridans</i>		
<i>Haemophilus influenzae</i> ≥ 10 <sup>6</sup>	1	1

При цитологическом исследовании бронхоальвеолярного лаважа (табл.7) у пациентов основной группы на фоне 6-месячного приема N-ацетилцистеина зарегистрировано достоверное снижение доли альвеолярных макрофагов (АМ) с инородными включениями на 9,5%, малых АМ (моноцитоподобных форм) на 3,7% и крупных АМ (с признаками дистрофии) на 4,8%. В контрольной группе достоверных изменений гистограммы АМ не отмечено.

При исследовании свободнорадикальных процессов БАЛ у пациентов обеих групп на фоне лечения зарегистрировано достоверное уменьшение уровня пероксидации липидов (МДА) и концентрации Са<sup>2+</sup> в альвеолярных макрофагах, более выраженное в основной группе.

Препарат хорошо переносился больными. Только у 1 из 15 человек, получавших N-ацетилцистеин, отмечен побочный эффект (диспепсия), однако без ухудшения

Таблица 6

## Результаты микробиологического исследования мокроты больных в процессе лечения

Микробиологические результаты лечения	Через 3 месяца (15/10)	Через 6 месяцев (15/10)
Элиминация	11/3	11/2
Персистенция		
p ≥ 10 <sup>6</sup>	2/4	0/4
p < 10 <sup>6</sup>	2/1	2/1
Реинфекция	0/0	2/3
Суперинфекция	0/2	0/0

Примечание. В числителе — количество больных, получавших N-ацетилцистеин, в знаменателе — число больных контрольной группы.

## Цитологическая характеристика БАЛ пациентов через 6 месяцев лечения

Показатели	Основная группа		Контрольная группа	
	исходно	через 6 мес.	исходно	через 6 мес.
Цитоз ( $n \times 10^6$ /мл)	0,1±0	0,1±0	0,2±0,1	0,1±0
АМ с включениями, %	12,1±4,7 $p < 0,05$	2,6±0,9*	16,5±6,7 $p > 0,05$	8,5±2*
АМ большие, %	14,9±1,1 $p < 0,05$	10,1±1,1*	9,5±3,2 $p > 0,05$	18,5±2,8*
АМ средние, %	72,7±3,7 $p > 0,05$	79,3±2,5*	77,9±4,1 $p > 0,05$	61,0±5,4*
АМ малые, %	12,5±1,3 $p < 0,05$	8,8±1,1	11,4±2,3 $p > 0,05$	10,5±1,7

Примечание. \* —  $p < 0,05$ .

состояния слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, по данным контрольной ЭГДС.

Таким образом, через 6 месяцев лечения пероральным N-ацетилцистеином отмечается хорошая клиническая эффективность препарата, об этом свидетельствуют достоверное уменьшение частоты обострений хронического бронхита, их продолжительности, выраженности клинических симптомов, данные бронхоскопического, цитологического, бактериологического исследований и показатели свободнорадикальных процессов БАЛ. При этом действие препарата оказывало положительное влияние на элиминацию из бронхиального дерева альвеолярных макрофагов, содержащих компоненты "чернобыльской пыли", и на пролиферативную активность альвеолярных макрофагов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бизюкин А.В., Ягмуров Б.Х., Тимофеев А.А. и др. Свободнорадикальный статус бронхоальвеолярного лаважа у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС при повторном обследовании. // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 5-й: Сборник резюме.— М., 1995.— № 1652.
2. Гольденберг Ю.М., Кокосов А.И., Мищенко В.П., Редчиц И.В. Свободнорадикальное окисление в генезе болезней органов дыхания // Пульмонология.— 1991.— № 4.— С.50—55.
3. Грובה О.М., Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Тупикин В.Г. Цитологическая, ультраструктурная характеристика и рентгеноспектральный микроанализ бронхоальвеолярных смывов ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленные сроки (первое сообщение) // Там же.— 1993.— № 4.— С.51—55.

4. Грובה О.М., Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Тупикин В.Г. Цитологическая характеристика БАЛ ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 4-й: Тезисы.— М., 1994.— № 1244.
5. Комаров Ф.И., Даниляк И.Е., Гуляева Ф.Е. и др. Отхаркивающие и разжижающие препараты в терапии бронхиальной астмы и неспецифических заболеваний легких в их профилактике // Клин. мед.— 1980.— № 5.— С.19—23.
6. Кубышкин Н.В., Богадельников И.В., Русаков С.В. Возможности использования антиоксидантов в терапии заболеваний легких // Пульмонология.— 1993.— № 1.— С.83—88.
7. Курашов О.В., Троцевич В.А. Применение ацетилцистеина в комплексном лечении больных с острым отравлением 1,2 дихлорэтаном // Врач. дело.— 1992.— № 10.— С.109—111.
8. Лукомский Г.И., Шулюто М.Л., Виннер М.Г. и др. // Бронхопульмонология.— М.: Медицина, 1982 — С.72—145.
9. Марачева А.В., Татарский А.Р. Патология органов дыхания у лиц, участвовавших в ликвидации аварии на ЧАЭС // Тер. арх.— 1996.— № 3.— С.82—112.
10. Марачева А.В. Особенности диагностики и лечения заболеваний органов дыхания у ликвидаторов аварии на ЧАЭС: Дис.... канд. мед. наук.— М., 1997.— С.1—50.
11. Пашкова Т.Л., Айсанов З.Р., Калманова Е.Н., Марачева А.В. Респираторные и гемодинамические нарушения у лиц, участвовавших в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Тер. арх.— 1996.— № 3.— С.14—17.
12. Татарский А.Р., Марачева А.В. Результаты комплексного лечения ликвидаторов аварии на ЧАЭС, страдающих заболеваниями органов дыхания // Там же.— С.30—34.
13. Boman G., Bacher U., Larson S. et al. Oral Acetylcysteine Reduces Exacerbation Rate in Chronic bronchitis. Report of Trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Diseases // Eur. J. Respir. Dis.— 1983.— Vol.64.— P.405—415.
14. De-Groote J., Van - Steenberghe W. Paracetamol intoxication and N-acetylcystein treatment // Acta Gastroenterol. Belg.— 1995.— Vol.58.— P.326—334.
15. Moldeus P., Cotgreavt I.F., Berggren M. Lung Protection by a Thiol-containing Antioxidant / N-acetylcysteine // Respiration.— 1986.— Vol.50.— P.31—43.
16. Mareto G.C., Balestra L., Enriguet F. Alveota surfactant in lungs of operated patients after acetylcysteine treatment // Eur. J. Respir. Dis.— 1980.— Vol.61.— P.160—161.
17. Konrad F., Schoenberg M.H., Wiedmann H. et al. The application of n-acetylcysteine as an antioxidant and mucolytic in mechanical ventilation in intensive care patients. A prospective, randomized placebo—controlled, double-blind study // Anaesthetist.— 1995.— Vol.44.— P.651—658.
18. Riise I., Larsson S., Larsson P., Jeansson S. The intrabronchial microbial flora in chronic bronchitis patients a target for N-acetylcysteine Therapy // Eur. Respir. J.— 1994.— Vol.7.— P.94—101.
19. Tanstwell A.K., Tzaki M.G., Byrne P.J. Hormonal and local factors influence on antioxidant enzyme activity of rat fetal lung cells in vitro // Exp. Lung. Res.— 1986.— Vol.11.— P.49—59.
20. Van Herwaarden C., Bast A., Dekhuijzen P. The role of N-acetylcysteine in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. // Neth. J. Med.— 1995.— Vol.47, № 2.— P.45—48.

Поступила 12.09.97.