

С.Н.Авдеев, С.З.Батын, З.М.Мержоева, А.Г.Чучалин

Высокие дозы N-ацетилцистеина при остром респираторном дистресс-синдроме

ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России": 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, к. 4

S.N.Avdeev, S.Z.Batyn, Z.M.Merzhoeva, A.G.Chuchalin

High doses of N-acetylcysteine in acute respiratory distress syndrome

Summary

The study was aimed at evaluation of clinical efficacy of N-acetylcysteine (NAC) in patients with early-stage acute respiratory distress syndrome (ARDS). This was a prospective open comparative study. The study group patients were treated with i.v. infusions of NAC 70 mg/kg for 10–12 h per day during 7 days. The study involved 37 patients with ARDS aged 46 ± 8 years. The main cause of ARDS was pneumonia including that caused by H1N1 influenza virus. The patients underwent invasive (pulmonary artery catheterization) and non-invasive (by echocardiography) assessment of central haemodynamics, blood gas analysis, fibrobronchoscopy with subsequent cytological examination of broncho-alveolar lavage fluid, and investigation of respiratory mechanics. Patients treated with NAC demonstrated rapid and significant increase in $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ in comparison with the controls (253 ± 29 vs 178 ± 24 mm Hg; $p = 0.050$) after 1 day of therapy. While continuing the treatment this difference became greater. In the NAC group, the cardiac index and stroke volume significantly increased (from 2.52 ± 0.11 to 2.66 ± 0.13 L/min/m²; $p = 0.034$ and from 50 ± 6 to 58 ± 8 mL; $p = 0.041$, respectively). The NAC patients had also a slight decrease in the total number of neutrophils (from 376 ± 125 to 223 ± 78 cell / mm³; $p = 0.066$). The mortality was approximately equal in both the groups (38.5 % in the NAC group and 42.9 % in the control group; $p = 0.873$) but NAC patients tended to shorter duration of respiratory support and of stay in ICU and in the hospital. There was a tendency to lower rate of polyorgan insufficiency syndrome in NAC patients (23.1 % vs 64.3 %; $p = 0.077$).

Therefore, treatment with NAC in ARDS patients led to rapid and significant improvement of oxygenation, cardiac index and left ventricular stroke volume, reduced the rate of development of polyorgan deficiency syndrome but failed to decrease mortality.

Key words: acute respiratory distress syndrome, N-acetylcysteine, acute respiratory failure.

Резюме

Целью исследования была оценка клинической эффективности N-ацетилцистеина (NAC) у больных с ранними стадиями острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Исследование было проспективным открытым сравнительным, длительность его составляла 7 дней. Больным основной группы назначали NAC (Флуимуцил) в дозе 70 мг/кг массы тела в виде постоянной внутривенной инфузии в течение 10–12 ч в сутки. В исследование были включены 37 больных ОРДС в возрасте 46 ± 8 лет (основная причина ОРДС – пневмония, в т. ч. вызванная вирусом гриппа А (H1N1)). В ходе исследования у больных ОРДС проводились инвазивная (катетеризация легочной артерии) и неинвазивная (эхокардиографическая) оценка центральной гемодинамики, оценка газового состава крови, фиброbronхоскопическое исследование с выполнением цитогаммы бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и оценка параметров механики дыхания. У больных ОРДС, получавших терапию NAC, был отмечен быстрый и значительный прирост показателей $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$, по сравнению с группой контроля, через 1 сут. терапии (253 ± 29 vs 178 ± 24 мм рт. ст.; $p = 0,050$), в дальнейшем различие стало еще более выраженным. У больных группы NAC наблюдались достоверное повышение сердечного индекса (от $2,52 \pm 0,11$ до $2,66 \pm 0,13$ л/мин/м²; $p = 0,034$) и ударного объема левого желудочка (ЛЖ) (прирост – от 50 ± 6 до 58 ± 8 мл; $p = 0,041$). У больных группы NAC происходило небольшое снижение общего числа нейтрофилов БАЛ (от 376 ± 125 до 223 ± 78 клеток/мм³; $p = 0,066$). Летальность была приблизительно одинаковой в обеих группах (38,5 % – в группе NAC и 42,9 % – в группе контроля; $p = 0,873$), была отмечена тенденция к меньшему сроку респираторной поддержки и времени нахождения больных в ОРИТ и в стационаре у больных, получавших NAC. Также была выявлена тенденция к уменьшению числа случаев синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) на фоне использования NAC (23,1 % vs 64,3 %; $p = 0,077$). Таким образом, терапия NAC у больных ОРДС приводит к быстрому и значительному улучшению показателей оксигенации, повышению сердечного индекса и ударного объема ЛЖ, к уменьшению числа случаев СПОН, но не снижает летальность больных ОРДС.

Ключевые слова: острый респираторный дистресс-синдром, N-ацетилцистеин, острая дыхательная недостаточность.

Для острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) характерны повреждение эндотелия и повышенная проницаемость альвеоло-капиллярного барьера [1]. На протяжении всего течения ОРДС внутри альвеол присутствуют белковый экссудат и повышенное количество макрофагов и нейтрофилов [2]. Одним из важных звеньев патогенеза ОРДС является оксидативное повреждение структур легких, т. е. повреждение, вызываемое активными формами кислорода или свободными радикалами [3–6]. Существуют веские доказательства роли свободных радикалов

в патогенезе ОРДС: показано их повреждающее действие на протеины клеток и матрикса, липиды и нуклеиновые кислоты [7–10]. Кроме того, свободные радикалы приводят к инаktivации антипротеазных энзимных систем [11], повреждению факторов транскрипции, таких как активатор протеина-1 и ядерный фактор (NF)- κ B, в результате чего происходит усиление экспрессии провоспалительных генов [12, 13].

Антиоксидантная защита у больных ОРДС также нарушена: концентрация и активность одного из

наиболее активных компонентов антиоксидантной защиты — глутатиона (GSH) — в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) значительно снижены [14]. GSH — один из главных факторов защиты организма человека от эндогенных токсичных агентов (продуктов клеточного аэробного дыхания и метаболизма фагоцитов) и экзогенных токсичных агентов (оксида азота, оксида серы, других компонентов сигаретного дыма, поллютантов). Синтез GSH происходит в основном в печени и в легких. GSH выявляют в плазме крови и в эпителиальных клетках дыхательных путей [15], однако наивысшей концентрации он достигает в жидкости, покрывающей эпителий, где его содержание превосходит уровень в плазме в 100 раз [16].

Одним из немногих лекарственных препаратов, способных увеличить эндогенный пул GSH, является N-ацетилцистеин (NAC). NAC довольно легко проникает в клетки, где в результате реакции деацетилизации превращается в цистеин, т. е. является предшественником GSH. В то же время NAC обладает и прямыми антиоксидантными свойствами, которые связаны со способностью его тиольных групп к взаимодействию с электрофильными группами свободных радикалов [17]. Кроме того, NAC подавляет формирование провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-8 и фактор некроза опухоли- α [18].

В многочисленных исследованиях было показано, что NAC с успехом может использоваться при различных заболеваниях легких [19]. Протективные эффекты NAC при ОРДС продемонстрированы во многих экспериментальных и клинических исследованиях [20–22]. Показано, что у больных ОРДС NAC повышал содержание внутриклеточного GSH и снижал содержание конъюгированных диенов в крови — маркеров оксидативного стресса [23]. В нескольких рандомизированных клинических исследованиях назначение высоких доз NAC позволило ускорить разрешение ОРДС, увеличить индекс оксигенации, улучшить комплаенс легких, повысить сердечный выброс и снизить длительность респираторной поддержки [24–26]. Дозы NAC в этих исследованиях были очень высокими и составляли от 40 мг/кг в сутки [24] до 480 мг/кг в сутки [27]. Однако, несмотря на уже доказанный положительный эффект NAC, его использование при ОРДС по-прежнему является предметом дискуссий, т. к. не было продемонстрировано его влияние на летальность больных. Кроме того, в некоторых исследованиях при назначении NAC его положительное воздействие отсутствовало [28]. Такие противоречивые результаты эффективности NAC при ОРДС могут быть связаны со многими факторами: различными причинами ОРДС и стадиями, наличием полиорганной недостаточности, колебаниями доз и длительности приема и, наконец, даже генетическими аспектами антиоксидантной защиты, например полиморфизмом системы глутатион-S-трансферазы [26].

В настоящем исследовании была проанализирована клиническая эффективность NAC у больных с ранними стадиями ОРДС.

Материалы и методы

В исследование были включены 37 больных ОРДС в возрасте от 24 до 61 (46 ± 8) лет, которые в 2005–2009 гг. находились под наблюдением в НИИ пульмонологии ФМБА России (Москва).

Исследование было проспективным открытым сравнительным, длительность его составляла 7 дней. Больным основной группы назначали NAC (Флуимуцил, *Zambon Group*, Италия) в дозе 70 мг/кг массы тела в виде постоянной внутривенной инфузии в течение 10–12 ч в сутки. Больные контрольной группы соответствовали пациентам группы терапии по возрасту, шкале *Lung Injury Score* (LIS), индексу оксигенации PaO_2 / FiO_2 (PaO_2 — парциальное давление кислорода, FiO_2 — содержание кислорода на входе).

Всех больных обследовали по следующей схеме: сбор анамнеза, осмотр, оценка клинических симптомов, рентгенография грудной клетки, газовый состав артериальной крови, инвазивная и неинвазивная оценка гемодинамики, оценка параметров механической вентиляции, рутинные биологические тесты (в т. ч. определение уровня билирубина), выявление синдрома полиорганной недостаточности, определение длительности искусственной вентиляции легких (ИВЛ), длительности госпитализации в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и в стационаре и госпитальной летальности.

Критерии включения в исследование были следующими: диагноз ОРДС; проведение ИВЛ; возраст > 18 лет; время с момента развития ОРДС ≤ 3 сут. ОРДС диагностировали в соответствии с критериями, рекомендованными Американско-Европейской согласительной конференцией по ОРДС (1994): острое начало; 2-сторонние инфильтраты на рентгенограмме органов грудной клетки; $PaO_2 / FiO_2 < 200$ мм рт. ст.; отсутствие нескорректированной левожелудочковой недостаточности или давление заклинивания в легочной артерии < 18 мм рт. ст. [29].

Критериями исключения больных из исследования были: патология, имитирующая ОРДС (застойная сердечная недостаточность, синдром внутриальвеолярного кровотечения, интерстициальные легочные фиброзы и др.); возраст < 18 лет; прием иммуносупрессантов, глюкокортикостероидов или химиотерапии в течение последних 3 мес., тяжелая печеночная недостаточность, почечная недостаточность, беременность, наличие в анамнезе указаний на непереносимость NAC.

Тяжесть повреждения легких при ОРДС оценивали в баллах по шкале LIS [30]. Повреждение легких с тяжестью $> 2,5$ баллов соответствовало ОРДС.

Диагноз синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) устанавливали при поражении ≥ 2 жизненно важных систем и органов (серечно-сосудистой системы, дыхательной системы, почек, печени, центральной нервной системы, свертывающей системы крови). Выраженность СПОН оценивали в баллах по шкале SOFA (*The Sequential Organ Failure Assessment*) [31].

Для оценки центральной гемодинамики использовали следующие показатели: среднее артериальное давление (АД_{ср}, мм рт. ст.); частоту сердечных сокращений (ЧСС, мин⁻¹); среднее давление легочной артерии (ДЛА_{ср}, мм рт. ст.); давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА, мм рт. ст.). Сердечный выброс (СВ, л/мин) определяли методом болюсной термодилуции. Сердечный индекс (СИ, л/мин/м²) рассчитывали по общепринятым формулам.

Эхокардиографическое исследование проводили посредством ультразвуковых анализаторов Logic-500 (General Electric, США) и Esaote Megas (Biomedica, Италия). Систолическая функция миокарда левого желудочка (ЛЖ) оценивалась его по конечно-систолическому (КСР), конечно-диастолическому размерам (КДР), конечно-систолическому (КСО) и конечно-диастолическому объемам (КДО), фракции выброса (ФВ) и ударному объему (УО) левого желудочка.

Показатели газового состава крови и кислотно-основного состояния определяли с помощью с помощью автоматического газоанализатора ABL 750 (Radiometer, Швеция). Регистрировали следующие показатели: парциальное напряжение O₂ в артериальной крови (PaO₂, мм рт. ст.), индекс оксигенации (PaO₂ / FiO₂, мм рт. ст.), насыщение O₂ артериальной крови (SaO₂, %), парциальное напряжение CO₂ в артериальной крови (PaCO₂, мм рт. ст.). Также регистрировали концентрацию лактата крови (ммоль/л).

Фибробронхоскопическое исследование с выполнением БАЛ и анализом цитогаммы проводилось с использованием фибробронхоскопа BF-P20 D (Olympus, Япония). За 30 мин до исследования па-

циенту внутримышечно вводили 1 мл 0,1%-ного раствора атропина сульфата. Для выполнения БАЛ руководствовались рекомендациями Европейского респираторного общества [32]. Лаважную жидкость забирали из средней доли правого легкого. Полученную жидкость охлаждали на льду, фильтровали через марлю. Клеточную суспензию отмывали 2 раза в сбалансированном солевом растворе Хенкса или 199 — в культуральной среде и центрифугировали в течение 10 мин при 1 000 об./мин. Затем в камере Горяева пробирочным методом определяли число клеток в 1 мл БАЛ и их жизнеспособность. Затем подсчитывали количество различных клеточных элементов на 300 клеток в мазках, окрашенных по Романовскому—Гимзе.

Регистрировали следующие параметры ИВЛ: минутный объем дыхания (МОД, л/мин), дыхательный объем (VT, мл), давление плато в дыхательных путях (Pplato, см вод. ст.), положительное давление в конце выдоха (РЕЕР, см вод. ст.). Значение статического торакопульмонального комплаенса (Compl stat, мл/см вод. ст.) рассчитывалось по формуле:

$$VT / (P_{plato} - PEEP)$$

Все численные данные представлены как *mean* ± *SD* (или *median*, 25–75 % при ненормальном распределении). Достоверность различий одноименных показателей внутри группы определяли при помощи парного t-критерия Стьюдента и парного критерия Вилкоксона. Достоверность различий количественных показателей между несвязанными группами устанавливали при помощи непарного t-критерия Стьюдента и U-теста Манна–Уитни (при ненормальном

Таблица 1
Исходные показатели больных ОРДС

Параметры	Группа НАС	Контрольная группа	p
Число больных	13	14	NS
Причины ОРДС			
бактериальная пневмония	5	6	NS
пневмония, вызванная гриппом	3	2	NS
сепсис	3	4	NS
панкреатит	2	2	NS
Пол, м / ж	9 / 4	10 / 4	NS
Возраст, годы	44 ± 7	48 ± 9	NS
Шкала LIS, баллы	2,5 ± 1,3	2,4 ± 1,4	NS
Шкала APACHE II, баллы	18,7 ± 1,6	20,3 ± 1,8	NS
PaO ₂ / FiO ₂ , мм рт. ст.	169 ± 29	178 ± 25	NS
Pplato, см вод. ст.	25 ± 3	26 ± 4	NS
Vt, мл	467 ± 112	480 ± 98	NS
Статический комплаенс, мл/см вод. ст.	37 ± 8	39 ± 7	NS
РЕЕР, см вод. ст.	11 ± 3	11 ± 4	NS
Пульс, ударов/мин	112 ± 11	116 ± 16	NS
ДЗЛА, мм рт. ст.	15 ± 2	14 ± 3	NS
Среднее системное давление, мм рт. ст.	75 ± 6	74 ± 5	NS
Лейкоциты крови, клеток/мм ³	13,7 ± 2,8	14,2 ± 4,1	NS
Гематокрит, %	34 ± 4	33 ± 4	NS
Тромбоциты, × 1 000/мм ³	178 ± 33	189 ± 125	NS

Примечание: NS – различия недостоверны (p > 0,05).

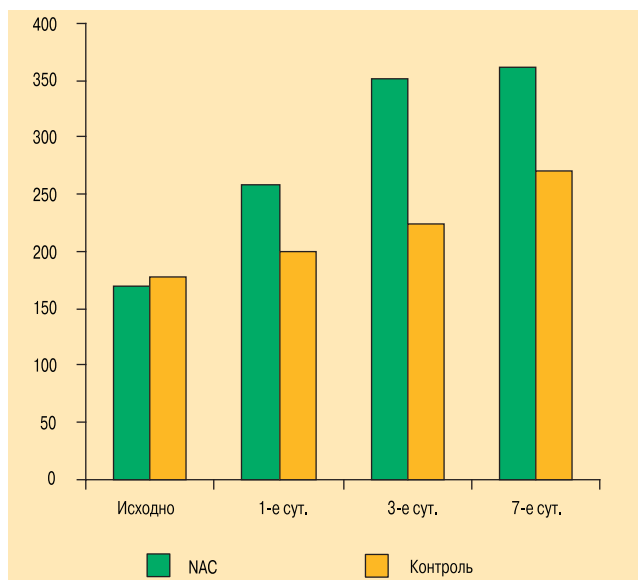


Рис. 1. Изменение индекса оксигенации PaO₂ / FiO₂ (мм рт. ст.) у больных ОРДС

распределении), качественные различия между группами — при помощи теста χ^2 с поправкой Йейтса для пропорций или точного теста Фишера (при численных значениях < 5). Для оценки различий множественных одноименных показателей между группами использовался тест ANOVA. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Статистическая обработка результатов была проведена при помощи пакетов прикладных программ Statistica 6.0 и SPSS 13.0.

Результаты

Характеристика больных

Обе группы больных ОРДС были сравнимы по своим демографическим, клиническим и лабораторным показателям (табл. 1). Большинство пациентов находились в ОРИТ терапевтического профиля, основной причиной ОРДС в обеих группах больных была пневмония, в т. ч. вызванная вирусом гриппа А (H1N1). Кроме того, пациенты обеих групп практически не отличались по исходным показателям шка-

лы APACHE II и PaO₂ / FiO₂, параметрам механики дыхания и респираторной поддержки.

Параметры газообмена

У больных ОРДС, получавших NAC, прирост показателей оксигенации был более быстрым и значительным. Динамика изменения индекса PaO₂ / FiO₂ представлена на рис. 1. Уже через 1 сут. терапии различие по PaO₂ / FiO₂ между группами больных стало статистически достоверным (253 ± 29 мм рт. ст. vs 178 ± 24 мм рт. ст.; $p = 0,050$), а в дальнейшем оно стало еще более выраженным: через 3 сут. — 352 ± 33 мм рт. ст. vs 223 ± 26 мм рт. ст. ($p = 0,005$), через 7 сут.: 362 ± 47 мм рт. ст. vs 271 ± 30 мм рт. ст. ($p = 0,003$). Различий между группами по параметрам pH или PaCO₂ не было.

Параметры гемодинамики

При сравнении параметров центральной гемодинамики, оцениваемых при помощи инвазивных и неинвазивных методов исследования, практически никаких изменений в группе контроля не было. У больных, принимавших NAC, наблюдались достоверные изменения со стороны сердечного индекса (прирост от $2,52 \pm 0,11$ л/мин/м² до $2,66 \pm 0,13$ л/мин/м²; $p = 0,034$) и ударного объема ЛЖ (прирост от 50 ± 6 мл до 58 ± 8 мл; $p = 0,041$), как показано в табл. 2.

Цитологическое исследование жидкости БАЛ

Фибробронхоскопия с проведением БАЛ была выполнена у 8 больных группы NAC и у 7 больных группы контроля, исходно и через 3–4 сут. от начала терапии. У больных группы NAC регистрировалось небольшое снижение общего числа нейтрофилов (от 376 ± 125 клеток/мм³ до 223 ± 78 клеток/мм³; $p = 0,066$), в то же время в группе контроля нейтрофильный профиль БАЛ практически не изменился (исходно — 343 ± 133 клеток/мм³, повторно — 311 ± 132 клеток/мм³; $p = 0,546$), как показано на рис. 2.

Влияние терапии NAC на лабораторные показатели

По всем сравниваемым лабораторным параметрам обе группы больных ОРДС практически не имели

Таблица 2
Изменение показателей гемодинамики у больных ОРДС

Параметры	Группа NAC		Контрольная группа	
	исходно	в конце исследования	исходно	в конце исследования
Инвазивная оценка центральной гемодинамики				
СИ, л/мин/м ²	$2,52 \pm 0,11$	$2,66 \pm 0,13^*$	$2,55 \pm 0,14$	$2,59 \pm 0,24$
ДЛА _{ср} , мм рт. ст.	$24,4 \pm 2,5$	$22,5 \pm 2,5$	$25,0 \pm 3,1$	$24,3 \pm 2,6$
ДЗЛА, мм рт. ст.	$15,1 \pm 1,8$	$13,0 \pm 1,3$	$14,3 \pm 3,1$	$13,8 \pm 2,7$
АД _{ср} , мм рт. ст.	75 ± 6	74 ± 5	74 ± 5	75 ± 4
Эхокардиографическое исследование				
УО, мл	50 ± 6	$58 \pm 8^*$	51 ± 5	52 ± 6
ФИ ЛЖ, %	47 ± 7	50 ± 7	46 ± 8	47 ± 7
КСО ЛЖ, мл	59 ± 7	57 ± 8	60 ± 11	58 ± 9
КДО ЛЖ, мл	110 ± 12	114 ± 9	111 ± 13	114 ± 10

Примечание: * — $p < 0,05$.

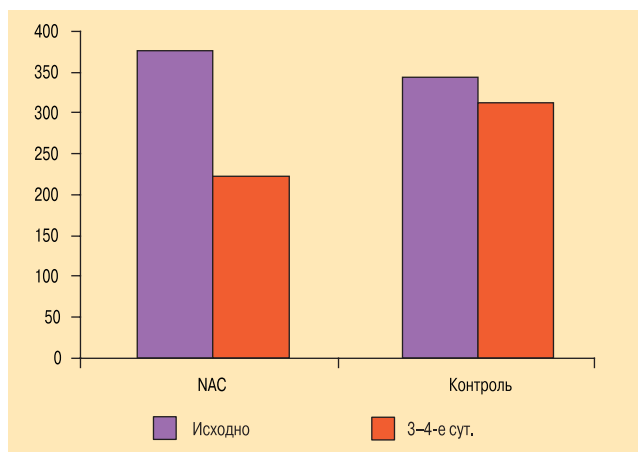


Рис. 2. Изменение числа нейтрофилов (клеток/мм³) жидкости БАЛ у больных ОРДС

каких-либо различий в период терапии. С учетом описанных изменений билирубина на фоне терапии NAC [25] этому показателю в ходе лечения было уделено особое внимание. Однако, несмотря на то, что данный показатель повысился на 39 % в группе NAC, схожее увеличение наблюдалось и в группе контроля — на 33 % (данные различия не были статистически достоверными).

Клинические исходы у больных ОРДС

Основные клинические исходы больных ОРДС представлены в табл. 3. Летальность была приблизительно одинаковой в обеих группах (38,5 % в группе NAC и 42,9 % в группе контроля; $p = 0,873$). Различия длительности ИВЛ, периода пребывания больных в ОРИТ и в стационаре не были достоверными, однако у пациентов, принимавших NAC, наблюдалась тенденция к сокращению срока респираторной поддержки и времени пребывания в ОРИТ и в стационаре (данное различие могло бы стать достоверным при большей выборке исследования). Также была отмечена четкая тенденция к уменьшению числа случаев СПОН на фоне использования NAC (23,1 % vs 64,3 %; $p = 0,077$). Однако в связи с относительно небольшой выборкой исследования данное различие также не достигло статистической достоверности.

Обсуждение

Поведенное нами исследование показало, что терапия NAC у больных ОРДС приводит к быстрому и значи-

тельному улучшению показателей оксигенации, повышению сердечного индекса и ударного объема ЛЖ, а также была отмечена тенденция к уменьшению длительности респираторной поддержки и времени пребывания больных ОРДС в ОРИТ и в стационаре и к сокращению числа случаев СПОН.

Основное действие NAC у больных ОРДС связано с их способностью повышать внутриклеточный уровень глутатиона. По данным исследования *G. Bernard et al.*, у больных ОРДС сывороточный уровень GSH был значительно снижен по сравнению с нормой — в среднем на 40–50 % [25]. Внутривенная терапия NAC в дозе 70 мг/кг в течение 10 сут. привела к повышению сывороточного уровня GSH на 47 %, в то время как в группе плацебо к 10-му дню содержание GSH увеличилось только на 20 % ($p < 0,05$). В другом исследовании внутривенная терапия NAC в дозе 50 мг/кг в течение 10 сут. сопровождалась повышением концентрации GSH в жидкости, покрывающей эпителий, на 30–35 %, а также снижением концентрации этана в выдыхаемом воздухе на 43–46 % и малонового диальдегида в жидкости БАЛ — на 30 % [30]. В исследовании *S. Sharifi et al.* также было продемонстрировано, что терапия NAC позволяет повысить общую антиоксидантную активность внеклеточного пространства, увеличить общую концентрацию тиоловых молекул, концентрацию внутриклеточного GSH и улучшить клинические исходы больных ОРДС [34].

В нескольких рандомизированных клинических исследованиях было показано, что назначение высоких доз NAC ускоряет разрешение ОРДС и снижает длительность респираторной поддержки [24–26]. Дозы NAC в них были очень высокими и составляли от 40 мг/кг [24] до 480 мг/кг в сутки [27].

В исследовании *G. Bernard et al.* терапия NAC у больных ОРДС привела к снижению потребности в респираторной поддержке [25]. Кроме того, у пациентов, получавших антиоксидантную терапию, как и в настоящем наблюдении, были зарегистрированы значительное уменьшение развития таких осложнений, как СПОН (39 % vs 71 %; $p = 0,057$) и достоверное повышение сердечного индекса уже в первые 24 ч терапии. Эти результаты согласуются с данными экспериментальных исследований, в которых использование NAC при сердечной ишемии и реперфузионном синдроме приводило к повышению сердечного выброса [35–37]. Считается, что механизмы улучшения функции миокарда при терапии NAC связаны с их антиоксидативными свойствами, однако детальные исследования данного аспекта пока не проводились.

M. Moradi et al. показали, что внутривенная терапия NAC (в дозе 150 мг/кг в 1-е сут. и затем 50 мг/кг в последующие 3 сут.) у больных ОРДС приводит к значительному повышению индекса оксигенации PaO_2 / FiO_2 в течение первых 4 дней от начала терапии ($p < 0,05$) [26]. При этом на 3–4-й день лечения значения PaO_2 / FiO_2 превысили диагностический порог для острого повреждения легких (ОПЛ) и ОРДС — 300 мм рт. ст. Сходные данные были также

Таблица 3
Основные исходы у больных ОРДС группы NAC и контроля

Параметры	Группа NAC	Контрольная группа	p
Летальность, n (%)	5 (38,5)	6 (42,9)	0,873
Длительность ИВЛ, дней	$9,1 \pm 2,6$	$13,8 \pm 3,8$	0,324
Длительность пребывания в ОРИТ, дней	$13,8 \pm 5,0$	$18,3 \pm 6,2$	0,538
Длительность пребывания в стационаре, дней	$19,9 \pm 5,5$	$27,5 \pm 6,8$	0,398
СПОН, n (%)	3 (23,1)	9 (64,3)	0,077

получены и в исследовании *P.Suter et al.*, которые также продемонстрировали, что терапия NAC сопровождается улучшением системной оксигенации и приводит к снижению потребности в респираторной поддержке у больных с ОПЛ / ОРДС легкого и среднетяжелого течения [24].

Исследование *M.Moradi et al.* продемонстрировало, что внутривенная терапия NAC у больных ОРДС не только улучшает оксигенацию, но и приводит к уменьшению летальности больных (35,7 % в группе NAC vs 76,9 % в контрольной группе; $p = 0,031$), что, безусловно, является наиболее важным результатом [26]. У пациентов контрольной группы была выявлена достоверная корреляция между наличием полиорганной недостаточности и повышением летальности. Так как исходно, до начала исследования, пациенты обеих групп имели сходные показатели полиорганной недостаточности, можно сделать заключение, что NAC способен оказать влияние на летальность больных ОРДС за счет снижения частоты развития СПОН.

Однако не во всех исследованиях были получены подобные результаты. Так, *G.Domenighetti* и *P.Suter* не удалось показать, что терапия NAC у больных с ОРДС приводит к улучшению системной оксигенации и снижению потребности в респираторной поддержке [28]. А по данным одного из недавно выполненных метаанализов, представленных в библиотеке Кокрейна (5 рандомизированных исследований, 239 больных), NAC не оказывает влияния на летальность больных ОРДС (относительный риск — 0,89; 95%-ный доверительный интервал — 0,65–1,21) [22].

Такие противоречивые результаты можно объяснить различиями дизайна исследований, популяций больных ОРДС и времени назначения NAC.

В последние годы повысилось внимание к проблеме определения генетического полиморфизма у пациентов с ОРДС. Сегодня уже получены данные о его влиянии на прогноз заболевания. Например, генетический полиморфизм ангиотензин-превращающего фермента (*insertion / deletion*) и васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF) являются значимыми прогностическими факторами выживаемости больных ОРДС [38, 39].

В настоящее время известно несколько исследований, в которых изучена роль генетической вариативности изоформ глутатион-S-трансферазы (GST) M1, T1 и P1, определяющих индивидуальную чувствительность человека к оксидативному стрессу при многих видах патологии, таких как опухоли, преэклампсия и неврологические заболевания [40–43]. Более того, относительно недавно появились сообщения о роли полиморфизма GST в развитии бронхиальной астмы у лиц с повышенной бронхиальной гиперреактивностью [44].

M.Moradi et al. также изучили взаимосвязь полиморфизма GST и ответ на антиоксидантную терапию NAC у больных ОРДС [26]. Данное исследование выявило значительную корреляцию между полиморфизмом GST M1 null и повышенной летальностью пациентов ОРДС в группе контроля. Кроме того,

в контрольной группе пациентов с ОРДС летальность была высокой и у пациентов с двойной делецией GST M1 и GST T1. Терапия NAC привела к снижению смертности среди больных ОРДС с изоформами GST M1 null и двойной делецией GST M1 и T1. Необходимо отметить, что исходно не было выявлено значительных различий по распределению 3 классов GST ферментов (GST M1, GST T1 и GST P1) между больными группы NAC и контрольной группы. Таким образом, результаты исследования *M.Moradi et al.* свидетельствуют о том, что пациенты с отсутствием гена GST M1 или двойной делецией GST M1 и GST T1 наиболее уязвимы к действию оксидативного стресса и поэтому нуждаются в немедленной антиоксидантной терапии.

На основании этих данных можно предположить, что различия результатов исследований, посвященных терапии NAC при ОРДС, могут быть объяснены и с позиции генетических вариаций изоформ GST в исследованных популяциях больных ОРДС. Генотипирование GST позволит предсказать клинический ответ больных на терапию NAC.

Заключение

1. Терапия NAC у больных ОРДС приводит к быстрому и значительному улучшению показателей оксигенации.
2. В результате лечения NAC повышаются сердечный индекс и ударный объем ЛЖ.
3. Терапия NAC позволяет уменьшить числа случаев СПОН.
4. Лечение NAC не снижает летальность больных ОРДС.
5. На фоне терапии NAC прослеживается тенденция к уменьшению длительности респираторной поддержки и времени пребывания больных в ОРИТ и в стационаре.

Литература

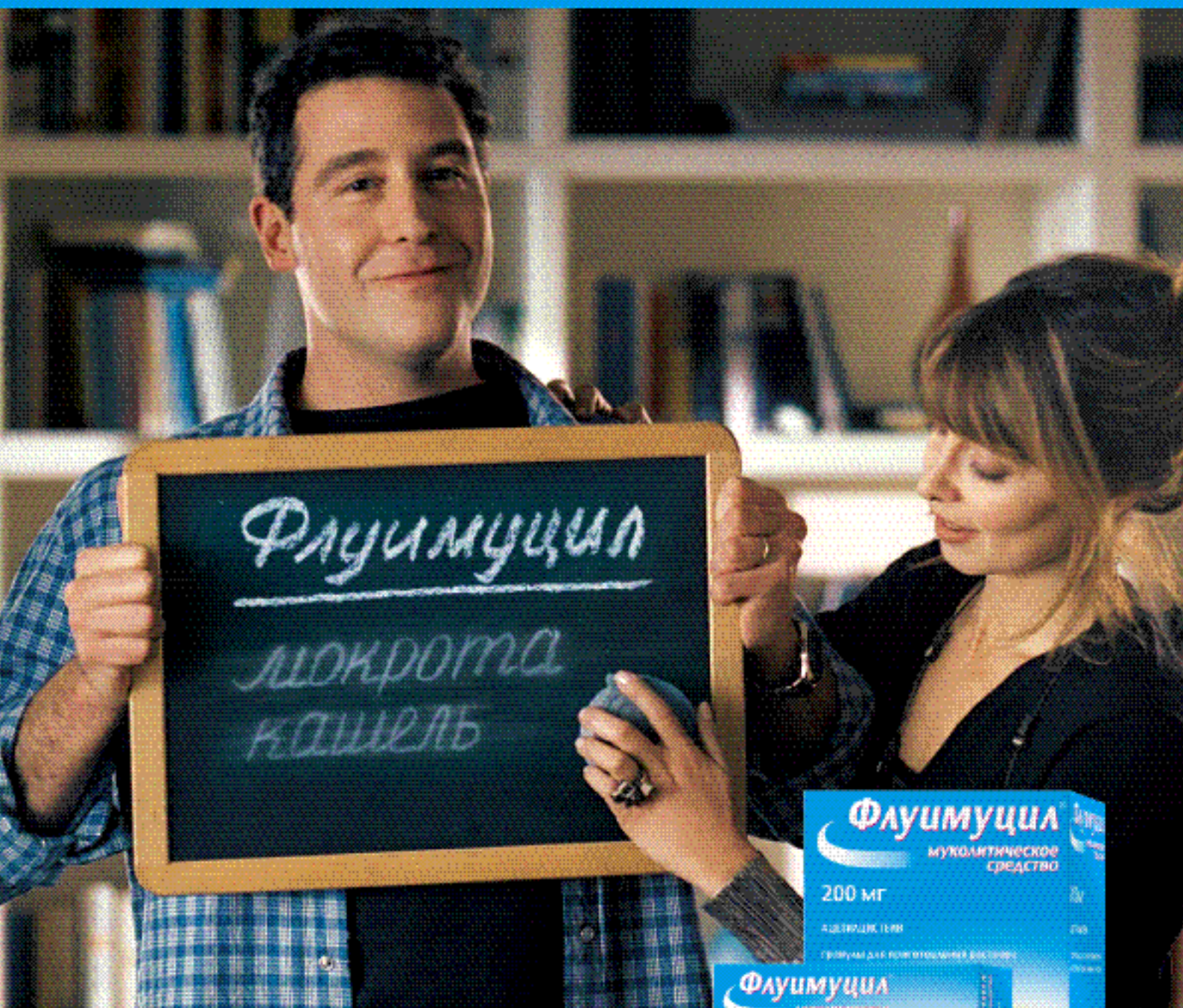
1. Pugin J., Verghese G., Widmer M.-C., Matthay M.A. The alveolar space is the site of intense inflammatory and profibrotic reactions in the early phase of acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.* 1999; 27: 304–312.
2. Ware L.B., Matthay M.A. Acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1334–1349.
3. Bhatia M., Moochhala S. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. *J. Pathol.* 2004; 202: 145–156.
4. Schraufstatter I.U., Revak S.D., Cochrane C.G. Proteases and oxidants in experimental pulmonary inflammatory injury. *J. Clin. Invest.* 1984; 73: 1175–1184.
5. Bunnell E., Pacht E.R. Oxidized glutathione is increased in the alveolar fluid of patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 1174–1178.
6. Rahman I., MacNee W. Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 534–554.
7. Quinlan G., Upton R. Oxidant-antioxidant balance in acute respiratory distress syndrome. *Eur. Respir. Mon.* 2002; 20: 33–46.
8. Fialkow L., Chan C.K., Downey G.P. Inhibition of CD45 during neutrophil activation. *J. Immunol.* 1997; 158: 5409–5417.
9. Fialkow L., Chan C.K., Grinstein S., Downey G.P. Regulation of tyrosine phosphorylation in neutrophils by the NADPH oxidase,

N-ацетилцистеин®

Флуимуцил®

муколитическое
средство

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ



Флуимуцил®



РФ: №ПТ №01207502 от 14.02.2003
IT №01207501 от 18.03.2003

Избавьтесь от кашля.
Дышите свободно.

Zambon

- role of reactive oxygen intermediates. *J. Biol. Chem.* 1993; 268: 17131–17137.
10. Fialkow L., Chan C.K., Rotin D. et al. Activation of the mitogen-activated protein kinase signaling pathway in neutrophils: role of oxidants. *J. Biol. Chem.* 1994; 269: 31234–31242.
 11. Gadek J.E., Pacht E.R. The interdependence of lung antioxidants and antiprotease defense in ARDS. *Chest* 1996; 110: 273S–277S.
 12. Haddad J.J., Olver R.E., Land S.C. Antioxidant / pro-oxidant equilibrium regulates HIF-1 α and NF- κ B redox sensitivity: evidence for inhibition by glutathione oxidation in alveolar epithelial cells. *J. Biol. Chem.* 2000; 275: 21130–21139.
 13. Baldwin A.S. Series introduction: the transcription factor NF- κ B and human disease. *J. Clin. Invest.* 2001; 107: 3–6.
 14. Pacht E.R., Timmerman A.P., Lykens M.G. et al. Deficiency of alveolar fluid glutathione in patients with sepsis and the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1991; 100: 1397–1403.
 15. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Free radicals in biology and medicine. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 1999.
 16. van der Vliet A., O'Neill C.A., Cross C.E. et al. Determination of low-molecular-mass antioxidant concentrations in human respiratory tract lining fluids. *Am. J. Physiol.* 1999; 276: L289–L296.
 17. Moldeus P., Cotgreave I.A., Berggren M. Lung protection by a thiol-containing antioxidant: N-acetylcysteine. *Respiration* 1986; 50: 31–42.
 18. Olsson B., Johansson M., Gabrielsson J., Bolme P. Pharmacokinetics and bioavailability of reduced and oxidized N-acetylcysteine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1988; 34: 77–82.
 19. Kelly G.S. Clinical application of N-acetylcysteine. *Alt. Med. Rev.* 1998; 3: 114–127.
 20. Bernard G.R., Lucht W.D., Niedemeyer M.E. et al. Effect of N-acetylcysteine on the pulmonary response to endotoxin in the awake sheep and on in vitro granulocyte function. *J. Clin. Invest.* 1984; 73: 1772–84.
 21. Davreux C.J., Soric I., Nathens A.B. et al. N-acetyl-cysteine attenuates acute lung injury in the rat. *Shock* 1997; 8: 432–438.
 22. Adhikari N., Burns K.E., Meade M.O. Pharmacologic therapies for adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; 4:CD004477.
 23. Konrad F., Schoenberg M.H., Wiedmann H. et al. The application of N-acetylcysteine as an antioxidant and mucolytic in mechanical ventilation in intensive care patients: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Anaesthesist* 1995; 44: 651–658.
 24. Suter P.M., Domenighetti G., Schaller M.D. et al. N-acetylcysteine enhances recovery from acute lung injury in man. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Chest* 1994; 105: 190–194.
 25. Bernard G., Wheeler A., Arons M. et al. A trial of antioxidants N-acetylcysteine and procysteine in ARDS. *Chest* 1997; 112: 164–172.
 26. Moradi M., Mojtahedzadeh M., Mandegari A. et al. The role of glutathione-S-transferase polymorphisms on clinical outcome of ALI / ARDS patient treated with N-acetylcysteine. *Respir. Med.* 2009; 103: 434–441.
 27. Jepsen S., Herlevsen P., Knudsen P. et al. Antioxidant treatment with N-acetylcysteine during adult respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Crit. Care Med.* 1992; 20: 918–923.
 28. Domenighetti G., Suter P.M., Schaller M.D. et al. Treatment with N-acetylcysteine during acute respiratory distress syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *J. Crit. Care* 1997; 12: 177–182.
 29. Bernard G.R., Artigas A., Brigham K.L. et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 818–824.
 30. Murray J.F., Matthay M.A., Luce J.M. et al. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 138: 720–723.
 31. Vincent J.-L., Moreno R., Takala J. et al. The SOFA (Sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction / failure. *Intensive Care Med.* 1996; 22: 707–710.
 32. Kleich H., Hutter C. Clinical guidelines and indications for bronchoalveolar lavage (BAL): Report of the European Society of Pneumology Task Group on BAL. *Eur. Respir. J.* 1990; 3: 937–969.
 33. Ortolani O., Conti A., De Gaudio A.R. et al. Protective effects of N-acetylcysteine and rutin on the lipid peroxidation of the lung epithelium during the adult respiratory distress syndrome. *Shock* 2000; 13: 14–18.
 34. Sharifi S.S., Mojtaba M., Atabak N. et al. Improvement by N-acetylcysteine of acute respiratory distress syndrome through increasing intracellular glutathione, and extracellular thiol molecules and anti-oxidant power: evidence for underlying toxicological mechanisms. *Hum. Exp. Toxicol.* 2007; 26: 697–703.
 35. Bernard G.R., Swindell B.B., Mredith M.J. et al. Glutathione repletion by N-acetylcysteine in patients with the adult respiratory distress syndrome [abstract]. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 139: A221.
 36. Bernard G.R. N-acetylcysteine in experimental and clinical acute lung injury. *Am. J. Med.* 1991; 91 (Suppl. 3C): 54S–59S.
 37. Foreman M.B., Virmani R., Puett D.W. Mechanisms and therapy of myocardial reperfusion injury. *Circulation* 1990; 81 (3, Suppl.): 69–78.
 38. Jerng J.S., Yu C.J., Wang H.C. et al. Polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene affects the outcome of acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.* 2006; 34: 1001–1006.
 39. Zhai R., Gong M.N., Zhou W. et al. Genotypes and haplotypes of the VEGF gene are associated with higher mortality and lower VEGF plasma levels in patients with ARDS. *Thorax* 2007; 62: 718–722.
 40. Kim Y.J., Park H.S., Park M.H. et al. Oxidative stress related gene polymorphism and the risk of preeclampsia. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2005; 119: 42–46.
 41. Reszka E., Wasowicz W., Gromadzinska J. Genetic polymorphism of xenobiotic metabolising enzymes, diet and cancer susceptibility. *Br. J. Nutr.* 2006; 96: 609–619.
 42. Bolt H.M., Thier R. Relevance of the deletion polymorphisms of the glutathione S-transferases GSTT1 and GSTM1 in pharmacology and toxicology. *Curr. Drug Metab.* 2006; 7: 613–628.
 43. Spalletta G., Bernardini S., Bellincampi L. et al. Glutathione S-transferase P1 and T1 gene polymorphisms predict longitudinal course and age at onset of Alzheimer disease. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 2007; 15: 879–887.
 44. Imboden M., Rochat T., Brutsche M.H. et al. Glutathione-S transferase genotype increases risk of progression from bronchial hyperresponsiveness to asthma in adults. *Thorax* 2008; 63: 322–328.

Информация об авторах

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., проф., руководитель клинического отдела НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 465-53-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru
 Батын Санжита Зоригтуевна – к. м. н., старший научный сотрудник НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: sanjita@rambler.ru
 Мерхоева Замира Магомедовна – к. м. н., научный сотрудник НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 465-52-64
 Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАМН, д. м. н., проф., директор НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 465-52-64

Поступила 26.04.10
 © Коллектив авторов, 2010
 УДК 616.24-008.4-092-085.23