

**Н. Е. Моногарова**  
**ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ АЦЕТИЛЦИСТЕИНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ**  
**ИДИОПАТИЧЕСКИХ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ**

*Донецкий государственный медицинский университет*

Идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП) являются весьма трудной проблемой современной пульмонологии. Это обусловлено увеличением заболеваемости ИИП, прогрессирующим характером течения с развитием тяжелой легочной недостаточности и высоким уровнем летальности [7, 9, 10, 13, 20].

В 2001 году было принято международное соглашение ATS и ERS [12], в котором приведена клинико-морфологическая характеристика 7 типов ИИП:

- 1) идиопатический фиброзирующий альвеолит (идиопатический легочный фиброз);
- 2) неспецифическая интерстициальная пневмония;
- 3) криптогенная организующая пневмония;
- 4) острая интерстициальная пневмония;
- 5) респираторный бронхолит, ассоциированный с интерстициальным заболеванием легких;
- 6) десквамативная интерстициальная пневмония;
- 7) лимфоидная интерстициальная пневмония.

В литературе отсутствуют данные о распространенности ИИП. Исключение составляет ИФА, распространенность которого, по сведениям ATS [23], достигает 20,2 случая на 100 тыс. среди мужчин и 13,2 — среди женщин. Заболеваемость ИФА достигает 11,3 случая в год на 100 тыс. у мужчин и 7,1 — у женщин [17], увеличиваясь с возрастом. Примерно 2/3 пациентов с ИФА старше 60 лет.

Смертность от ИФА больше в старшей возрастной группе и составляет в среднем 3,0 на 100 тыс. населения, медиана выживаемости колеблется от 2,3 до 5 лет [10]. Необходимо отметить, что ИФА является наиболее частой формой ИИП — на его долю приходится до 80–90 % всех случаев идиопатических пневмоний.

Традиционно используемые в лечении ИИП глюкокортикостероиды (ГКС), как показано в большинстве клинических исследований, мало влияют на прогноз, несмотря на регистрируемый у части больных природ функциональных показателей [4, 5, 6, 15]. Клинико-рентгенологическое улучшение в результате длительного назначения преднизолона у 15–30 % больных ИИП, которое было продемонстрировано в 1990-х годах в ходе нескольких исследований, на самом деле следует объяснять отсутствием единообразия в выделении вариантов заболевания. По мере внедрения указанной выше классификации, учитывающей в комплексе клинические, рентгенологические и морфологические параметры активности ИИП, становится очевидным, что ГКС практически не влияют на выживаемость при идиопатическом фиброзирующем альвеолите (ИФА) [11, 24]. С другой стороны, при некоторых других вариантах ИИП лечение ГКС позволяет, хотя и не в полной мере, купировать дыхательную недостаточность. Так, при десквамативной интерстициальной пневмонии стабилизация интерстициальных изменений в легких с практически полным восстановлением параметров функции внешнего дыхания

(ФВД) может быть достигнута посредством умеренной терапии [12]. При неспецифической интерстициальной пневмонии лечение также достаточно успешно, хотя и сохраняется умеренно выраженный интерстициальный фиброз в легких с соответствующими функциональными сдвигами [18].

Следует учитывать, что многолетняя терапия ГКС нередко становится причиной нежелательных эффектов, значительно усугубляющих тяжесть основного заболевания. Среди них увеличение веса, задержка жидкости, депрессия, снижение толерантности к глюкозе, язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, оппортунистические инфекции [9, 10, 27]. Как свидетельствуют результаты скринингового исследования плотности костной ткани с применением денситометрии, различные стадии остеопороза регистрируются у подавляющего большинства больных, получающих терапию ГКС [6, 10]. При ИИП риск нежелательных эффектов напрямую зависит от доз ГКС.

Таким образом, наблюдаемая при некоторых вариантах ИИП резистентность к ГКС и цитостатикам послужила стимулом для разработки стратегии терапии этих заболеваний с применением препаратов, влияющих на молекулярные механизмы повреждения и фиброза легочной ткани.

Свободнорадикальные нарушения считаются одним из ключевых механизмов повреждения легких. Хорошо известно участие в патогенезе интерстициальных болезней легких избыточного образования свободных радикалов, нарушений процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты [1, 3, 16]. Как показано большинством исследователей, при ИИП генерация активных форм кислорода (АФК) коррелирует с тяжестью течения заболевания, снижением антиоксидантной активности плазмы и содержания естественных антиоксидантов. Последнее связывают с непосредственно обусловленным снижением уровня эндогенного глутатиона, что не только усиливает генерацию АФК, но и через систему тканевых металлопротеиназ стимулирует пролиферацию фибробластов [4, 19].

Свободные радикалы влияют также и на систему эндотелий-зависимых и тромбофилических факторов. В эксперименте продемонстрировано, что у мышей с индуцированным блеомицином легочным фиброзом содержание в бронхоальвеолярной жидкости продуктов ПОЛ коррелирует с ее фибринолитическими свойствами. Свободные радикалы включаются в прокоагулянтный каскад и посредством подавления системы фибринолиза, сопровождающегося усилением образования тканевого фактора роста в мононуклеарных и гладкомышечных клетках, приводят к внутрисосудистому отложению фибрина [2, 4, 21].

Фибрин, находящийся в альвеолярном и интерстициальном пространстве, продукты его деградации и местно образующийся тромбин способны потенцировать острое воспаление, усиливая адгезию воспалительных и имму-

нокомпетентных клеток и нарушая функцию сурфактанта. В условиях гипоксии при ИИП формируется порочный круг с участием свободных радикалов, продуктов ПОЛ, с истощением содержания в крови оксида азота. Эти процессы завершаются формированием в ткани легких кистозно-фиброзных структур, приобретающих на поздних стадиях морфо-функциональные признаки "сотового легкого" [4, 22, 25, 26]. Представляется очевидным, что лечение препаратами, влияющими на реакции оксидативного стресса, создает дополнительные возможности для предотвращения распространенной фиброзной трансформации легких [4, 25].

N-ацетилцистеин (N-АЦ) известен в клинической практике уже более 30 лет, и первоначально он применялся в качестве муколитического средства для лечения заболеваний органов дыхания.

В 1990-е годы были выявлены антиоксидантные свойства N-АЦ, что значительно расширило спектр показаний к его использованию. Антиоксидантная активность N-АЦ связана с тем, что препарат является производным аминокислоты цистеина, и его тиольные группы напрямую взаимодействуют с электрофильными группами свободных радикалов [3, 8, 19]. Кроме того, являясь предшественником глутатиона, N-АЦ обладает и непрямыми антиоксидантными свойствами, усиливая активность глутатион-S-трансферазы и ряда других ферментов, участвующих в поддержании баланса в системе оксиданты-антиоксиданты [4, 14].

В 2005 году были обобщены результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования IFIGENIA (Idiopathic pulmonary Fibrosis International Group Exploring N-Acetylcysteine I Annual), убедительно продемонстрировавшего преимущества присоединения N-АЦ к стандартной терапии ГКС у больных ИИП [4, 8]. В этом исследовании, лидирующем в последние годы по количеству включенных больных с подтвержденным диагнозом ИИП ( $n = 182$ ), больным в дополнение к ГКС и азатиоприну назначали N-АЦ ( $n = 92$ ) или плацебо ( $n = 90$ ). У 155 из этих пациентов (80 из группы N-АЦ и 75 — плацебо) морфологически был верифицирован ИФА. Через 12 мес лечения стало очевидным, что N-АЦ замедляет снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и диффузионной способности легких: эти показатели были выше, чем в группе плацебо на 9 % ( $p = 0,02$ ) и 24 % ( $p = 0,003$ ). Хотя достоверных различий по прогнозу получено не было, но в группе N-АЦ смертность составила 9 % против 11 % в группе плацебо. Кроме того, в группе N-АЦ в несколько большей степени повышалась толерантность к физической нагрузке, хотя достоверных различий по сравнению с группой плацебо также не получено. Нежелательные эффекты лечения были главным образом связаны с приемом ГКС и азатиоприна. Однако в группе больных, получавших высокие дозы N-АЦ, значительно реже обнаруживались изменения в формуле периферической крови, обусловленные миелотоксическими влияниями иммуносупрессивных препаратов. Таким образом, N-АЦ в суточной дозе 1800 мг позволяет более успешно, чем только иммуносупрессивная терапия, стабилизировать клинико-функциональные показатели у больных ИИП и смягчить нежелательные эффекты, вызываемые ГКС и цитостатиками.

Заслуживает внимания исследование, проведенное Е. Н. Поповой и сотрудниками (Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова) [3]. Целью работы было

уточнение особенностей свободнорадикальных и липидных нарушений при ИФА, определение клинической эффективности N-АЦ и обоснование его применения на различных стадиях заболевания.

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

Возраст больных варьировался от 25 до 74 лет, в среднем —  $46,7 \pm 1,2$  года. N-АЦ 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 месяцев от начала терапии.

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

N-АЦ хорошо переносился больными, побочные эффекты в виде тошноты, болей в эпигастрии наблюдались только у 7 (10,2 %) больных. Результаты исследований подтвердили эффективность N-АЦ как антиоксиданта, напрямую и опосредованно влияющего на интенсивность свободнорадикальных и липидных процессов в легочном интерстиции при ИФА. Длительное применение высоких доз N-АЦ в сочетании с иммуносупрессивной терапией при ИФА безопасно и патогенетически обоснованно, так как препятствует прогрессированию заболевания [3].

В настоящее время сотрудниками Национального института фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского с участием автора статьи проводится исследование эффективности применения ацетилцистеина (препарат АЦЦ® компании SANDOZ) в комплексном лечении больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом и другими формами ИИП, рефрактерными к ГКС-терапии. Предварительные результаты свидетельствуют, что применение препарата в высоких дозах (1800 мг в сутки) способствует достижению клинической стабилизации течения заболевания, в части случаев — улучшению показателей ФВД и уменьшению степени гипоксемии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Коган А. Х., Попова Е. Н., Болевич С. Б. Генерация активных форм кислорода лейкоцитами крови и альвеолярными макрофагами, содержание продукта перекисного окисления липидов малонового диальдегида и антиперекисная защита при саркоидозе и фиброзирующем альвеолите // Пульмонология. — 1996. — № 1. — С. 50–57.
2. Попова Е. Н., Архипова Д. В., Коган Е. А. Роль эндотелиальной дисфункции и неоангиогенеза в развитии пневмосклероза и легочной гипертензии при обычной интерстициальной пневмонии // Пульмонология. — 2004. — № 3. — С. 16–22.
3. Попова Е. Н., Корнев Б. М., Резникова К. У., Кондарова О. В. Патогенетическое и клиническое обоснование применения N-ацетилцистеина (Флуимицила) при идиопатическом фиброзирующем альвеолите // Пульмонология. — 2005. — № 1. С. 34–41.
4. Попова Е. Н., Болевич С. Б. Флуимицил при идиопатических интерстициальных пневмониях: эффективны ли высокие дозы? // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2006. — № 3. — С. 23–26.

5. Терещенко Ю. А., Терещенко С. Ю., Власова М. В. Идиопатическая интерстициальная пневмония у взрослых и детей (обзор литературы) // Пульмонология. — 2005. — № 2. — С. 119–125.
6. Фещенко Ю. И., Гаврисюк В. К., Моногарова Н. Е., Ячник А. И. Идиопатический фиброзирующий альвеолит как одна из форм идиопатических интерстициальных пневмоний // Укр. пульмонолог. журнал. — 2004. — № 4. — С. 5–11.
7. Фещенко Ю. И., Гаврисюк В. К., Моногарова Н. Е. Идиопатические интерстициальные пневмонии: классификация, дифференциальная диагностика // Укр. пульмонолог. журнал. — 2007. — № 2. — С. 5–11.
8. Чикина С. Ю. Применение Флуимцила в респираторной медицине // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2005. — № 3. — С. 36–40.
9. Чучалин А. Г. Идиопатический легочный фиброз // Терапевт. архив. — 2000. — № 3. — С. 5–12.
10. Шмелев Е. И. Идиопатический фиброзирующий альвеолит // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2004. — № 1. — С. 3–8
11. American Thoracic Society, European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2000. — Vol. 161. — P. 646–664.
12. American Thoracic Society/ European Respiratory Society. International Multidisciplinary Consensus on the Idiopathic Interstitial Pneumonias // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2002. — Vol. 165. — P. 277–304.
13. Behr J. Diagnostik der idiopathischen Lungenfibrose // Pneumologie. — 2001. — Vol. 55. — P. 144–148.
14. Behr J., Maier K., Degencolb B. Antioxidative and clinical effects of high-dose N-acetylcysteine in fibrosing alveolitis. Adjunctive therapy to maintenance immunosuppression // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1997. — Vol. 156. — P. 1897–1901.
15. Brown K. K. Current management of idiopathic pulmonary fibrosis and predictors of outcome // King T. E., ed. New approaches to managing idiopathic pulmonary fibrosis. — American Thoracic Society, 2000. — С. 21–26.
16. Colby T. V. Pathological approach to idiopathic interstitial pneumonias: useful points for clinicians // Breath. — 2004. — Vol. 1, № 1 — P. 43–49.
17. Coultas D. B., Zumwalt R. E., Blak W. C. The epidemiology of interstitial lung diseases // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1994. — Vol. 150. — P. 967–972.
18. Daniil Z. D., Gilchrist P. C., Nicholson A. G. A histologic pattern of nonspecific interstitial pneumonia is associated with a better prognosis than usual interstitial pneumonia in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis // Am. J. Crit. Care Med. — 1999. — Vol. 160. — P. 899–905.
19. De Benedetto F., Aceto A., Formisano S. Long-term treatment with N-acetylcysteine (NAC) decreases hydrogen peroxide leveling exhaled air of patients with moderate COPD // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 163. — A725.
20. Gross T. J. Idiopathic pulmonary fibrosis // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345, № 7. — P. 517–525
21. Kamp D. W. Idiopathic pulmonary fibrosis: the inflammation hypothesis revisited // Chest. — 2003. — Vol. 124, № 4 — P. 1187–1190.
22. Leslie K. O. The pathology of idiopathic pulmonary fibrosis // King T. E., ed. New approaches to managing idiopathic pulmonary fibrosis. — American Thoracic Society, 2000. — С. 8–13.
23. Schwartz D. A. Epidemiology, morbidity, mortality, and familial distribution of idiopathic pulmonary fibrosis // King T. E., ed. New approaches to managing idiopathic pulmonary fibrosis. — American Thoracic Society, 2000. — С. 1–7.
24. Thabut G., Fournier M., Collard H. R., Brown K. K. Prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2004. — Vol. 169, № 9. — P. 1075–1076.
25. Thannickal V. J., Toews G. B., White E. S. Mechanisms of pulmonary fibrosis // Annu. Rev. Med. — 2004. — Vol. 55 — P. 395–417.
26. Zander D. S. Idiopathic interstitial pneumonias and the concept of the trump card // Chest. — 2004. — Vol. 125, № 2 — P. 359–360.
27. Ziegenhagen M. W., Muller-Quernheim J. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): diagnosis, differential diagnosis and current therapeutic options // Dtsch. Med. Wschr. — 2004. — Vol. 129, № 10 — P. 494–498.