

Ретроспективный анализ использования N-ацетилцистеина в лечении ликвидаторов Чернобыльской аварии с радионуклидной пневмопатией

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

S. Yu. Chikina, S. K. Soodaeva, I. D. Kopylev, T. L. Pashkova, A. L. Chernyaev, A. G. Chuchalin

Retrospective analysis of administration of N-acetylcysteine in Chernobyl clean-up workers with radionuclide-induced pneumopathy

Summary

Administration of N-acetylcysteine (Fluimucil, Zambon group, Italy) in Chernobyl clean-up workers with radionuclide-induced pneumopathy was analyzed retrospectively. Clinical and antioxidant activity of the drug was evaluated in 2 regimens: under long-term administration of 600 mg daily orally for 12 months for the purpose of removing radionuclide dust particles out of the lungs when compared with therapeutic bronchopulmonary lavage (BAL) (the 1st stage) and under consecutive administration of 600, 1 200, 1 800, 2 400, and 200 mg daily orally to correct oxidative disorders, every dose was given for 7 days (the 2nd stage). The study enrolled 36 patients, of them 25 participated in the 1st stage and 11 ones were involved in the 2nd stage. Fluimucil as equally as therapeutic BAL improved clinical, morphological and oxidative parameters. The drug more efficaciously improved sputum expectoration (2.9 ± 0.2 vs 3.5 ± 0.1 in the therapeutic BAL group, $p < 0.05$). The 2-fold reduction in the rate and 5-fold reduction in the length of exacerbations were observed under the therapy with Fluimucil. The drug did not influence the lung function parameters. The reasonable dose of the drug was found that of 1 200 mg daily which improved expectoration (3.2 ± 0.4 to 2.2 ± 0.6 , $p < 0.05$) and decreased the MDA plasma level (7.80 ± 0.70 to 2.65 ± 1.17 nm / ml, $p < 0.05$). Further increase in the dose led to excessive inhibition of oxidation without clinical benefit. The drug was well-tolerated in both regimens. Therefore, Fluimucil is an adequate alternative therapy for removing inhaled radionuclide dust particles. The most reasonable dose of the drug in terms of clinical and antioxidant activity is 1 200 mg daily.

Резюме

Проведен ретроспективный анализ использования N-ацетилцистеина (Флуимуцил, Zambon group, Италия) у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС с радионуклидной пневмопатией. Клиническая и антиоксидантная активность препарата исследовалась в двух режимах: при длительном назначении стандартной дозы 600 мг / сут. с целью элиминации пылевых радионуклидсодержащих частиц из дыхательных путей и сравнении с элиминационными бронхо-альвеолярными лаважами (БАЛ) (1-й этап) и при назначении высоких доз — до 2 400 мг / сут. — для коррекции окислительных нарушений в респираторной системе (2-й этап).

В исследовании участвовали 36 ликвидаторов: 25 человек на 1-м этапе и 11 человек — на 2-м этапе. На 1-м этапе флуимуцил назначался ежедневно в течение 12 мес. в дозе 600 мг / сут. перорально, на 2-м этапе — по 600, 1 200, 1 800, 2 400 и 200 мг / сут. перорально, по 7 дней в каждой дозе.

Влияние флуимуцила на клинико-морфологический и окислительный статус было аналогично эффектам элиминационных БАЛ и более выражено в улучшении откашливания мокроты ($3,5 \pm 0,1$ баллов в группе БАЛ и $2,9 \pm 0,2$ баллов в группе флуимуцила, $p < 0,05$). Длительность обострений хронического бронхита (ХБ) на фоне приема флуимуцила сократилась вдвое, частота обострений — в 5 раз. Препарат не повлиял на бронхиальную проходимость.

Оптимальной дозой флуимуцила признана доза 1 200 мг / сут., которая существенно улучшила откашливание мокроты (с $3,2 \pm 0,4$ до $2,2 \pm 0,6$ баллов, $p < 0,05$) и снизила концентрацию МДА в плазме крови (с $7,80 \pm 0,70$ до $2,65 \pm 1,17$ нм / мл, $p < 0,05$). Дальнейшее повышение дозы препарата вызывало чрезмерное угнетение окислительных процессов и не давало дополнительного клинического улучшения. Переносимость флуимуцила была хорошей.

Полученные результаты позволяют рассматривать флуимуцил как адекватную замену элиминационных БАЛ. Наиболее целесообразной с позиций клинического улучшения и нормализации антиоксидантной активности у больных с радионуклид-обусловленным поражением дыхательных путей является суточная доза флуимуцила 1 200 мг.

В апреле 2006 г. исполнилось 20 лет с момента аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС). Большинство лиц, участвовавших в ликвидации последствий этой аварии, пострадало не столько от прямого воздействия радиации, сколько от ингаляции радионуклидсодержащего пылевого аэрозоля [1], что явилось причиной высокой заболеваемости респираторной патологией среди ликвидаторов Чернобыльской аварии и жителей загрязненных территорий [2].

Основным клиническим проявлением хронической респираторной патологии в отдаленном периоде

после ингаляционного воздействия радионуклидсодержащей пыли, которая была названа радионуклидной пневмопатией, является синдром хронического бронхита (ХБ) с малопродуктивным кашлем и прогрессирующей одышкой при повседневной физической активности. Главная патогенетическая черта этого синдрома — депонирование частиц "чернобыльской пыли" в дыхательных путях в течение длительного времени [3–7] (рис. 1а, б). Аналогичная картина наблюдается при пневмокониозах, когда перегруженные пылевыми частицами макрофаги

не способны завершить фагоцитоз и становятся источником множества медиаторов (интерлейкины, активные формы кислорода, протеолитические ферменты и т. д.), которые вызывают дисбаланс свободнорадикальных процессов в ткани легких в сторону усиления окислительного метаболизма: увеличивается уровень малонового диальдегида (МДА), повышается концентрация ионов кальция и внутриклеточных генераций активных форм кислорода в АМ, концентрация ферритина в жидкости БАС, что приводит к повреждению легочных структур, высокой активности воспалительных реакций, развитию легочного интерстициального фиброза [8, 9]. Более того, активные формы кислорода способны повреждать молекулу ДНК с высоким риском развития злокачественных опухолей легких [10, 11].

У ликвидаторов, наблюдавшихся в НИИ пульмонологии, также отмечалось повышение уровня МДА и концентрации ионов кальция в бронхо-альвеолярных лаважах (БАЛ) и уровня перекисного окисления липидов в АМ по сравнению с обычными курильщиками [12]. С течением времени у них происходит естественная элиминация пылевых частиц из дыхательных путей за счет мукоцилиарного клиренса, ретенции в лимфатических узлах, формирования кальциевой капсулы, однако скорость ее крайне мала, и подобные пылевые частицы обнаруживаются в АМ таких пациентов даже спустя 16–18 лет после контакта с радионуклидами [4].

Именно поэтому главное место в лечении данной категории больных с самого начала отводилось элиминации депонированной пыли из респираторной системы. Первоначально с этой целью проводились лечебные БАЛ, механически удаляющие из дыхательных путей альвеолярные макрофаги с пылевыми частицами, аналогично лечению легочного альвеолярного протеиноза [13]. Каждая процедура проводилась 1 раз в 3 мес. и состояла в посегментарном введении в каждое легкое 1 000–1 500 мл стерильного физиологического

раствора с немедленной его аспирацией. Такая лечебная программа давала хороший результат в виде ускорения клинко-эндоскопической ремиссии, уменьшения частоты обострений бронхита, улучшения бронхиальной проходимости и значительного снижения радионуклидсодержащих пылевых частиц в легких [13]. Но вместе с тем, лечебные БАЛ требовали, во-первых, обязательной госпитализации больного; во-вторых, участия бронхолога, владеющего методикой лечебного лаважа; в-третьих, имели ряд противопоказаний (тяжелая бронхиальная обструкция, непереносимость местно-анестезирующих препаратов, тромбоцитопения и нарушения свертывающей системы крови, гипоксемия, выраженная бронхиальная гиперреактивность, тяжелые сопутствующие заболевания) [14]. Это стало причиной поиска альтернативных методов элиминационной терапии.

Все вышеизложенное привело нас к необходимости исследовать клиническую и антиоксидантную эффективность N-ацетилцистеина (NAC) (Флуимуцил, *Zambon group*, Италия) у ликвидаторов Чернобыльской аварии, имевших в отдаленном периоде картину радионуклидной пневмопатии, тем более что в последние годы в мировой практике большие дозы N-ацетилцистеина стали использовать в лечении больных легочным фиброзом различного генеза [15–20].

Материалы и методы

Структура исследования и характеристика пациентов

Исследование состояло из 2 этапов: 1) исследование клинической и антиоксидантной активности флуимуцила при длительном применении в стандартной дозе 600 мг / сут. и сравнение его клинической эффективности с эффективностью элиминационных БАЛ (1996–1998 гг.), и 2) сравнительный анализ клинической и антиоксидантной эффективности высоких доз флуимуцила (2000 г.).

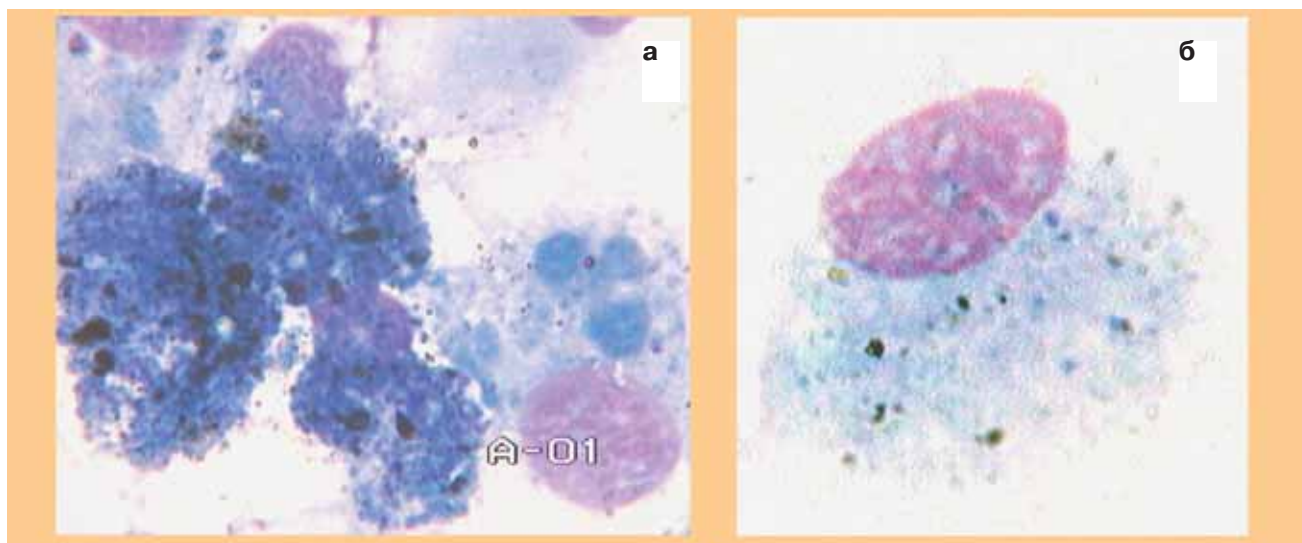


Рис. 1. Включения пылевых частиц в цитоплазме альвеолярных макрофагов ликвидаторов аварии на ЧАЭС (а) и обычных курильщиков (б)

Таблица 1
Характеристика групп ликвидаторов, получавших различные виды элиминационной терапии

Показатель	Группа БАЛ n = 10	Группа НАС n = 15
Возраст, годы	39,5 ± 3,6	40,8 ± 2,4
Число курильщиков	8 (80 %)	21 (84 %)
Стаж курения, пачко-лет	18,4 ± 6,7	19,8 ± 5,1
Длительность пребывания на ЧАЭС, дни	92,5 ± 27,8	91,4 ± 6,8
Длительность заболевания ХБ, годы	5,4 ± 1,6	6,0 ± 0,4

1-й этап

На этом этапе исследование носило проспективный, открытый, сравнительный характер. В нем участвовали 25 ликвидаторов (все мужчины), из которых 10 человек получали элиминационные БАЛ 1 раз в 3 мес. в течение года, 15 человек принимали флуимуцил 600 мг / сут. перорально ежедневно в течение года.

Критериями включения были: отсутствие хронических респираторных заболеваний до работы в Чернобыле, отсутствие неблагоприятных профессиональных воздействий в течение всей жизни, участие в ликвидационных работах на ЧАЭС в 1986–1987 гг. — в период максимальной экспозиции радионуклид-содержащей пыли, выполнение аварийных работ, связанных с высокой запыленностью приземного воздушного слоя, появление первых респираторных жалоб после работ на ЧАЭС.

Критериями исключения для лечения БАЛ были противопоказания для проведения элиминационного БАЛ (см. выше), для лечения флуимуцилом — кровохарканье, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в период обострения, непереносимость N-ацетилцистеина [21].

Обе группы были сравнимы по возрасту, числу курильщиков и стажу курения, длительности пребывания в районе ЧАЭС, длительности заболевания, которая рассчитывалась от момента появления первых респираторных жалоб после участия в ликвидационных работах (табл. 1).

Кроме указанного лечения, все пациенты получали терапию ингаляционными β_2 -агонистами короткого действия и ипратропиума бромидом, пролонги-

Таблица 2
Оценка выраженности симптомов ХБ в баллах

Симптом	Баллы
Кашель	
по утрам	1
в дневное время	2
круглосуточно	3
Трудности откашливания мокроты	
отсутствуют	1
небольшие	2
умеренные	3
значительные	4
Одышка при повседневных физических нагрузках	
при быстрой ходьбе	1
при спокойной ходьбе	2
при самообслуживании	3
в покое	4

рованными теофиллинами, при наличии показаний — антибиотиками различных групп.

Выраженность клинических симптомов ХБ (кашля, затруднений в откашливании мокроты, одышки) оценивали в баллах (табл. 2), подсчитывали число обострений ХБ в течение года и их среднюю продолжительность. Под обострениями ХБ понимали эпизоды усиления одышки либо увеличения объема мокроты, либо усиления гнойного характера мокроты [22].

Функцию внешнего дыхания (ФВД) оценивали при спирометрии, проводимой по общепринятым стандартам [23].

Число АМ с включениями частиц "чернобыльской пыли" в цитоплазме подсчитывали при цитологическом исследовании БАС. БАС собирали из IX–X сегментов правого легкого во время проведения бронхоскопии гибким бронхоскопом "Olympus" под местной анестезией 2%-ным раствором лидокаина: в сегментарный бронх порциями по 50 мл дробно вводился стерильный, подогретый до 37 °С физиологический раствор общим объемом 250 мл. Каждая порция сразу же аспирировалась в силиконовую пробирку.

Активность окислительных процессов оценивали по концентрации МДА и ионов кальция в АМ БАС.

2-й этап

Следующий, 2-й, этап исследования был проспективным, открытым и продолжался 5 нед. В нем участвовали 11 ликвидаторов (все мужчины) в возрасте от 37 до 48 лет, в среднем 43,8 ± 3,1 года ($M \pm SD$). Все 11 человек были курильщиками со стажем курения от 0,3 до 25 пачко-лет (в среднем 12,8 ± 2,8 пачко-лет). Длительность участия в ликвидационных работах на ЧАЭС этих пациентов составила в среднем 98,2 ± 8,6 дней, длительность существования ХБ к моменту исследования — 9,0 ± 0,7 года. Использовали те же критерии включения и исключения, что и на 1-м этапе. Если пациенту ранее назначали любой препарат N-ацетилцистеина и другие антиоксиданты, эти лекарства отменяли не позднее, чем за 1 мес. до вхождения в данное исследование.

Пациенты получали флуимуцил последовательно в суточных дозах 600, 1 200, 1 800, 2 400 и 200 мг, каждая доза назначалась в течение 7 дней. Исходно и на 8-й день приема препарата в каждой дозировке оценивали выраженность одышки, кашля и затруднений в откашливании мокроты в баллах (см. табл. 2), определяли концентрацию МДА и ионов кальция в плазме крови, мониторировали основные показатели бронхиальной проводимости (ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁ / ФЖЕЛ).

Помимо флуимуцила, пациенты принимали ингаляционные β_2 -агонисты и ипратропиума бромид, пролонгированные теофиллины, ингаляционные стероиды в суточной дозе 1 000–1 500 мкг.

Статистический анализ

Расчет статистических показателей проводился с применением компьютерной статистической прог-

Таблица 3
Динамика респираторных симптомов на фоне лечения БАЛ и флуимуцилом

Показатель	Группа БАЛ, n = 10		Группа НАС, n = 15	
	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
Кашель, баллы	2,7 ± 0,2	1,3 ± 0,3*	2,1 ± 0,2	0,8 ± 0,3**
Откашливание мокроты, баллы	6,7 ± 0,3	3,5 ± 0,1*	5,1 ± 0,2	2,9 ± 0,2*** ^
Одышка, баллы	2,6 ± 0,1	1,3 ± 0,3*	2,9 ± 0,2	1,3 ± 0,4**
Число обострений в год	3,0 ± 0,2	1,2 ± 0,2*	5,8 ± 0,3	1,1 ± 0,4**
Длительность обострений, дни	не оценивалась		18,1 ± 1,2	8,8 ± 0,8**
Частота обострений	не оценивалась		5,8 ± 0,3	1,1 ± 0,4**
Число АМ БАС с пылевыми включениями, %	47,4 ± 7,9	11,3 ± 2,9*	12,1 ± 4,7	2,1 ± 1,7**
ОФВ ₁ , % _{долж.}	73,7 ± 2,5	83,2 ± 3,5*	103,9 ± 13,1	99,1 ± 9,8
ФЖЕЛ, % _{долж.}	87,9 ± 6,1	94,6 ± 4,7*	105,6 ± 11,8	103,6 ± 13,1
МДА в БАС, нмоль / мл	1,8 ± 0,4	1,1 ± 0,6*	3,2 ± 0,2	2,6 ± 0,1***
Са ⁺⁺ в БАС, мкмоль / л	2,3 ± 2,1	2,0 ± 1,1*	1,4 ± 0,2	0,2 ± 0,1***

Примечание: Сравнение показателей исходно и после лечения в группе БАЛ * — $p < 0,05$; в группе НАС ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$. Сравнение показателей после лечения между группами БАЛ и НАС: ^ — $p < 0,05$.

раммы Statistica 6.0. Вычисляли средние величины и стандартное отклонение. Сравнение показателей проводилось по критерию Манна–Уитни либо по t-критерию Стьюдента, достоверной считалась разница значений при $p < 0,05$.

Результаты

1-й этап

До начала лечения обе группы ликвидаторов имели сходный клинический, функциональный и оксидантный статус респираторной системы (табл. 3). Через 12 мес. лечения в обеих группах получено существенное улучшение всех клинических показателей. Флуимуцил и БАЛ в равной степени уменьшили тяжесть кашля и одышки, число обострений бронхита, снизили активность окислительных процессов в альвеолярных макрофагах БАС и содержание АМ с цитоплазматическими пылевыми включениями. Достоверная разница в конечных результатах получена только для откашливания мокроты: через год лечения пациенты, получавшие флуимуцил, прилагали значительно меньшее усилие для откашливания по сравнению с теми, кто получал элиминационные БАЛ. Длительность обострений ХБ на фоне приема флуимуцила сократилась вдвое, частота обострений снизилась более чем в 5 раз; в группе БАЛ этот показатель не оценивался.

В то же время бронхиальная проходимость на фоне применения элиминационных БАЛ достоверно улучшилась, а в группе флуимуцила существенно не изменилась (см. табл. 3).

2-й этап

Клиническое состояние

По мере увеличения дозы препарата до 1 200 мг / сут. интенсивность кашля имела тенденцию к снижению, хотя и не была достоверной. При дальнейшем увеличении дозы кашель менялся неоднозначно, но все же оставался слабее исходного уровня (рис. 2).

Откашливание мокроты требовало меньших усилий уже через неделю лечения, но максимально этот эффект появился только на фоне приема 1 200 мг / сут. препарата (с $3,2 \pm 0,4$ до $2,2 \pm 0,6$ баллов, $p < 0,05$), оставаясь практически неизменным при дальнейшем наращивании дозы. При переводе пациентов спустя 4 нед. лечения на поддерживающую дозу 200 мг / сут. у 2 из них, несмотря на отсутствие клинических признаков обострения ХБ, отхождение мокроты вновь стало ухудшаться (см. рис. 2).

Одышка при повседневных физических нагрузках исходно была оценена в среднем в $1,6 \pm 0,3$ балла, на фоне лечения она существенно не менялась, составив к концу 5-й нед. $1,4 \pm 0,7$ баллов (см. рис. 2).

Показатели бронхиальной проходимости также не претерпели достоверных изменений: исходно ФЖЕЛ в среднем составлял 86 %_{долж.}, ОФВ₁ — 71 %_{долж.}, ОФВ₁ / ФЖЕЛ — 83 %, после приема 2 400 мг флуимуцила — 89 %_{долж.}, 82 %_{долж.} и 92 %, соответственно.

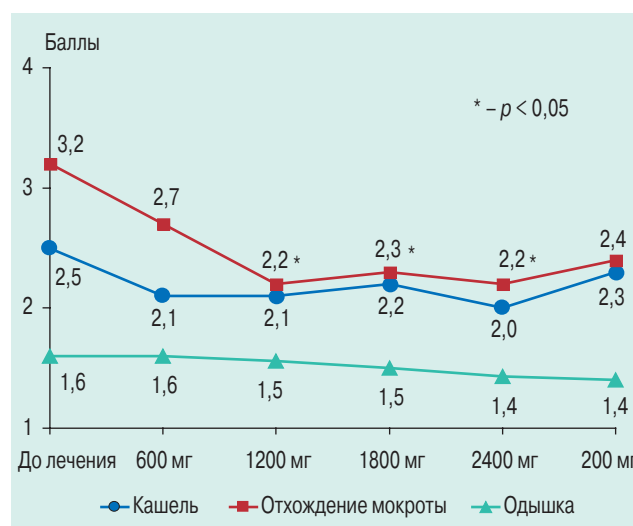


Рис. 2. Динамика интенсивности кашля и затруднений в откашливании мокроты на фоне приема различных доз флуимуцила

Окислительный статус

Исходно у ликвидаторов этой группы был выявлен дисбаланс в системе "окислители-антиоксиданты" в сторону усиления окислительных процессов, в частности, уровень МДА в плазме крови был повышен в 3,3 раза по сравнению с нормой ($7,80 \pm 0,70$ нм / мл при норме $2,33 \pm 0,87$ нм / мл), а концентрация свободных ионов кальция — в 1,7 раза ($2,02 \pm 0,20$ ммоль / л при норме $1,17 \pm 0,12$ ммоль / л) (рис. 3а, б). На фоне приема флуимуцила в дозе 600 мг / сут. уровень МДА значительно снизился (до $3,23 \pm 2,34$ нм / мл), но при этом все еще превышал норму. И только на фоне 1 200 мг / сут. препарата концентрация МДА приблизилась к нормальному уровню и составила $2,65 \pm 1,17$ нм / мл ($p < 0,05$). При увеличении дозы до 1 800 и 2 400 мг / сут. уровень МДА опустился ниже нормы — до $1,42 \pm 0,30$ и $1,43 \pm 0,43$ нм / мл, соответственно.

Концентрация ионов кальция под влиянием флуимуцила также снижалась по мере увеличения доз препарата. Тем не менее, достоверного снижения этого показателя и полной нормализации его мы не получили даже при назначении больших доз флуимуцила.

При уменьшении дозы флуимуцила до 200 мг / сут. концентрация МДА и ионов кальция вновь возросли до $3,27 \pm 1,25$ нм / мл и $1,76 \pm 1,51$ ммоль / л, соответственно, т. е. эти показатели практически вернулись к исходному уровню.

Назначение больших доз флуимуцила в отдельных случаях сопровождалось побочными эффектами: тошнота (1 человек или 4 %), изжога (1 человек или 9 %). Эти явления исчезали без дополнительного лечения при снижении дозы препарата. В целом, переносимость флуимуцила была хорошей.

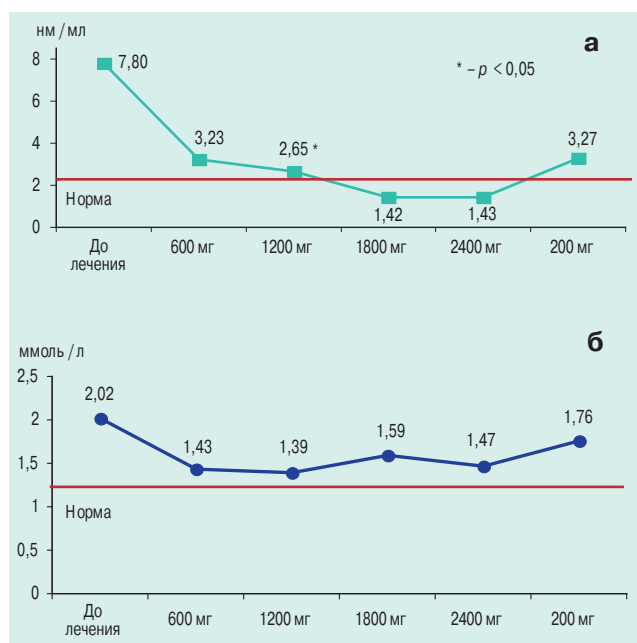


Рис. 3. Динамика окислительного статуса у ликвидаторов на фоне лечения высокими дозами флуимуцила: а) — концентрация МДА в плазме крови; б) — концентрация ионов кальция в плазме крови

Обсуждение

Результаты данного исследования показали, что флуимуцил в суточной дозе 600 мг при длительном назначении в течение года способствует элиминации частиц "чернобыльской пыли", депонированной в альвеолярных макрофагах, уменьшает активность окислительных и воспалительных процессов. По своему элиминационному воздействию флуимуцил практически не отличается от лечебных БАЛ, а в клиническом отношении даже превосходит их, значительно лучше влияя на откашливание мокроты. Это дает основание использовать его как альтернативу элиминационным лаважам и рекомендовать как базисный препарат при бронхолегочной патологии у ликвидаторов аварии на ЧАЭС. Эти результаты согласуются с ранее опубликованными данными о снижении выраженности клинических проявлений хронического бронхита [24, 25], уменьшении частоты и длительности его обострений [26, 27].

Полученные нами результаты подтверждают эффективность N-ацетилцистеина как антиоксиданта, но, как показало исследование, это свойство препарата во многом зависит от его дозы. У ликвидаторов, по-видимому, в силу особенностей патогенеза их легочной патологии окислительный статус нарушен гораздо в большей степени, чем у обычных больных ХОБЛ [28], поэтому доза флуимуцила, рекомендуемая в обычных клинических ситуациях, оказалась у них недостаточно эффективной для нормализации окислительного статуса, а максимальный эффект был получен при суточной дозе 1 200 мг / сут., что позволяет рекомендовать именно эту дозу для лечения радионуклидной пневмопатии ликвидаторов. В тоже время нельзя не принимать во внимание, что при увеличении дозы препарата более 1 200 мг / сут. уровень МДА в сыворотке крови опустился ниже нормы, что также является нежелательным явлением.

Существенным ограничением данного исследования явилась его маленькая мощность, вероятно, этим объясняется неотчетливая динамика интенсивности кашля и концентрации ионов кальция в сыворотке крови при увеличении дозы флуимуцила.

Выводы

1. Флуимуцил представляет собой адекватную замену элиминационных БАЛ, поскольку позволяет эффективно элиминировать радионуклидсодержащие пылевые частицы из дыхательных путей ликвидаторов, что ведет к улучшению клинического и свободнорадикального статуса.
2. Наиболее эффективной как в клиническом отношении, так и в плане антиоксидантной активности для больных с поражением дыхательных путей радионуклидами является суточная доза флуимуцила 1 200 мг. Дальнейшее увеличение дозы флуимуцила у таких больных нецелесообразно.

3. Флуимуцил в дозе до 2 400 мг в сут. не вызывает серьезных побочных эффектов и хорошо переносится больными.

Литература

1. Кутков В.А. Радионуклидное загрязнение воздушной среды в результате аварии на Чернобыльской АЭС и облучение легких. В кн.: Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Вуазен К. (ред.) Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. М.: Грантъ; 1998. 10–43.
2. Цыб А.Ф., Иванов В.К., Туков А.Р., Горский А.И. Оценка показателей заболеваемости, смертности, их дозовая зависимость для участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. В кн.: Проблемы смягчения последствий Чернобыльской катастрофы: Материалы Международного симпозиума. Брянск; 1993. 171–173.
3. Чучалин А.Г. Аэрозольные радионуклидные пневмопатии. Пульмонология 1993; 4: 6–9.
4. Чикина С.Ю. Клинико-морфологическая и генетическая характеристика бронхолегочной системы у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленные сроки: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М.; 2002.
5. Шарпен К., Черняев А.Л., Грובהва О.М. Морфометрическая характеристика альвеолярных макрофагов ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленный период. В кн.: Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Вуазен К. (ред.) Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. М.: Грантъ; 1998. 107–117.
6. Черняев А.Л., Неклюдова Г.В., Плешанов П.Г. и др. Химические соединения и концентрации тяжелых элементов, обнаруженных в альвеолярных макрофагах бронхо-альвеолярного лаважа ликвидаторов аварии на ЧАЭС. В кн.: Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Вуазен К. (ред.) Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. М.: Грантъ; 1998. 123.
7. Грובהва О.М., Черников В.П., Черняев А.Л., Вуазен К. Цитологическая и ультраструктурная характеристика бронхоальвеолярных смывов ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции в отдаленные сроки. В кн.: Чучалин А. Г., Черняев А. Л., Вуазен К. (ред.) Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. М.: Грантъ; 1998. 86–106.
8. Соодаева С.К. Свободнорадикальные механизмы влияния асбестовых волокон на организм: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1996.
9. Величковский Б.Т. Новые представления о патогенезе профессиональных заболеваний легких пылевой этиологии. Пульмонология 1995; 1: 6–16.
10. DeFlora S., Izzorri A., D'Agostini F., Cesarone C.F. Antioxidant activity and other mechanisms of thiols involved in chemoprevention of mutation and cancer. Am. J. Med. 1991; 91: 122–130.
11. Wei Y.H. Oxidative stress and mitochondrial DNA mutations in human aging. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., Jan 1998; 217: 53 – 63.
12. Бизюкин А.В., Ягмуров Б.Х., Тимофеев А.А., Соодаева С.К. Свободнорадикальные процессы на отдаленных сроках радиационного воздействия. Пульмонология 1993; 4: 67–70.
13. Марачева А.В. Особенности диагностики и лечения заболеваний органов дыхания у лиц, участвовавших в ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 1997.
14. Schulte W., Costabel U. Biopsies and bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. In: Strausz J. (ed.) Pulmonary Endoscopy and Biopsy Techniques. Eur. Respir. Monograph 1998; 3 (9): 171–180.
15. Beeh K.M., Beier J., Haas I.C. et al. Glutathione deficiency of the lower respiratory tract in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Eur. Respir. J. 2002; 19: 1119–1123.
16. Behr J., Degenkolb B., Krombach F., Vogelmeier C. Intracellular glutathione and bronchoalveolar cells in fibrosing alveolitis: effects of N-acetylcysteine. Eur. Respir. J. 2002; 19: 906–911.
17. Meyer A., Buhl R., Magnussen H. The effect of oral N-acetylcysteine on lung glutathione levels in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur. Respir. J. 1994; 7: 431–436.
18. Meyer A., Buhl R., Kampf S., Magnussen H. Intravenous N-acetylcysteine and lung glutathione of patients with pulmonary fibrosis and normals. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 152 (3): 1055–1060.
19. Behr J., Maier K., Degenkolb B. et al. Antioxidant and clinical effects of high-dose N-acetylcysteine in fibrosing alveolitis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 156: 1897–1901.
20. Demedts M.G.P., Nicholson A.G., Verbeken E.K. et al. Ifigenia-study on N-acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): comparison of HRCT and lung biopsy. Eur. Respir. J. 2001; 18 (suppl. 33): 527.
21. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков: Торсинг; 1997. 350–351.
22. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann. Intern. Med. 1987; 106 (2): 196–204.
23. Стандартизация легочных функциональных тестов. Европейское общество угля и стали. Пульмонология 1993; Прил. 1–65.
24. Tattersall A.B., Bridgman K.M., Huitson A. Acetylcysteine (Fabrol) in chronic bronchitis — a study in general practice. J. Intern. Med. Res. 1983; 11: 279–284.
25. Stey C., Steurer J., Bachmann S. et al. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review. Eur. Respir. J. 2000; 16: 253–262.
26. Rasmussen J.B., Glennow C. Reduction in days of illness after long-term treatment with N-acetylcysteine controlled release tablets in patients with chronic bronchitis. Eur. Respir. J. 1988; 1: 351–355.
27. Decramer M., Rutten-van Molken M., Dekhuijzen P.N. et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2005; 365 (9470): 1552–1560.
28. Аммосова С.П. Особенности клинического течения хронического бронхита у ликвидаторов аварии на ЧАЭС и эффективность длительного применения N-ацетилцистеина в их комплексном лечении: Автореф. ... канд. мед. наук. М.; 1998.

Поступила 10.04.06
© Коллектив авторов, 2006
УДК 616.24-001.29-085.272