

легкого ступеня. У пацієнтів із крововтратою середньо-тяжкого, тяжкого та вкрай тяжкого ступеня середня концентрація гемоглобіну в еритроциті була нижче нормальних показників на усіх етапах дослідження. Наведені дані свідчать про порушення процесу гемоглобінутворення в еритроцитах у хворих із крововтратою понад 20% ОЦК.

Таким чином, із наведених даних можна зробити висновок, що хворим на виразковій гастродуоденальній кровотечі з крововтратою середньо-тяжкого, тяжкого та вкрай тяжкого ступеня разом із введенням рекомбінантного еритропоетину повинна проводитись загальноновизнана гемостимулююча терапія препаратами заліза, фолієвої кислоти і вітаміну В<sub>12</sub>. Загальноновизнана гемостимулююча терапія із включенням у комплекс заліза створює умови для підвищеного гемоглобінутворення та запобігає гіпохромії у той час, коли рекомбінантний еритропоетин стимулює підвищення кількості клітин периферич-

ної ланки еритроциту із більш активним використанням сироваткового заліза. Ці дані дають змогу зробити висновок, що для більш ефективного використання як гемостимулюючої терапії ЕПО до комплексу медикаментозних заходів повинні включатися препарати заліза.

#### ВИСНОВКИ

1. У хворих із крововтратою легкого ступеня показники еритроцитарних індексів залишаються стабільними, що свідчить про відсутність функціонального навантаження на еритроцит у пацієнтів цієї групи. Середній вміст та середня концентрація гемоглобіну в еритроциті знижуються у хворих із крововтратою понад 20%, що свідчить про наявність гіпохромної анемії та порушення гемоглобінтвірної функції.

2. Для більш ефективного використання як гемостимулюючої терапії ЕПО до комплексу медикаментозних заходів повинні включатися препарати заліза.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ермолов А.С., Кобзева Н.Е., Хватов В.Б. Трансфузиология и бескровная хирургия // Вестн. службы крови России. – 2002. – №2. – С. 7-11.
2. Клигуненко Е.Н., Кравец О.В. Интенсивная терапия кровопотери: Учеб.-метод. пособие. – Днепродзержинск: Пороги, 2004. – 145 с.
3. Практическая трансфузиология / Г.И.Козинец, Л.С.Бирюкова, Н.А.Горбунова и др. – М.: Триада – Х, 1997. – 435 с.
4. Шандер А. Анестезиологическая тактика и фармакологические средства для ограничения периперационной кровопотери // Анестезиология и реаниматология. – 1999. – Приложение. – С.68-80.
5. Шевченко Ю.Л., Жибурт Е.Б. Безопасное пе-

реливание крови: Руководство для врачей. – СПб: Питер, 2000. – 320 с.

6. Goldberg M.A. Erythropoiesis, erythropoietin and iron metabolism in elective surgery: preoperative strategies for avoiding allogeneic blood exposure // Am. J. Surg. – 1995. – Vol.170, N6A Suppl. – P.37-43.

7. Hägg O. Как хирург может ограничить периперационную кровопотерю // Анестезиология и реаниматология: Приложение. – Альтернативы переливанию крови в хирургии: Материалы симпозиума. – 1999. – С. 53-67.

8. Sunder-Plassman G., Horl W.H. Erythropoietin and iron // Clin. Nephrol. – 1997. – Vol.47. – P.141-157.



УДК 616.2-002.1-018.73-08-036-092

**Л. Висотюк,  
А. Громова**

## ФЛУЇМУЦИЛ: ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ТА КЛІНІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ПРИ РЕСПІРАТОРНІЙ ПАТОЛОГІЇ

Українська військово-медична академія  
м.Київ

**Ключові слова:** респіраторні захворювання, оксидативний стрес, антиоксидантний захист, флуїмуцил

**Key words:** respiratory diseases, oxidative stress, antioxidant defense, flutimucil

**Резюме.** В статті изложены современные взгляды на роль оксидативного стресса как важнейшего звена патогенеза бронхолегочных заболеваний. Освещены данные литературы относительно влияния процессов интенсификации ПОЛ и дисфункции АОЗ на развитие и прогрессирование ХОЗЛ. Подчеркнуто, что назначение антиоксидантов является необходимым (с учетом патогенеза) дополнением к традиционному лечению, которое, как правило, не способно снять напряжение

в системе ПОЛ-АОЗ. Приводятся данные о механизмах антиоксидантного действия флуимуцила (*N*-acetylcysteine). Особое внимание сосредоточено на освещении результатов многочисленных исследований клинической эффективности применения флуимуцила (*N*-acetylcysteine) в пульмонологии – при хронических обструктивных заболеваниях легких, идиопатическом фиброзирующем альвеолите, острых респираторных вирусных инфекциях. Показана способность флуимуцила как антиоксиданта предупреждать заболеваемость ОРВИ, повышать противовирусный иммунитет. С позиции доказательной медицины продемонстрировано положительное воздействие высоких доз флуимуцила на частоту обострений, тяжесть проявлений ХОЗЛ, подчеркнуто протективное воздействие препарата на дыхательную мускулатуру и легочную функцию у данной категории пациентов; подтверждена положительная динамика клинико-функционального статуса и повышение эффективности применения иммуносупрессорной терапии у больных ИФА на фоне дополнительного длительного назначения высоких доз флуимуцила (*N*-acetylcysteine). Приведенная в статье информация позволяет сделать вывод, что флуимуцил занимает важное место как средство патогенетической и антиоксидантной терапии у пациентов с респираторной патологией.

**Summary.** *The current views on the role of oxidative stress as the most important pathogenetic mechanism of bronchopulmonary system are described in the article. The literature data about influence of LP processes intensification and AOD dysfunction are elucidated. It was marked that antioxidant application is a necessary (pathogenetically proved) part of traditional therapy that usually can not liquidate LP-AOD imbalance. The data about antioxidant effect of Fluimucil (N-acetylcysteine) are given. The main attention is paid to the elucidation of clinical effectiveness of Fluimucil (N-acetylcysteine) application in pulmonology – in chronic obstructive pulmonary disease, fibrosing idiopathic alveolitis, acute respiratory viral infections. The possibility of Fluimucil as an antioxidant to prevent ARVI morbidity, to increase antiviral immunity is shown. The positive effect of high doses of Fluimucil on relapses frequency, COPD symptoms severity are demonstrated through the principles of evidence-based medicine, the protective effects of the drug on bronchial musculature and pulmonary function in this category of patients is marked; the positive dynamics of clinical and functional status and increase of effectiveness of immunosuppressive therapy application in patients with IFA on the background of additional prolonged treatment with high doses of Fluimucil (N-acetylcysteine) is proved. The information given in this article allows to conclude that Fluimucil is the drug of choice, a pathogenetic and antioxidant therapeutic agent in patients with respiratory pathology.*

Протягом останнього десятиріччя сформува-лася цілісна концепція щодо ролі оксидативного стресу як найважливішої молекулярної ланки патогенезу при респіраторній патології, зокрема при хронічних обструктивних захворюваннях легень (ХОЗЛ), бронхіальній астмі (БА), гострому респіраторному дистрес-синдромі, муковісцидозі, ідіопатичному фіброзуючому альвеоліті (ІФА), первинній легеневій гіпертензії, гострих респіраторних вірусних інфекціях тощо [1, 12, 13, 15, 17, 21, 30, 38, 52].

Утворення вільних радикалів та вільнорадикальне окиснення за умови жорсткого контролю за окисно-відновною рівновагою забезпечує структурну цілісність та оптимальне функціонування клітини, тканин та дихальних шляхів у

цілому. Зсув прооксидантно-антиоксидантної рівноваги у бік прооксидантної реактивності (оксидативний стрес) індукують активні форми кисню (АФК), органічні радикали, перекиси. На тлі послаблення резервів антиоксидантного захисту (АОЗ) оксидативний стрес (як універсальний механізм пошкодження тканин за участю цитотоксичних продуктів окиснення ліпідів, реактивних метаболітів кисню) призводить до розвитку мембранної, клітинної та в подальшому органної (системної) патології.

Обговорюючи оксидативний стрес при захворюваннях легень, необхідно зазначити, що існують 2 джерела оксидантів у легенях [1, 27, 38, 46] (таблиця 1).

## Джерела оксидантів у легенях

Екзогенні оксиданти	Ендогенні оксиданти
<p>Надходять із довкілля при диханні:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ продукти фотохімічної активності вуглеводнів (кисень, озон, окисні азоту, сірки);</li> <li>▪ вільні радикали тютюнового диму: у складі газової (до <math>10^{15}</math> органічних високореактивних радикалів на одну затяжку) та смоляної фракції (до <math>10^{18}</math> вільних радикалів на 1 г)</li> </ul>	<p>Токсичні метаболіти кисню, оксид азоту (NO), ліпідні радикали:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ продукуються гранулоцитами, лімфоцитами, моноцитами, макрофагами → спонтанно або після стимуляції (фагоцитоз);</li> <li>▪ забезпечують формування біологічного сигналу в клітинах та антимікробний захист дихальних шляхів;</li> <li>▪ постійно утворюються у незначній кількості при нормальному функціонуванні клітин та різко активуються при патологічних станах</li> </ul>

Як відомо, процес фагоцитозу є додатковим джерелом АФК у пацієнтів із респіраторною патологією: зростає споживання кисню, який не використовується на енергетичні чи на пластичні потреби клітини, а трансформується у кисневі радикали. Останні ( $O_2^-$ ,  $OH^-$ ,  $NO_2^-$ ,  $H_2O_2$ ,  $^1O_2$ , NO, ONOO- тощо) можуть ініціювати ланцюгові реакції окиснення ліпідів, білків, нуклеїнових кислот, що спричиняє тяжку патологію (стресового та нестресового генезу) з активацією циклооксигенази, ліпооксигенази, оксидази, цитохромів; вивільненням міоглобіну, гемоглобіну; пошкодженням мітохондрій, ДНК, клітинних мембран та позаклітинного матриксу, судинного ендотелію, посиленням агрегації тромбоцитів, збільшенням іонізованого кальцію у клітинах тощо. Водночас NO, що утворюється із L-аргініну під дією індукцйбельної NO-синтетази, може запобігти перекисному окисненню ліпідів (ПОЛ) завдяки взаємодії із проміжними продуктами їх окиснення. Прооксидантні або антиоксидантні ефекти NO визначаються концентрацією вільних радикальних медіаторів, у т.ч. самого NO (49). Ланцюгову реакцію ПОЛ зупиняє тільки взаємодія з антиоксидантами (АО) [1, 5, 7, 10, 11, 31, 38, 46].

Саме з високим ступенем інтенсифікації ПОЛ та дисфункції АОЗ пов'язують розвиток та прогресування ХОЗЛ (схема 1). Коливання рівнів ПОЛ при ХОЗЛ змінює бар'єрні, каталітичні, рецепторні властивості мембран, ультраструктуру клітини. Пошкодження альвеолярного епітелію (на тлі тяжкої депресії АОЗ та блокади антипротеазних адаптаційних механізмів) сприяє колонізації дихальних шляхів мікрофлорою, яка відтак виступає могутнім аттрактантним стимулом для фагоцитів. Це в свою чергу веде до посилення оксидативного стресу та протеолітичної деструкції як мікроорганізмів, так і тканин (гіпотеза замкнутого кола при загостренні ХОЗЛ) [13, 31, 38, 46, 49].

Оксиданти стимулюють активність протеїнази С, вивільнення кальцію, порушують реплікацію ендотеліальних клітин та ангіогенез, індують апоптоз, знижують активність сурфактанту, стимулюють утворення тромбоксану, пошкоджують фібробласти, підвищують проникність епітелію, погіршують функцію війок тощо [15]. Агресія радикалів викликає різке підвищення рівня фосфоліпази А2, вивільнення із мембран арахідонової кислоти, яка інтенсивно метаболізується до лейкотрієнів (розвиток бронхоспазму, посилене слизеутворення, набряк, клітинна інфільтрація); спричиняє дисбаланс між насиченими та поліненасиченими жирними кислотами (гальмується синтез сурфактанту); зменшує експресію та адренергічну активність в адренорецепторів у мембранах міоцитів дихальних шляхів [6, 13, 46, 49].

Визначальну роль у формуванні ХОЗЛ відіграє негативний вплив на дихальну систему оксидантів тютюнового диму (в т.ч. реактивних дієнів, NO), які посилюють продукцію супероксидного аніона, перекису водню, інактивують альфа1-антитрипсин, гіалуронову кислоту – відтак ініціюють тяжкий оксидативний стрес у легенях, який підтримується активацією прозапальних клітин [38, 49]. Компоненти легеневого матрикса, такі як еластин та колаген, можуть безпосередньо пошкоджуватися оксидантами тютюнового диму [38]. Як прояв оксидативного стресу (через вивільнення цитокінів, зниження деформування нейтрофілів) розглядають секвестрацію нейтрофілів у легеневої мікроциркуляції у курців та пацієнтів із ХОЗЛ [38]. Зменшення антиоксидантної активності плазми у курців із ХОЗЛ також може бути спричинене дією тютюнового диму [5, 7, 10, 11, 13, 14, 55].

Паління, що ініціює оксидативний стрес, стимулює запальний процес, має домінуючий вплив на ранніх етапах формування легеневої гіпертензії (ЛГ) при ХОЗЛ. При БА роль паління

менш важлива, водночас запалення та дисбаланс у системі оксиданти-антиоксиданти – визначальна ланка патогенезу БА. Участь гіпоксії (гіпоксемії) у патогенезі ЛГ на ранніх стадіях розвитку ХОЗЛ та БА є незначною, проте при формуванні тяжкої необоротної бронхообструкції її вплив є вирішальним для розвитку пошкодження ендотелію, порушення функції правого, а згодом і

лівого шлуночків, що й визначає прогноз захворювання. Загалом дані літератури свідчать, що прогресування ЛГ у хворих на ХОЗЛ та БА тісно пов'язане з оксидативним стресом та виникненням ендотеліальної дисфункції, що необхідно враховувати при виборі лікувальної тактики [6, 46].



Схема 1. Патогенетична роль оксидативного стресу при ХОЗЛ

Розвиток ендотеліальної дисфункції (дисбаланс між релаксуючими та констрикторними факторами, між анти- та прокоагулянтними медіаторами, факторами росту та їх інгібіторами) розглядають як важливу ланку у складному патогенезі ЛГ [6]. Як відомо, роль ендотелію як нейроендокринного органу пов'язана із забезпеченням дилатації судин (коронарних, легневих та периферійних артерій) відповідно до потреб м'язової системи та внутрішніх органів у кровопостачанні, яке було б адекватне навантаженню. Пошкодження (або активація) ендотелію розриває нормальні регуляторні зв'язки і

призводить до порушення ендотеліальних функцій (транспортних, бар'єрних), метаболізму позаклітинного матрикса, синтезу цитокінів, процесів згортання крові, агрегації тромбоцитів, судинного тонуусу, ангиогенезу.

Найбільше значення для послаблення ендотеліальної вазодилатації, що здійснюється за участі NO, має внутрішньоклітинний оксидативний стрес, при якому відбувається посилене руйнування NO кисневими радикалами [6]. Водночас вільнорадикальне окиснення різко зменшує продукцію NO ендотеліоцитами. Встановлено, що ангіотензин II індукує ендотеліальну дисфункцію.

кцію шляхом накопичення в ендотелії ендоперекисів, а неконтрольований потік іонів  $Ca^{2+}$  сприяє формуванню аномальної відповіді судин на фізіологічні стимули. Паління негативно впливає на функцію ендотелію [6, 38, 46]: відбувається його десквамація, зростає рівень антитіл до окиснених ліпопротеїдів низької щільності. При старінні також зменшується ендотеліальний синтез NO та розвивається посилена реактивність ендотелію на дію судинозвужуючих чинників. Водночас антиоксиданти запобігають розвитку ендотеліальної дисфункції [6].

Роль оксидативного стресу в патогенезі ЛГ підтверджують дані про підвищення рівнів ізопростагландину PF2a-III (продукт пероксидації ліпідів) у пацієнтів із ЛГ. Продемонстровано взаємозв'язок між хронічною гіпоксією, легеневою гіпертензією та оксидативним стресом: при призначенні антиоксидантів щурам із хронічною гіпоксичною ЛГ знижується тиск у легеневій артерії, зменшується маса правого шлуночка серця та мускуляризація периферійних легневих артерій. У плазмі хворих із хронічним легневим серцем виявлено підвищення рівнів малонового діальдегіду, супероксиддисмутази (СОД), зниження концентрації вітаміну Е [6].

Пульмогенна кахексія, що є наслідком комплексного метаболічного процесу на тлі гіперметаболізму та енергетичного дисбалансу, окрім бронхіальної обструкції та системного запалення, також індукується оксидативним стресом. Виснаження супроводжується зменшенням м'язової сили як скелетних, так і дихальних м'язів (патогномонічна ознака ХОЗЛ та предиктор прогнозу). Корекція трофічної недостатності (як і вплив на патогенетичні механізми її формування) сприяє покращенню функції легень, якості життя та прогнозу у легневих хворих [15, 18, 30].

Таким чином, оксидативний стрес при респіраторній патології носить як локальний, так і системний характер [6, 13, 46]: при ХОЗЛ це призводить до пошкодження не тільки дихальних шляхів, але й легеневої і системної мікроциркуляції, ендотелію, спричиняє розвиток легеневої гіпертензії, трофічних змін тощо [15, 38, 46, 53].

Загальновідомо, що у відповідь на активацію оксидантних механізмів у хворих із респіраторною патологією виникають різноспрямовані зміни стану АОЗ (через відносну незалежність систем генерації вільнорадикальних сполук та їх знешкодження): компенсаторне підвищення активності АО-ферментів (для ефективної елімі-

нації метаболітів ПОЛ) або депресія – результат виснаження резервів АОЗ (тривала дія прооксидантного стресу). Зниження ефективності АОЗ на тлі активного запального процесу є підґрунтям для рецидиву захворювання, оскільки у хворих зберігається декомпенсація процесів ПОЛ. При ХОЗЛ тяжкість депресії АОЗ корелює зі ступенем тяжкості бронхообструктивного синдрому та гемодинамічних порушень [13, 38, 46].

Синдром дисфункції пероксидації ліпідів та антиоксидантного захисту при респіраторній патології є показанням до призначення антиоксидантів, що забезпечує метаболічну корекцію процесів обміну на основі тригерних ефектів механізму дії [5, 7, 11, 55]. Згідно з сучасними уявленнями, терапевтичне застосування АО дає можливість підтримувати в організмі прооксидантно-антиоксидантну рівновагу - її зсув у той чи інший бік спричиняє порушення кисневого гомеостазу і розвиток гіпоксичних станів. При призначенні антиоксидантів необхідно також зважати на їх прооксидантні ефекти, що призводять до посилення гіпоксії тканин, – амбівалентні властивості АО прямої дії виявляються при виснаженні ендогенних резервів АОЗ [5, 10, 55]. Важливим є контроль за ефективністю антиоксидантної терапії, що потребує моніторингу концентрацій метаболітів ПОЛ, глутатіону відновленого, активності ферментів АОЗ у біологічних рідинах [5, 13, 31].

Сучасна концепція антиоксидантної терапії розглядає призначення антиоксидантів як необхідне (з огляду на патогенез) доповнення до традиційного лікування, яке зазвичай неспроможне зняти напругу в системі ПОЛ-АОЗ [5, 7, 10, 11], водночас практичні рекомендації щодо клінічного застосування антиоксидантів базуються на принципах доказової медицини [5, 10, 55]. З цих позицій (доказовості) найефективнішим засобом антиоксидантного захисту в респіраторній медицині вважають флуїмуцил (N-ацетилцистеїн, NAC). Флуїмуцил ініціював проведення численних масштабних досліджень з метою оцінки його впливу на систему оксиданти-антиоксиданти при різній патології. Позитивний ефект від його застосування в респіраторній медицині підтверджений даними великих рандомізованих контрольованих досліджень останніх років.

Флуїмуцил (Zambon) спочатку був впроваджений у клінічну практику як секретолітик, що регулює утворення муцину та стимулює його транспорт через дихальні шляхи: його тіолові групи здатні розривати дисульфідні зв'язки молекул муцину (деполімеризація слизу), що зменшує в'язкість, адгезивність бронхіального сек-

рету, покращує експекторіацію [2, 8, 12, 20, 29, 47].

Згодом була відкрита здатність флуїмуцилу зменшувати пошкодження клітинних структур вільними радикалами. Відкриття антиоксидантних властивостей флуїмуцилу розглядають як важливий етап у вивченні механізмів його фармакологічної активності та початок нової ери у застосуванні препарату в сучасній клінічній практиці [48].

Унікальність хімічної структури та властивостей флуїмуцилу зумовлена його належністю до тіолвмісних субстанцій, які в організмі (білки, амінокислоти, активні центри гормонів, ферментів) є попередниками глутатіону, функціонують як водорозчинні антиоксиданти (мають антирадикальну та антипероксидну активність), беруть участь у клітинній проліферації, стимулюють регенерацію, імунореактивність, мають радіозахисну дію.

Аналогічні антиоксидантні ефекти при введенні в організм виявляє і флуїмуцил (NAC): взаємодіє з вільними радикалами, блокує їхню продукцію альвеолярними макрофагами та забезпечує антиоксидантну активність глутатіону, попередником якого він виступає (схема 2) [14, 26]. Сульфгідрильна група в молекулі надає NAC здатності нейтралізувати вільні радикали, водночас у відповідь на введення флуїмуцилу зростає внутрішньоклітинна концентрація глутатіону, синтез глутатіону в печінці та легенях [33, 50], що має вирішальне значення для захисту від ендогенних токсичних продуктів аеробного дихання клітин та обміну речовин у фагоцитах, впливу екзогенних агентів (окисні азоту, сірки, компоненти тютюнового диму). NAC як попередник глутатіону легко проникає в клітину, де зазнає деацетилювання з утворенням активної форми цистеїну, підтримує його оптимальну концентрацію у клітинах, що є визначальним для адекватного синтезу глутатіону в легенях (з огляду на те, що внутрішньоклітинна концентрація цистеїну є нижчою порівняно з іншими складовими - глутаміновою кислотою та гліцином).

Як відомо, глутатіон відновлений міститься у нижніх дихальних шляхах у значних концентраціях та складає основний мобільний фонд сульфгідрильних груп та резерв цистеїну. У складі неферментних АО (вітаміни С, Е, К, бета-каротиноїди, сірковмісні амінокислоти тощо) він споживається для відновлення окиснених радикалів в умовах гострого прооксидантного стресу (однак повільно регенерує, ендогенні резерви його швидко виснажуються). При взаємодії з глутатіонзалежними ферментами він нейтралізує

екзогенні АФК, NO, впливає на синтез нуклеїнових кислот, білків, метаболізм ксенобіотиків, відновлює дисульфідні зв'язки, збільшує внутрішньоклітинний рівень АМФ тощо [13, 14]. Саме ланцюжок антиоксидантів - глутатіон(ерготіонейн)-аскорбат-токоферол(поліфенол), що доповнюється ферментами, які каталізують окиснювально-відновні перетворення глутатіону та аскорбату (глутатіон-пероксидазами, глутатіон-S-трансферазами та глутатіон-редуктазою) – забезпечує низький рівень вільнорадикального окиснення ліпідів та біополімерів у клітині.

У курців, хворих на ХОЗЛ, БА, рак легень, інтерстиціальні захворювання легень виявляють як збільшення вмісту загального глутатіону в рідині бронхоальвеолярного змиву та співвідношення між окисненим та відновленим глутатіоном (свідчить про підвищене навантаження окиснювачами), так і зниження їх рівнів (депресія АОЗ). З адаптивним підвищенням активності антиоксидантної системи у частини осіб, що палять, пов'язують той факт, що ХОЗЛ розвивається не у всіх курців. 15-20% курців, у яких виникає ХОЗЛ, мають набуту або генетичну неповноцінність системи АОЗ [46].

Призначення NAC у курців при ХОЗЛ дозволяє відновити рівновагу у системі оксиданти-антиоксиданти. Ефективність флуїмуцилу (NAC) як попередника глутатіону підтверджена експериментально: введення NAC одночасно з сигаретним димом запобігає втраті легеневого глутатіону [46].

З огляду на протективну дію, що виявляє флуїмуцил щодо АФК, ліпідних радикалів, які підтримують запальний процес у дихальних шляхах, він успішно застосовується у клініці [20, 33, 36].

Так, сприятливий вплив терапії флуїмуцилом на маркери оксидативного стресу у хворих на ХОЗЛ переконливо продемонстровано у низці плацебо-контрольованих досліджень. Прийом NAC у дозі 1200 мг/добу дозволяє у 2 рази знизити концентрацію перекису водню у повітрі, що видихається, уже через 30 днів від початку лікування. А застосування флуїмуцилу в дозі 600 мг на добу у здорових курців знижує вміст АФК у конденсаті повітря, що видихається, протягом 10 днів [34, 38].

У мета-аналізі досліджень, присвячених використанню муколітичних препаратів (Steу С., 2000, Grandjean E.M., 2000, Poole P.J., 2001), підтверджено місце флуїмуцилу як засобу патогенетичної терапії у пацієнтів із середньотяжким та тяжким перебігом хронічного бронхіту (ХБ) [36]. Хоча ці дослідження були присвячені ХБ,

на сьогодні їх результати екстраполюють на пацієнтів із ХОЗЛ (з огляду на категорію хворих, що брали участь у дослідженнях) [29, 30].

У систематичному огляді, до якого увійшло 11 рандомізованих контрольованих досліджень (n=2011), продемонстровано клінічну ефективність тривалого (від 4 до 32 тижнів) перорального прийому N-acetylcysteine (флуїмуцилу) у добовій дозі 400-600 мг у хворих на хронічний

бронхіт різного ступеня тяжкості. Значне покращення стану на тлі прийому флуїмуцилу відмічали 61,4% хворих, у групі плацебо – лише 34,6% (C.Stey, 2000) [51]. При призначенні N-acetylcysteine у дозі 600 мг/добу протягом 2 місяців у 80% хворих на ХБ (n=1392) суттєво зменшилася в'язкість харкотиння, у 71% - зменшився кашель, у 74% - покращилося відкашлювання [33].

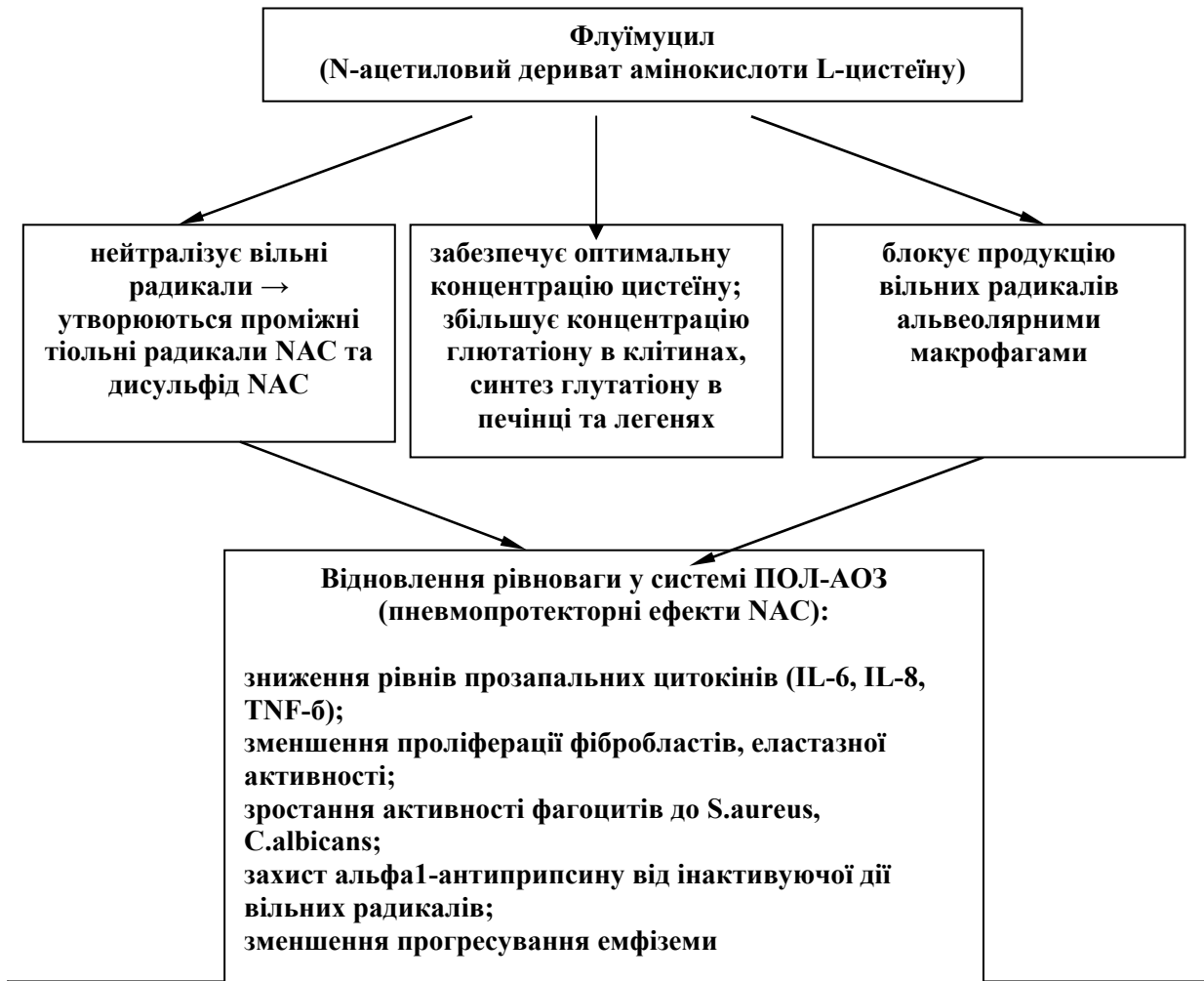


Схема 2. Антиоксидантні ефекти флуїмуцилу

При тривалому (більше року) прийомі N-acetylcysteine (флуїмуцилу) у дозі 400-600 мг на добу вірогідно зменшується ступінь бактеріальної (*S.pneumonia*, *H.influenzae*) колонізації бронхіального дерева у хворих на ХБ (порівняно з групою контролю), незалежно від наявності та тяжкості обструктивного синдрому [47], що пояснюють зменшенням пошкодження в'язчастого епітелію та покращенням мукоциліарного кліренсу.

За результатами регресійного аналізу N-acetylcysteine також виявився єдиним незалежним чинником, що впливав на інтенсивність бак-

теріального обсіменіння бронхіального дерева, причому цей зв'язок був більш вираженим у пацієнтів із бронхіальною обструкцією (p=0,01). Позитивний вплив препарату на адгезію бактерій до слизової ротоглотки, яка є резервуаром для ендобронхіальної інфекції, розглядають як один із механізмів, завдяки якому прийом флуїмуцилу зменшує кількість та тривалість інфекційнозалежних загострень ХБ (ХОЗЛ).

В огляді C.Stey, 2000р., показано, що серед пацієнтів, які отримували NAC, загострення бронхіту розвивалися на 17,3% рідше, ніж у групі плацебо [51].

У метааналізі 23 рандомізованих контрольованих досліджень (P.J.Poole, 2001) продемонстровано, що превентивне призначення N-acetylcysteine (флуїмуцилу) в добовій дозі 300-1200 мг у холодний період року (протягом 3-6 місяців) на 22-29% зменшує кількість загострень, їх тяжкість та тривалість ( $p < 0,0001$ ) [43].

У метааналізі 9 проспективних рандомізованих ПСПКД (подвійних сліпих плацебо контрольованих досліджень) ( $n=1025$ ) показано, що на тлі профілактичного прийому 400 мг на добу N-acetylcysteine (флуїмуцилу) протягом 6 місяців у холодний період року кількість загострень ХБ зменшилася на 37% порівняно з групою хворих, що не отримували превентивного лікування або отримували плацебо [19].

Подібний метааналіз 8 рандомізованих ПСПКД ( $n=1408$ ), присвячений превентивним ефектам N-acetylcysteine (у дозах від 600 мг 3 рази на тиждень до 400-600 мг на добу протягом 6 місяців), продемонстрував зменшення частоти загострень у хворих на ХБ на 23%, причому у пацієнтів із більш тяжкою обструкцією цей показник був дещо нижчим [25].

При ретроспективному аналізі ( $n=1219$ ) виявлено, що під впливом флуїмуцилу зменшується кількість госпіталізацій, спричинених тяжкими загостреннями ХОЗЛ, а ризик повторних госпіталізацій є дозозалежним – значно знижується на тлі прийому флуїмуцилу в дозі понад 400 мг/добу. Аналіз історій хвороби пацієнтів із загостреннями ХОЗЛ виявив, що серед хворих, які були повторно госпіталізовані протягом року, лише 31,2% отримували НАС протягом 4,6 місяця. Водночас серед хворих, що не мали повторних госпіталізацій, НАС отримували 40,5%, і середня тривалість лікування була у 2,5 рази більшою (11,1 міс.) [26].

Позитивна динаміка якості життя, що корелювала із кількістю загострень, ступенем задишки за візуально-аналоговою шкалою, показана у ПСПКД за участю 153 пацієнтів із ХБ легкого перебігу, що приймали НАС у дозі 1200 мг/добу протягом 22 тижнів, включаючи зимові місяці [32].

Таким чином, результати вищенаведених численних досліджень [19, 25, 28, 32, 33, 43, 45, 47, 51], що виконані з високим рівнем доказовості, позитивно оцінюють вплив тривалого прийому N-acetylcysteine на перебіг хронічного бронхіту (ХОЗЛ). Вони лягли в основу програмних документів щодо лікування ХОЗЛ (GOLD, 2002-2004), згідно з якими експерти GOLD рекомендують флуїмуцил (N-acetylcysteine) для тривалої терапії у хворих на ХОЗЛ як ефективний

антиоксидант [29, 30]. Водночас висловлюється думка, що використання більш високих добових доз НАС може мати більш виражену позитивну дію.

На сьогодні превентивний вплив НАС на різні механізми прогресування ХОЗЛ детально вивчений у масштабних проспективних дослідженнях. Найвагомим із них є рандомізоване плацебо-контрольоване багатоцентрове дослідження у паралельних групах BRONCUS (Bronchitis Randomized On NAC COST Unity Study, 2003р.).

У дослідженні BRONCUS за участю 532 хворих на ХОЗЛ II та III стадій за GOLD (50 медичних центрів із 10 країн), які протягом 3 років отримували флуїмуцил 600 мг/добу ( $n=256$ ) або плацебо ( $n=267$ ) на фоні базисної терапії (бета2-агоністи тривалої дії, холінолітики, інгаляційні глюкокортикостероїди), оцінювали ефективність додаткового призначення НАС. Його результати дозволяють зробити висновок, що флуїмуцил при тривалому застосуванні зменшує гіперінфляцію легень у хворих на ХОЗЛ. Цей результат є найважливішим, оскільки досі такі властивості були описані лише у бронхолітиків.

Про зменшення легеневої гіперінфляції при тривалому застосуванні флуїмуцилу свідчать дані про вірогідне зменшення залишкової функціональної ємності легень (ФЗЄ) - на 374 мл та 509 мл відповідно при ХОЗЛ II та III стадій за GOLD (у групі плацебо ФЗЄ збільшилася на 8 мл) ( $p=0,008$ ). Виявлено також вірогідне збільшення ОФВ1 та ЖЄЛ при тяжкому перебігу ХОЗЛ, водночас пацієнти, що отримували НАС і плацебо протягом 3 років, не відрізнялися за показниками середньорічної швидкості зниження ОФВ1.

При регресійному аналізі також підтверджено вірогідний вплив НАС на динаміку ФЗЄ ( $p=0,003$ ). Встановлено, що на тлі прийому НАС у хворих із тяжкою стадією ХОЗЛ у середньому на 36 мл на рік зростала життєва ємність легень.

У хворих на ХОЗЛ, що не отримували інгаляційні глюкокортикостероїди, прийом НАС вірогідно (на 22% на рік) знизив ризик загострень ( $p=0,04$ ), у т.ч. середньотяжких та тяжких ( $p=0,032$ ). Ці дані свідчать, що флуїмуцил може бути альтернативою інгаляційним глюкокортикостероїдам при ХОЗЛ. Водночас частота небажаних ефектів при прийомі НАС була не вищою, ніж у групі плацебо.

Загалом у дослідженні BRONCUS (2003р) відмічено, що, окрім позитивної тенденції до зростання показників бронхіальної прохідності (ОФВ1) і зменшення гіперінфляції легень, застосування флуїмуцилу сприяло вірогідному змен-



шенню вираженості симптомів у хворих на ХОЗЛ, покращенню якості їхнього життя, зменшенню частоти загострень та госпіталізацій (здебільшого у хворих, що не приймали інгаляційні глюкокортикостероїди), зменшенню вартості лікування, особливо при тяжкій стадії ХОЗЛ [2,12, 21].

Антиоксидантні властивості N-acetylcysteine (флуїмуцилу) стали поштовхом для дослідження Lu Q.(2001), у якому перевірялася гіпотеза про можливість превентивних ефектів N-acetylcysteine (флуїмуцилу) на порушення мікроциркуляції, що спричинені палінням, негативний вплив якого реалізується через зменшення NO-залежної вазодилатації на тлі посилення оксидативного стресу.

Мікроциркуляцію в нігтьовому ложі оцінювали методом комп'ютеризованої капілярної відео-мікроскопії із визначенням швидкості капілярного кровоплину (ШКК) у 22 курців (індекс паління склав 15 цигарок/добу) та у 15 практично здорових осіб (не курців). ШКК реєстрували протягом 30 хв. після випалювання 1 цигарки (до та після 2-тижневого курсу флуїмуцилу в дозі 400 мг на добу).

Результати дослідження підтвердили негативний вплив паління на мікроциркуляцію, що проявлялося вірогідним падінням ШКК до індивідуальних мінімальних значень (з повільним зростанням показників за наступні 30-60 хв.) у всіх осіб після випалювання цигарки. Прийом флуїмуцилу дозволяє вірогідно зменшити вираженість цих змін, причому позитивний вплив препарату на мікроциркуляцію у курців виражений сильніше. Так, у групі курців після курсу флуїмуцилу встановлено вірогідне зменшення ступеня падіння ШКК після випалювання цигарки: до  $157 \pm 33$  мкм/с (21%) проти  $247 \pm 32$  мкм/с (37%) до лікування,  $p=0,0029$ ; як наслідок лікування виявлено також вірогідне зростання мінімальних значень ШКК (від  $352 \pm 28$  до  $452 \pm 28$  мкм/с,  $p=0,003$ ). Водночас у групі осіб, що не палять, прийом N-acetylcysteine суттєво не вплинув на величину відносного зниження ШКК після випалювання цигарки, але мінімальні значення ШКК стали вірогідно вищими ( $417 \pm 41$  мкм/с), ніж до його курсового прийому ( $349 \pm 33$  мкм/с,  $p=0,012$ ).

Lu Q. робить висновок про здатність N-acetylcysteine (флуїмуцилу) зменшувати негативний вплив паління на мікроциркуляцію. Швидке відновлення ШКК у курців на тлі прийому флуїмуцилу вказує на активацію антиоксидантного захисту та посилення ролі NO-залежної вазодилатації: підвищуються тканинні рівні

тіолових груп та глутатіону, відтак зменшується ступінь окиснення NO до нітратів та пероксинітриту під дією активних форм кисню та, як наслідок, покращується ендотеліальна функція. Результати дослідження підтверджують доцільність призначення флуїмуцилу з метою превентивного впливу на мікроциркуляцію та ендотеліальну функцію, у т.ч. для зменшення ризику розвитку атеросклерозу у курців (NO, окрім участі у регуляції судинного тону, діє на прозапальні цитокіни, молекули адгезії, агрегацію тромбоцитів та проліферацію гладеньком'язових клітин) [3, 37].

В інших дослідженнях показано, що лікування флуїмуцилом має позитивний вплив на фактори ризику серцево-судинних захворювань (гомоцистеїн та ліпопротеїн А), потенціює вазодилатуючу та антиагрегаційну здатність нітрогліцерину [12, 38, 48].

У низці робіт вивчалися антиоксидантні ефекти N-acetylcysteine щодо системних проявів оксидативного стресу, зокрема його вплив на скелетну та дихальну мускулатуру як у здорових осіб (підвищення м'язової витривалості), так і у хворих на ХОЗЛ (зменшення м'язової втоми). Теоретичним підґрунтям до превентивного призначення флуїмуцилу служили дані, що при скоротливій активності у м'язах здорової людини різко зростає концентрація вільних радикалів, що ініціює розвиток оксидативного стресу та м'язової втоми, а в основі феномена дисфункції дихальних та периферійних скелетних м'язів, розвитку та прогресування дихальної недостатності у хворих на ХОЗЛ також лежить оксидативний стрес [15, 18].

За результатами плацебо-контрольованого дослідження за участю 10 здорових осіб показано, що NAC ефективно запобігає розвитку втоми скелетних м'язів у людини: після одноразового внутрішньовенного введення флуїмуцилу у дозі 150 мг/кг сила м'язових скорочень, які індуковані низькочастотною електростимуляцією (на противагу високочастотній), збільшується на 15 % [12].

У серії робіт (I.Medved, 2003, 2004) підтверджено, що флуїмуцил при внутрішньовенному введенні (у сумарній дозі від 3,5 до 5,1 г за 35 хв.) до та протягом інтенсивного фізичного навантаження (на велоергометрі) нейтралізує оксидативні порушення, що виникають при цьому, - підвищуються рівні відновленого глутатіону в еритроцитах, плазмі крові ( $p<0,005$ ) та м'язовій тканині ( $p<0,05$ ) під час навантаження та протягом відновного періоду, нормалізується коефіцієнт відновлений/загальний глутатіон, збіль-

шується витривалість м'язів (період до настання втоми м'язів). Протективну дію NAC на м'язову тканину автори пояснювали можливим послабленням інгібуючої дії оксидантів на  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазу}$  міоцитів [39, 40].

За даними J.M.Travaline, у здорових осіб одноразове внутрішньовенне введення NAC у дозі 150 мг/кг збільшувало витривалість діафрагми на 50% порівняно з плацебо (силу діафрагмального м'яза оцінювали, вимірюючи трансдіафрагмальний тиск, відтак створювали дихальне навантаження та навантаження шляхом електро-стимуляції діафрагмального нерва) [54].

У рандомізованому ПСПКД (2004 р.) отримані дані, що підтверджують протективний вплив NAC щодо розвитку м'язової втоми та дисфункції дихальних м'язів у хворих на ХОЗЛ [35]. Так, при призначенні NAC (1800 мг на добу протягом 4 днів) у хворих із тяжким перебігом ХОЗЛ (n=9) на тлі дозованого навантаження на м'язи нижніх кінцівок витривалість м'язів зростала на 25% (без посилення задишки та появи втоми при навантаженні), тоді як у пацієнтів контрольної групи задишка посилилася на 26%, відчуття м'язової втоми – на 94%. Побічних ефектів від прийому препарату не спостерігали. Отримані результати відкривають шляхи до терапевтичної корекції втоми дихальних м'язів у хворих на ХОЗЛ [12, 35].

Таким чином, вищенаведені дослідження підтверджують високу клінічну ефективність програм лікування хворих на ХОЗЛ із включенням флуїмуцилу, який усуває токсичні ефекти, викликані інтенсифікацією ПОЛ, стабілізує клітинні мембрани, чинить протизапальну дію, відтак може стримувати прогресування ХОЗЛ та розвиток ускладнень (дихальної недостатності, трофічних порушень) [2, 12, 20, 35, 39, 40].

Широко застосовується флуїмуцил при гострих респіраторних інфекціях з метою медикаментозної корекції порушеної рівноваги у системі ПОЛ-АОЗ, що підвищує ефективність лікування та запобігає розвитку ускладнень [4, 8, 12, 22].

Генерація вільних радикалів фагоцитами при вірусних інфекціях є важливою ланкою запального процесу та порушень імунної відповіді (протівірусного захисту): спричиняє цитотоксичні ефекти (ураження респіраторного епітелію), викид прозапальних медіаторів (інтерлейкіни, фактор некрозу пухлин альфа, інтерферон-гама), що зумовлюють клінічну симптоматику (низка локальних та системних ефектів, розвиток ускладнень). Показано, що астения та анорексія

при грипі асоційовані з продукцією фагоцитами TNF- $\beta$  під дією вірусу та за участі бактеріальних ліпополісахаридів [42]. Наведені факти є підґрунтям до використання антиоксидантів при вірусних інфекціях з метою протидії оксидативному стресу та імунологічним порушенням. Водночас в експериментах на тваринах продемонстровано зменшення тяжкості грипу під дією N-acetylcysteine.

Вплив флуїмуцилу (N-acetylcysteine) на частоту та тяжкість епізодів грипу та грипозоподібних захворювань, а також на стан імунної системи було вивчено у рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні NACIS (N-acetylcysteine in Immune System), у якому брали участь 262 пацієнти (із них 78% - віком понад 65 років) без хронічної респіраторної патології (з метою виключення безпосереднього впливу N-acetylcysteine на респіраторні симптоми) [22]. N-acetylcysteine (флуїмуцил) призначали перорально протягом 6 місяців у епідемічний період (з жовтня-листопада до квітня-травня) у дозі 1200 мг на добу (доза була вибрана на підставі попередніх клінічних даних про її добру переносність).

Було показано, що, як наслідок тривалого профілактичного призначення флуїмуцилу у період сезонного піку захворюваності (через 2-4 місяці від початку лікування), грипозоподібні захворювання (ГПЗ) виникали у значно меншій кількості осіб – лише у 29% пацієнтів, тоді як у групі плацебо – у 51% хворих; також вірогідно зменшувалася тяжкість перебігу ГПЗ (тривалість ліжкового режиму), швидше наставало одужання. Превентивна дія N-acetylcysteine була найбільш вираженою щодо таких респіраторних та загальних симптомів, як головний біль, міалгія/артралгія, нежить, біль у горлі, кашель. Серед 46 епізодів ГПЗ, що виникли на тлі прийому флуїмуцилу, спостерігалися тільки легкі (72%) та середньотяжкі (28%) форми, а у групі плацебо із 99 випадків ГПЗ відмічалася однакова кількість легких та середньотяжких форм, а також тяжкий перебіг ГПЗ.

Відмічено позитивний вплив N-acetylcysteine на імунну реактивність – спостерігалася вірогідна активація клітинної імунної відповіді (зсув від анергічної до нормергічної реакції). Прийом флуїмуцилу у 3 рази зменшував ймовірність захворіти на грип у інфікованих осіб (маніфестні форми грипу розвивалися у 25% пацієнтів із сероконверсією до активного штаму вірусу грипу, тоді як у групі плацебо – у 79%).

Таким чином, результати дослідження NACIS свідчать, що N-acetylcysteine (флуїмуцил) у дозі

1200 мг на добу може бути рекомендований для тривалого призначення (протягом епідемічного сезону) з метою профілактики грипу та грипозподібних захворювань у осіб із групи високого ризику, зокрема у літніх людей, пацієнтів із хронічними бронхолегеневими захворюваннями. Превентивна дія N-acetylcysteine (флуїмуцилу) пов'язана з його антиоксидантною, імуномодуючою активністю, регуляторним впливом на продукцію та вивільнення цитокінів [4, 12, 22].

Комплексна протизапальна та антиоксидантна терапія, що сприяє ліквідації дисбалансу в системі ПОЛ-АОЗ, забезпечує рівновагу між токсичними впливами та захисними реакціями в легенях, відіграє важливу роль у лікуванні хронічних інтерстиціальних захворювань легень [9, 12, 17, 23, 24, 52].

Вільнорадикальний механізм вважається провідним у розвитку фібропроліферативних змін у легенях при експериментальному легеневому фіброзі, що індукований блеоміцином, а також при медикаментозному ураженні легень (цитостатики, антагоністи кальцію тощо). Посилення генерації АФК з одночасним виснаженням механізмів АОЗ встановлено при пневмоконіозах [9, 12]. У патогенезі ідіопатичного фіброзуючого альвеоліту (ІФА) – особливої форми хронічної фіброзуючої інтерстиціальної пневмонії – провідна роль належить дисбалансу в системі оксиданти-антиоксиданти із значним зниженням рівня глутатіону в респіраторній системі [16, 17].

Методи впливу на темпи прогресування ІФА через корекцію вільнорадикальних порушень є предметом інтенсивного вивчення на сучасному етапі. У низці досліджень показано, що при ІФА інтенсивність процесів генерації АФК корелює із тяжкістю перебігу та ступенем виснаження антиоксидантної активності плазми. У хворих на ІФА знижується вміст ендогенних антиоксидантів, що пов'язують зі спадковою схильністю [9].

Низький рівень ендогенних АО, а також пряма дія АФК стимулюють проліферацію фібробластів [9,13]. Збереження профіброгенного фенотипу, що полягає у тривалому персистуванні активованих фібробластів і міофібробластів, відбувається в умовах гіпоксії, коли знижується синтез факторів, які стимулюють апоптоз, і підвищується продукція трансформуючого фактору росту-бета. Це, в свою чергу, призводить як до посилення генерації АФК, так і через систему тканинних металопротеїназ – до стимуляції проліферації міофібробластів-фібробластів. Показано, що НАС через корекцію стану АОЗ перешкоджає проліферації фібробластів [16].

В останні роки з'являється все більше доказів позитивних ефектів НАС на вільнорадикальні процеси при ураженні легеневого інтерстицію. Відмічено, що пероральне призначення НАС у дозі 1800 мг на добу (n=16) протягом 5 днів вірогідно підвищує знижений рівень глутатіону у бронхоальвеолярному змиві (БАЗ) у хворих на ІФА (p<0,006). При порівнянні антиоксидантної ефективності різних доз препарату (600, 1800 та 4800 мг) вірогідне підвищення рівня загального глутатіону у БАЗ отримано після внутрішньовенного введення 1800 мг НАС, подальше збільшення дози до 4800 мг не покращувало результат [41].

У численних дослідженнях проводилася оцінка клінічної ефективності флуїмуцилу при ІФА, водночас більшість робіт розглядали лише невеликі групи хворих, не були плацебо-контрольованими, що було їх недоліком – не дозволяло найбільш повно оцінити позитивні ефекти флуїмуцилу. У дослідженні за участю 20 пацієнтів з ІФА відмічено, що при призначенні на тлі стандартної терапії цитостатиками та системними глюкокортикостероїдами флуїмуцилу в дозі 1800 мг/добу протягом 12 тижнів спостерігалася позитивна динаміка клініко-функціонального статусу хворих: вірогідне покращення дифузійної здатності легень (p<0,01), зменшення задишки (у 50% випадків) [12].

Включення флуїмуцилу у програму лікування ІФА (як відомо, кортикостероїди та цитостатики не знижують темпи прогресування легеневого фіброзу) розширює можливості терапевтичного впливу на тяжкість пошкодження легень на різних стадіях запальної та фібропроліферативної реакції [9, 12, 17, 23, 24, 52]. І хоча відношення до АО завжди було неоднозначним через неспецифічність їх дії, ПСПКД щодо вивчення клінічної ефективності флуїмуцилу при ІФА – IFIGENIA (2004 р.) показало обнадійливі результати впливу препарату на перебіг захворювання.

Багатоцентрове проспективне ПСПКД IFIGENIA (Idiopathic Pulmonary Fibrosis International Group Exploring NAC I Annual) за участю пацієнтів із медичних центрів із 7 країн Європи закінчилося у 2004 р. У дослідженні IFIGENIA вивчали ефекти тривалого (протягом 3 років) прийому перорального НАС у високих дозах (1800 мг/добу) у 151 хворого на ІФА на тлі стандартної терапії преднізолоном та азатиоприном. Уже через 12 місяців лікування відмічена позитивна тенденція до зменшення задишки на 17,1% (у групі плацебо – зростання на 39%); клініко-функціональної та рентгенологічної сим-

птоматики - на 1,5% (у групі плацебо – погіршення на 10,1%); вірогідне збільшення ЖЄЛ на 8% ( $p=0,017$ ) у абсолютних величинах та дифузійної здатності легень (DLCO) – на 24% ( $p=0,003$ ).

У хворих, що приймали флуїмуцил, покращувалися інтегральні показники легеневої функції (ЖЄЛ, DLCO, SaO<sub>2</sub>), підвищувалася толерантність до фізичного навантаження і якість життя. За час спостереження не відмічено побічних реакцій від призначення високих доз препарату. Застосування НАС, крім того, знижувало тяжкість побічних ефектів кортикостероїдної терапії.

Таким чином, у дослідженні IFIGENIA переконливо продемонстровано підвищення легеневої функції і покращення якості життя у хворих на ІФА після тривалого курсу лікування флуїмуцилом. Загалом, тривале пероральне застосування флуїмуцилу у дозі 1800 мг/добу можна розглядати як патогенетичне доповнення до імуносупресивної терапії ІФА, що посилює ефекти лікування імуносупресивними препаратами [9, 12, 17, 23, 24, 52].

Позитивні ефекти тривалої терапії високими дозами флуїмуцилу у хворих на ІФА показані також у ПСПКД (Є.Н.Попова і співавт., 2005 р) [12], метою якого була оцінка ефективності флуїмуцилу як антиоксиданту у 68 хворих із гістологічно верифікованим ІФА (за даними відкритих легеневої біопсії). На фоні традиційної терапії (преднізолон, колхіцин, азатіоприн) призначали НАС за 2-етапною схемою: внутрішньовенно у дозі 1800 мг протягом 14 днів, у подальшому – перорально по 1800 мг на добу протягом місяця і ще 3 місяці по 600 мг на добу. Автори виявили позитивну дію флуїмуцилу на антиоксидантну активність тромбоцитів (їх інгібуючий вплив на генерацію АФК лейкоцитами) та антиперекисну активність плазми. У хворих, що отримували флуїмуцил, до кінця спостереження (через 12 місяців від початку терапії) відмічено стійке зростання ЖЄЛ (на 10%), ФЖЄЛ (на 12%), спостерігалася позитивна динаміка ком'ютерно-томографічних по-

казників активності альвеоліту, зростання (DLCO).

Результати дослідження підтверджують ефективність флуїмуцилу як антиоксиданту, який прямо та опосередковано впливає на інтенсивність вільнорадикального окиснення і ліпідних процесів у легеневому інтерстиції. Тривале його призначення у високих дозах у поєднанні з імуносупресивною терапією при ІФА безпечно і патогенетично обгрунтоване, оскільки перешкоджає прогресуванню захворювання [9].

Вищенаведені дані свідчать про можливість медикаментозного впливу щодо сповільнення темпів прогресування фіброзного процесу в легенях у хворих на ідіопатичний фіброзуючий альвеоліт при призначенні високих (1200-1800 мг) добових доз флуїмуцилу (НАС через корекцію антиоксидантної системи захисту перешкоджає проліферації фіброblastів) [9, 12, 17, 23, 24, 52].

Флуїмуцил – препарат з унікальними та різноманітними властивостями. З огляду на вільнорадикальну теорію патогенезу захворювань, N-acetylcysteine (флуїмуцил) рекомендують для тривалого прийому саме як антиоксидант, що дає можливість впливати на патогенетичні механізми формування (прогресування) захворювань. Його застосування поширюється на різні галузі медицини - кардіологію, нефрологію, інтенсивну терапію, гепатологію, вірусологію. Метаболіти N-ацетилцистеїну відіграють важливу роль у досягненні ефекту детоксикації. Флуїмуцил використовують для зменшення побічних ефектів цитостатиків, при токсичних впливах парацетамолу (як антидот). У пульмонології відкриваються нові перспективи до призначення N-acetylcysteine: для профілактики ГРВІ та загострень ХОЗЛ, при ІФА та гострому респіраторному дистрес-синдромі. Важливими є дані про зменшення гіперінфляції легень у хворих із тяжкими стадіями ХОЗЛ. Резерви флуїмуцилу не вичерпані, кожного року ініціюються масштабні дослідження, спрямовані на виявлення його нових ефектів та галузей його застосування.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Балевиц С. Свободнорадикальные процессы и заболевания легких. – М: 1998. - 198 с.
2. Вознесенский Н.А. Длительная терапия Флуимуцилом (N-ацетилцистеином) при хронической обструктивной болезни легких: исследование BRONCUS // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2003. – № 4(11). – С. 44-46.
3. Вознесенский Н.А. Флуимуцил (N-ацетилцистеин) улучшает микроциркуляцию у курящих //

Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2004. – № 4 (15). – С. 46-48.

4. Вознесенский Н.А. Флуимуцил: иммуномодулирующие свойства и эффективность в профилактике вирусных респираторных инфекций // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2005. – № 1(16). - С. 40-42.

5. Єлісеєва О.П., Тимочко М.Ф., Абрагамович О.О. Стратегія і тактика антиоксидантного

захисту в клініці внутрішніх хвороб // Укр. мед. часопис. - 2003. - № 3 (35). - С. 92-98.

6. Кароли Н.А., Ребров А.П. Некоторые механизмы развития легочной гипертензии у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких // Терапевт. арх. - 2005. - № 3. - С.87-93.

7. Киричек А.Т., Зубова Е.О. Молекулярные основы окислительного стресса та возможности его фармакологической регуляції // Междунар. мед. журн. - 2004. - № 1. - С.145-147.

8. Клячкина ТА. Все, что мы знаем о флуимуциле // Врач. - 2004. - №5. - С. 53-56.

9. Патогенетическое и клиническое обоснование применения N-ацетилцистеина (Флуимуцила) при идиопатическом фиброзирующем альвеолите / Попова Е.Н., Корнев Б.М., Резникова К.У., Кондарова О.В. // Пульмонология. - 2005. - №1. - С. 34-41.

10. Плавинский С.Л., Плавинская С.И. Роль антиоксидантов в лечении и профилактике заболеваний человека // Клинич. медицина. - 2004. - №3. - С. 65-74.

11. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия / Казимирко В.К., Мальцев В.И., Бутылин В.Ю., Горобец Н.И. - К.: Морион, 2004. - 160с.

12. Чикина С.Ю. Флуимуцил и современная клиническая практика // Пульмонология. - 2005. - № 4. - С. 97-111.

13. Чучалин А.Г. Система оксиданты-антиоксиданты и пути медикаментозной коррекции // Пульмонология. - 2004. - № 6 - С. 111-115.

14. Anderson M.E., Luo J.L. Glutathione therapy: from prodrugs to genes // Department of Microbiology and Molecular Cell Sciences. - University of Memphis. - 1996. - Vol. 10, N 1. - P.20-26.

15. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease / N. Engl. J. Med. - 2000. - Vol. 343. - P. 269-280.

16. Behr J., Degenkolb B. Intracellular glutathione and bronchoalveolar cells in fibrosing alveolitis: effects of N-acetylcysteine // Eur. Resp. J. - 2002. - Vol. 19. - P. 906-911.

17. Berh J., Demedits M. IFIGENIA: effects of N-acetylcysteine (NAC) on CRP, dyspnea, exercise test and HRCT // Eur. Resp. J. - 2004. - Vol. 24, Suppl. 48. - 668s.

18. Bernard S., LeBlanc P. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Amer. Resp. J. Crit.Care. Med. - 1998. - Vol. 158. -P. 629-634.

19. Cost-effectiveness analysis of oral N-acetylcysteine as a preventive treatment in chronic bronchitis / Grandjean E.M., Berrhet P.M., Ruffman R., Leuenberger P.H. // Pharmacol. Res. - 2000. - Vol. 42, N1. - P.39-50.

20. Cotgreave I.A. N-acetylcysteine: pharmacological consideration and experimental and clinical applications // Adv.Pharmacol. - 1997. - Vol. 38. - P. 205-227.

21. Decramer Marc. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial // Lancet. - 2005. - Vol. 365, N 9470. - P. 1552-1560.

22. De Flora S. Attenuation of influenza-like symptomatology and improvement of cell-mediated immunity with long term N-acetylcysteine treatment // Eur. Resp. J.

- 1997. - Vol. 10. - P.1535-1541.

23. Demedits M., Berh J. IFIGENIA: effects of N-acetylcysteine (NAC) on CRP, dyspnea, exercise test and HRCT // Eur. Resp. J. - 2004. - Vol. 24, Suppl. 48. - 668s.

24. Demedits M., Berh J. IFIGENIA: effects of N-acetylcysteine (NAC) on lung function and gas exchange in IPF patients // Eur. Resp. J. - 2004. - Vol. 24, Suppl. 48. - 668s.

25. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials / Grandjean E.M., Berrhet P.M., Ruffman R., Leuenberger P.H. // Clin. Ther. - 2000. - Vol. 22, N 2. - P.209-221.

26. Eylar E. N-acetylcysteine enhances T cell functions and T cell growth in culture // Immunology. - 1993. - Vol. 5, N 1. - P.97-101.

27. Forman H.J., Torres M. Reactive oxygen species and cell signaling: respiratory burst in macrophage signaling // Amer. J. Resp.Crit.Care. Med. - 2002. - Vol. 166, N 12. - P.4-9.

28. Gerris C.M.J.M., Herrings R.M.C. N-acetylcysteine reduces the risk of rehospitalizations among patients with chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Resp. J. - 2003. - Vol. 21. - P.795-798.

29. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. - NHLBI/WHO Workshop, Report, 2001. - Bethesda: 2001. - 96p.

30. GOLD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease (Update 2003). - National Heart, Lung, and Blood Institute. - 2003. - 96p.

31. Halliwell B.O., Gutteridge J.M.C. Antioxidants and human disease: A general introduction // Nutr.Revs. - 1997. - Vol. 55, N 1, P II. - P. S44-S45.

32. Hansen N.S., Skriver A. Orally administered N-acetylcysteine may improve general well-being in patients with mild chronic bronchitis // Resp. Med. - 1994. - Vol. 88, N 8. - P. 531-535.

33. Herwaarden C.L.A., Bast A., Dekhuijzen P.K. The role of N-acetylcysteine in treatment of COPD; Experimental studies. COPD; diagnosis and treatment. Editors: Herwaarden C.L.A. e.al. // Excerpta Medica. - 1996. - P.118-122.

34. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Exhaled markers of pulmonary diseases // Amer.J. Resp. Crit. Care. Med. - 2001. - Vol. 163. - P. 1693-1722.

35. Koechlin C. Does oxidative stress after quadriceps endurance chronic obstructive pulmonary disease? // Amer. Resp. J.Crit. Care. Med. - 2004. - Vol. 169. - P. 1022-1027.

36. Laurent T. Oxidant-antioxidant balance in granulocytes during ARDS.Effect of N-acetylcysteine // Chest. - 1995. - Vol. 109. - P. 163-166.

37. Lu Q., Bjorkhem I. N-acetylcysteine improves microcirculatory flow during smoking: new effects of an old drug with possible benefits for smokers // Clin.Cardiol. - 2001. - Vol. 24. - P.511.

38. Mac Nee W. Oxidant-antioxidant and COPD // Chest. - 2000. - Vol. 117. - 303S-317S.

39. Medved I., Brown M.J., Bjorksen A.R. Effects of intravenous N-acetylcysteine infusion on time fatigue and potassium regulation during prolonged cycling exercise // J. Appl. Physiol. – 2004. – Vol. 96. – P. 211-217.
40. Medved I., Brown M.J., Bjorksen A.R. N-acetylcysteine enhances muscle cysteine and glutathione availability and attenuates fatigue during prolonged exercise in endurance-trained individuals // J. Appl. Physiol. – 2004. – Vol. 97. – P. 1477-1485.
41. Meyer A., Buhl R. Intravenous N-acetylcysteine and lung glutathione of patients with pulmonary fibrosis and normals // Amer. J. Resp. Crit. Care. Med. – 1995. – Vol. 152, N 3. – P. 1055-1060.
42. Peristeris P., Clark B.D. N-acetylcysteine and glutathione as inhibitors of tumor necrosis factor production // Cell. Immunol. – 1992. – Vol. 140. – P. 390-399.
43. Poole P.J., Black P.N. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review // BMJ. – 2001. – Vol. 322. – P. 1271-1274.
44. Ranazowa H. Imbalance between levels of nitrogen oxides and peroxynitrite inhibitory activity in chronic obstructive pulmonary disease // Thorax. – 2003. – Vol. 58. – P.106-109.
45. Rasmussen J.B., Glennow C. Reduction in days of illness after long-term treatment with N-acetylcysteine controlled tablets in patients with chronic bronchitis // Eur. Resp. J. – 1988. – N 1. – P. 351-355.
46. Repine J.E., Bast A. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease // Amer. J. Crit. Care. Med. – 1997. – Vol. 156. – P. 341-357.
47. Riise G.S., Larson S., Larson P. The intrabronchial microbial flora in chronic bronchitis patients: a target for N-acetylcysteine therapy // Eur. Resp. J. – 1994. – N 7. – P.94-101.
48. Ruffman R. N-acetylcysteine - back to future: Estrado da tribuna medica ticinese. – 2001. – 66p.
49. Schoonover L.L. Oxidative stress and antioxidants // Prog. Cardiovasc. Nurs. – 2001. – Vol. 16, N 1. – P. 30-32.
50. Shattuck K.E., Rassin D.K., Grinnell C.D. N-acetylcysteine protects from glutathione depletion in rats exposed to hyperoxia // J. Parent. Enteral. Nutr. – 1998. – Vol. 22, N 4. – P.228-233.
51. Stey C., Steurer J., Bachmann S. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis; a quantitative systemic review // Eur. Resp. J. – 2000. – Vol. 16. – P. 253-262.
52. Thomeer M., Demedits M. Survival in idiopathic pulmonary fibrosis: results of the IFIGENIA follow up study // Amer. Resp. J. Crit. Care. Med. – 2004. – Vol. 169. – P. 779.
53. Tobin M.J. Chronic obstructive pulmonary disease, pollution, pulmonary vascular disease, transplantation, pleural disease, and lung cancer in AJRCCM. 2002 // Amer. J. Resp. Crit. Care. Med. – 2003. – Vol. 167. – P.356-370.
54. Travaline J.M., Roy B.G. Effect of N-acetylcysteine on human diaphragm strength and fatigability // Amer. J. Resp. Crit. Care. Med. – 1997. – Vol. 156. – P. 1567-1571.
55. Vivekananthan D.P., Penn M.S., Sapp S.K. Use of antioxidant vitamins for prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials // Lancet. – 2003. – Vol. 361. – P. 2017-2023.
56. Yvonne M.V., Persinger R.L., Korn S.H. Reactive nitrogen species and cell signaling: implication for death or survival of lung epithelium // Amer. J. Resp. Crit. Care. Med. – 2002. – Vol. 166, N 12. – P.9-12.



УДК 616 – 007.7:796.412.2:796.344:796.418:616 – 055.25

*І.М. Шевченко*

## **ДИНАМІКА МОРФОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ТА ТЕМПІВ БІОЛОГІЧНОГО РОЗВИТКУ ЮНИХ СПОРТСМЕНОК, ЯКІ ЗАЙМАЮТЬСЯ ХУДОЖНЬОЮ ГІМНАСТИКОЮ**

*Дніпропетровська державна медична академія кафедра фізичної реабілітації, спортивної медицини та валеології (зав. – д. мед. н., проф. В.В. Абрамов)*

**Ключові слова:** спортсменки, біологічний розвиток, фізичний розвиток, художня гімнастика  
**Key words:** female athletes, biological development, physical development, gymnastics floor exercises

**Резюме.** *Обследованы спортсменки в возрасте от 10 до 17 лет, занимающиеся художественной гимнастикой. Результаты исследования показали, что ранняя специализация и интенсификация тренировочного процесса приводят к задержке темпов биологического развития, задержке роста, отставанию развития размеров таза, удлинению нижней конечности у большинства обследованных спортсменок.*  
**Summary.** *Female athletes, aged 10-17 years, engaged in calisthenics were*