

## КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КУ-ЛИХОРАДКИ У ЛЮДЕЙ НА ЭНДЕМИЧЕСКИХ ТЕРРИТОРИЯХ

Н.А. Виноград, Н.И. Скальская

**Резюме.** Проанализированы 270 случаев заболеваний людей острой Ку-лихорадкой для определения основных синдромальных комплексов, которыми манифестировала болезнь. Установлено, что ведущими были синдромы поражения пищеварительного тракта ((39,3±2,9)%), дыхательной системы ((32,6±2,8)%) и поражения центральной нервной системы (ЦНС) – (4,4±1,2)%. Факторами риска заражения людей *C. burnetii* оказались ряд обстоятельств: наличие в доме (хозяйстве) собак ( $R = 0,042$ ,  $p < 0,05$ ), кошек ( $R = 0,082$ ,  $p < 0,05$ ), а также проведение работ, связанных с заготовкой и хранением сена ( $R = 0,008$ ,  $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** Ку-лихорадка, центральная нервная система, факторы риска инфицирования.

## CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF DEFEAT OF Q-FEVER AMONG PEOPLE AT THE ENDEMIC AREAS

N.O. Vynograd, N.I. Skalska

**Summary.** The 270 cases infected patients with acute Q fever had been analyzed with purpose to identify of the main syndromes' complexes, which disease had been manifested. It was established that major syndromes were gastrointestinal ((39.3±2.9)%), respiratory system ((32.6±2.8)%) and central nervous system (CNS) – (4.4±1.2)%. Risk factors of human infection *C. burnetii* were a number of factors: holding at home dogs ( $R = 0.042$ ,  $p < 0.05$ ), cats ( $R = 0.082$ ,  $p < 0.05$ ), as well as work related to harvesting and storing hay ( $R = 0.008$ ,  $p < 0.05$ ).

**Keywords:** Q-fever, central nervous system, risk factors for infection.

УДК 616.24-022-085.33

## АЦЕТИЛЦИСТЕЇН ПРИ РЕСПІРАТОРНІЙ ПАТОЛОГІЇ: МОЖЛИВОСТІ АНТИОКСИДАНТНОЇ ТЕРАПІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).

Л.О. Висотюк, В.В. Тищенко

**Резюме.** У статті викладені сучасні погляди на роль оксидативного стресу в патогенезі бронхолегеневих захворювань. Наведені дані про механізми антиоксидантної дії ацетилцистеїну та обґрунтована доцільність його призначення у пацієнтів з респіраторною патологією.

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

**Роль оксидативного стресу в патогенезі бронхолегеневих захворювань.** Оксидативний стрес є важливою молекулярною ланкою патогене-

зу при респіраторній патології, зокрема при хронічному обструктивному захворюванні легень (ХОЗЛ), бронхіальній астмі (БА), гострому респіраторному дистрес-синдромі, муковісцидозі, ідіопатичному фіброзуючому альвеоліті (ІФА), первинній легеневій гіпертензії, гострих респіраторних вірусних інфекціях тощо [1, 5, 7, 8, 11, 13, 15, 18].

Утворення вільних радикалів та вільнорадикальне окислення за умови 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 антиоксидантного захисту (АОЗ) це призводить до пошкодження тканин (за участю цитотоксичних продуктів окислення ліпідів, реактивних метаболітів кисню) та до розвитку мембранної, клітинної та в подальшому органної (системної) патології.

Виділяють 2 джерела оксидантів у легенях [1, 5, 6, 15] (таблиця 1).

Процес фагоцитозу у легенях є додатковим джерелом АФК у пацієнтів з респіраторною патологією, – зростає споживання кисню та його трансформація у кисневі радикали. Останні (O<sub>2</sub>·, OH·, HO<sub>2</sub>·, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, NO, ONOO· тощо) можуть ініціювати ланцюгові реакції окислення ліпідів, білків, нуклеїнових кислот, що спричиняє важку патологію (стресового та нестресового генезу). Спостерігається активація циклооксигенази, ліпооксигенази, оксидази, цитохромів; вивільнення міоглобіну, гемоглобіну; пошкодження мітохондрій, ДНК, клітинних мембран та позаклітинного матриксу, судинного ендотелію, посилення агрегації тромбоцитів, збільшення іонізованого кальцію у клітинах тощо. Ланцюгову реакцію ПОЛ зупиняє тільки взаємодія з антиоксидантами (АО) [1, 5, 6, 11, 15].

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, окисли азоту, сірки);</li> <li>▪ вільні радикали тютюнового диму: у складі газової (до 10<sup>15</sup> органічних високореактивних радикалів на одну затьяжку) та смоляної фракції (до 10<sup>18</sup> 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> |

З високим ступенем інтенсифікації ПОЛ та дисфункцією АОЗ пов'язують розвиток та прогресування ХОЗЛ (схема 1). Колювання рівнів ПОЛ при ХОЗЛ змінює бар'єрні, каталітичні, рецепторні властивості мембран, ультраструктуру клітини. Пошкодження альвеолярного епітелію (на тлі важкої депресії АОЗ та блокади антипротеазних адаптаційних механізмів) сприяє колонізації дихальних шляхів мікрофлорою, що є 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) [1, 5, 11, 13, 15, 18].

Оксиданти порушують реплікацію ендотеліальних клітин та ангіогенез, індукують апоптоз, знижують активність сурфактанту, стимулюють утворення тромбоксану, пошкоджують фібробласти, підвищують проникність епітелію, погіршують функцію війок тощо (15). Агресія радикалів викликає різке підвищення рівня фосфоліпази А<sub>2</sub>, 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 [1, 6, 11, 15].

Важливу роль у формуванні ХОЗЛ має негативний вплив на дихальну систему оксидантів тютюнового диму, які посилюють продукцію ендогенних оксидантів, інактивують альфа1-антитрипсин, гіалуронову кислоту – відтак ініціюють важкий оксидативний стрес у легенях, який підтримується активацією прозапальних клітин. Компоненти легеневого матрикса, такі як еластин та колаген, можуть безпосередньо пошкоджуватися оксидантами тютюнового диму (1, 3, 7, 10). Як прояв оксидативного стресу (через вивільнення цитокінів, зниження деформування нейтрофілів) розглядають секвестрацію нейтрофілів у легеневій мікроциркуляції у курців та пацієнтів з ХОЗЛ. Під дією тютюнового диму зменшується антиоксидантна активність плазми у курців з ХОЗЛ [1, 5, 11, 13, 15].

При БА роль паління менш важлива, водночас запалення та дисбаланс у системі оксиданти-антиоксиданти – визначальна ланка патогенезу БА.

Формування та прогресування легеневої гіпертензії (ЛГ) у хворих на ХОЗЛ та БА тісно пов'язане з оксидативним стресом та ендотеліальною дисфункцією, бо. роль гіпоксії (гіпоксемії) у патогенезі ЛГ на ранніх стадіях розвитку ХОЗЛ та БА є незначною [1, 11, 15].

Ендотеліальну дисфункцію (дисбаланс між релаксуючими та констрикторними факторами, між анти- та прокоагулянтними медіаторами, факторами росту та їх інгібіторами) розглядають як важливу ланку у складному

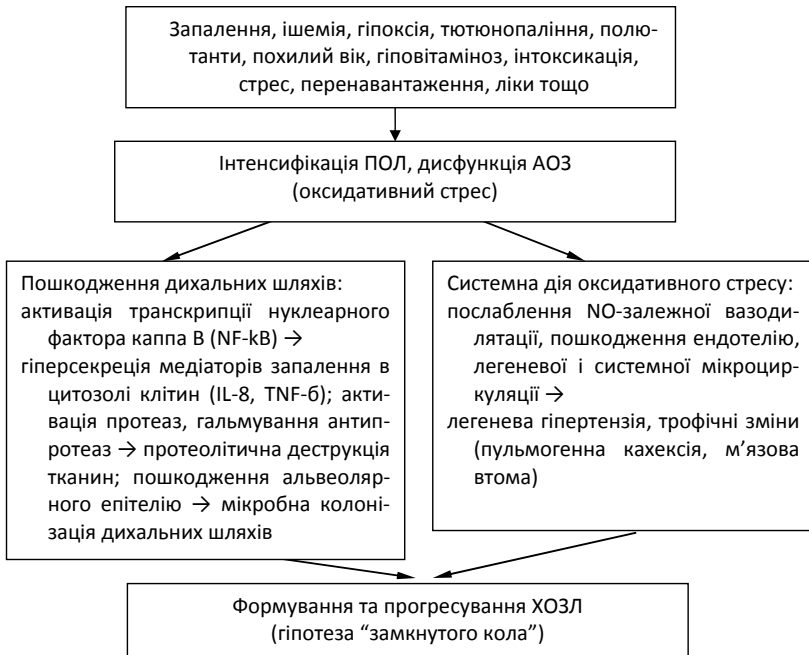


Схема 1. Патогенетична роль оксидативного стресу при ХОЗЛ.

патогенезі ЛГ. Як відомо, ендотелій як нейроендокринний орган забезпечує дилатацію судин (коронарних, легневих та периферійних) відповідно до потреб м'язової системи та внутрішніх органів у кровопостачанні при навантаженні. Його пошкодження (або активація) призводить до порушення ендотеліальних функцій (транспортних, бар'єрних), метаболізму позаклітинного матрикса, синтезу цитокінів, процесів згортання крові, агрегації тромбоцитів, судинного тонуусу, ангиогенезу.

При внутрішньоклітинному оксидативному стресі зменшується ендотеліозалежна вазодилатація з огляду на посилене руйнування NO кисневими радикалами та зменшення продукції NO ендотеліоцитами. Ангіотензин II індукуює ендотеліальну дисфункцію також шляхом накопичення в ендотелії еноперекисів, а неконтрольований потік іонів Ca<sup>2+</sup> сприяє формуванню аномальної відповіді судин на фізіологічні стимули. Паління негативно впливає на ендотелій: відбувається його десквамація, зростає рівень антитіл до окислених ліпопротеїдів низької щільності. Водночас антиоксиданти попереджають розвиток ендотеліальної дисфункції [1, 8, 11, 15].

Роль оксидативного стресу в патогенезі ЛГ підтверджують клінічні та експериментальні дані, зокрема підвищення рівнів ізопростагландіна PF2a-III (продукт пероксидації ліпідів), малонового діальдегіда, супероксиддисмутази (СОД) у плазмі хворих та зниження тиску в легеневій артерії, зменшення маси правого шлуночка серця, мускуляризації периферійних легневих артерій при призначенні антиоксидантів щурам із хронічною гіпоксичною ЛГ [11, 15].

Пульмогенна кахексія, що є наслідком комплексного метаболічного процесу на тлі гіперметаболізму та енергетичного дисбалансу, окрім бронхіальної обструкції та системного запалення, також індукується оксидативним стресом. Зменшення м'язової сили скелетних та дихальних м'язів є патогномонічною ознакою ХОЗЛ та предиктором прогнозу, а корекція трофічної недостатності (як і вплив на патогенетичні механізми її формування) – сприяє покращенню функції легень та якості життя хворих [11, 13, 15].

Таким чином, оксидативний стрес при респіраторній патології носить як локальний, так і системний характер: при ХОЗЛ це призводить до пошкодження не тільки дихальних шляхів, але легеневої і системної мікроциркуляції, ендотелію, спричиняє розвиток легеневої гіпертензії, трофічних змін тощо [1, 5, 8, 11, 13, 15, 18].

**Антиоксидантні властивості ацетилцистеїну та доцільність його призначення у пацієнтів з ХОЗЛ.** У відповідь на оксидативний стрес у хворих з респіраторною патологією виникають різноспрямовані зміни в системі АОЗ: компенсаторне підвищення активності АО-ферментів (для ефективної елімінації метаболітів ПОЛ) або виснаження резервів антиоксидантів при тривалій дії прооксидантного стресу. Це пояснюють відносно незалежністю систем генерації вільнорадикальних сполук та їх знешкодження. Неефективність АОЗ на тлі активного запального процесу сприяє рецидиву захворювання, так як у хворих зберігається декомпенсація процесів ПОЛ. При ХОЗЛ важкість депресії АОЗ корелює із ступенем важкості бронхообструктивного синдрому та порушень гемодинаміки [1, 5, 6, 8, 9, 11, 15, 18].

Оксидативний стрес та дисфункція антиоксидантного захисту при респіраторній патології є підґрунтям до призначення антиоксидантів. Водночас ризики при їх застосуванні пов'язані з можливою прооксидантною дією останніх, що призведе до посилення гіпоксії тканин. Показано, що такі ефекти антиоксиданти прямої дії чинять при виснаженні ендогенних резервів АОЗ. Антиоксидантна терапія вимагає також контролю за її ефективністю (моніторинг рівнів метаболітів ПОЛ, глутатіону відновленого, активності ферментів АОЗ у біологічних рідинах) [1, 5, 6, 9, 11].

Нині антиоксиданти розглядають як патогенетичне доповнення до традиційного лікування, яке зазвичай неспроможне зняти напругу в системі ПОЛ-АОЗ. Унікальним та безпечним антиоксидантом є N-ацетилцистеїн

(NAC). Практичні рекомендації щодо його застосування базуються на принципах доказової медицини [5, 9, 10, 11].

Спершу ацетилцистеїн був впроваджений у клінічну практику як муколітик. Водночас численні дослідження підтверджують його позитивний вплив на систему оксиданти-антиоксиданти при різній патології [2, 8, 9, 16, 17].

Ацетилцистеїн належить до тіолвмісних субстанцій, які в організмі (це білки, амінокислоти, активні центри гормонів, ферментів) є попередниками глутатіону та функціонують як водорозчинні антиоксиданти, а також приймають участь у клітинній проліферації, стимулюють регенерацію, імунореактивність, мають радіозахисну дію.

Завдяки сульфгідрильній групі NAC може нейтралізувати вільні радикали, блокує їх продукцію альвеолярними макрофагами. При призначенні N-ацетилцистеїну зростає внутрішньоклітинна концентрація глутатіону, синтез глутатіону в печінці та легенях, що забезпечує захист від токсичних продуктів аеробного дихання клітин та екзогенних оксидантів (схема 2). NAC як попередник глутатіону легко проникає в клітину, де зазнає деацетилювання з утворенням активної форми цистеїну, підтримує його оптимальну концентрацію у клітинах, що необхідно для адекватного синтезу глутатіону в легенях (зазвичай внутрішньоклітинна концентрація цистеїну є нижчою порівняно з іншими складовими – глутаміновою кислотою та гліцином).

Як відомо, глутатіон відновлений міститься у дихальних шляхах у значних концентраціях та складає основний мобільний фонд сульфгідрильних груп та резерв цистеїну. За участю неферментних антиоксидантів (вітаміни С, Е, К, бета-каротиноїди, сірковмісні амінокислоти тощо) він споживається для відновлення окислених 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 [7, 8, 9, 11, 14]. Саме ланцюжок антиоксидантів: глутатіон(ерготіонеїн)-аскорбат-токоферол(поліфенол), що доповнюється ферментами, які каталізують окислювально-відновні перетворення глутатіону та аскорбату (глутатіон-пероксидази, глутатіон-S-трансферази та глутатіон-редуктаза) – забезпечує низький рівень вільнорадикального окислення ліпідів та біополімерів у клітині.

З огляду на протективну дію, що виявляє NAC щодо АФК, ліпідних радикалів, які підтримують запальний процес у дихальних шляхах, він успішно застосовується в клініці [5, 9, 11, 12, 17, 18].

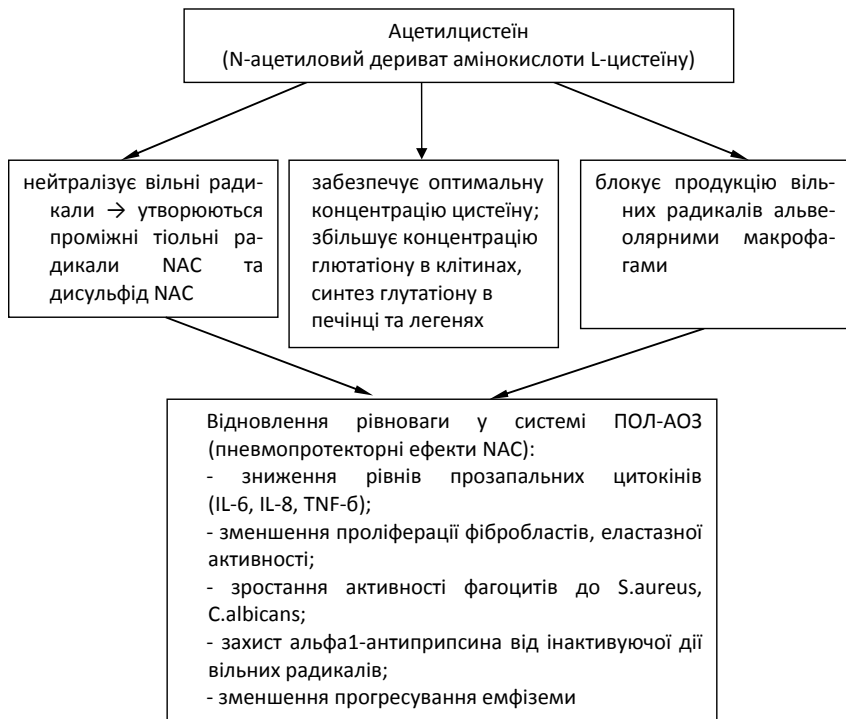


Схема 2. Антиоксидантні ефекти ацетилцистеїну.

У рідині бронхоальвеолярного змиву у курців, хворих на ХОЗЛ, БА, рак легень, інтерстиціальні захворювання легень зазвичай виявляють збільшення вмісту загального та окисленого глутатіону (ознака навантаження окислювачами), водночас падіння їх рівнів вказує на депресію АОЗ. Адаптивне посилення активності антиоксидантної системи у осіб, що палять, пояснює той факт, що ХОЗЛ розвивається лише у 15–20% курців (останні мають набуту або генетичну неповноцінність системи АОЗ) [1, 3, 7, 15].

Призначення NAC у курців, при ХОЗЛ дає змогу відновити рівновагу у системі окисланти-антиоксиданти (зменшується концентрація перекису водню у конденсаті у повітрі, що видихається), а експериментальне введення NAC одночасно з сигаретним димом попереджає втрату легеневого глутатіону [3, 7, 9].

При тривалому (від 4–32 тижнів до року) прийомі N-acetylcysteine в стандартних дозах у хворих на хронічний бронхіт зменшуються респіраторні

симптоми та ступінь колонізації дихальних шляхів *S. pneumoniae* та *H. Influenzae* (покращується мукоциліарний кліренс). Зменшення адгезії бактерій до слизової ротоглотки, яка є резервуаром для ендобронхіальної інфекції, сприяє зменшенню кількості та тривалості інфекційних загострень ХОЗЛ [2, 5, 7, 9].

Профілактичне призначення N-acetylcysteine (600-1200 мг на добу) у холодний період року (впродовж 3–6 місяців) зменшує кількість загострень (на 37%) та ризик госпіталізацій у хворих на ХОЗЛ [7, 8, 10, 11].

Превентивний вплив NAC на різні механізми прогресування ХОЗЛ вивчений у дослідженні BRONCUS (Bronchitis Randomized On NAC COST Unity Study, 2003–2005 рр.) за участю 532 хворих на ХОЗЛ II та III стадій за GOLD (50 медичних центрів із 10 країн). Протягом 3 років ці хворі на фоні базисної терапії отримували NAC (флуїмуцил) 600 мг/добу (n=256) або плацебо (n=267).

Встановлено, що при додатковому довготривалому призначенні NAC у хворих на ХОЗЛ зменшується гіперінфляція легень – досі такі властивості були описані лише у бронхолітиків. Це підтверджує вірогідне зменшення показників залишкової функціональної ємності легень (ФЗЄ) – на 374 мл та 509 мл відповідно при ХОЗЛ II та III стадій (у групі плацебо ФЗЄ збільшилася на 8 мл) (p=0,008). Виявлено також вірогідне збільшення ОФВ1 та ЖСЛ при важкому перебігу ХОЗЛ, водночас групи пацієнтів не відрізнялися за показниками середньорічного падіння ОФВ1.

При регресійному аналізі показано вплив NAC на динаміку ФЗЄ (p=0,003). у хворих з важким перебігом ХОЗЛ у середньому на 36 мл на рік зростала життєва ємність легень.

У пацієнтів, що не отримували інгаляційні глюкокортикостероїди, прийом NAC на 22% на рік знизив ризик загострень (p=0,04), у т.ч. важких (p=0,032). Автори роблять висновок, що NAC у частини хворих може бути альтернативою інгаляційним глюкокортикостероїдам.

Загалом, у дослідженні BRONCUS (2003–2005 рр.) відмічено, що окрім тенденції до зростання показників бронхіальної прохідності (ОФВ1) і зменшення гіперінфляції легень, на тлі прийому ацетилцистеїну покращується якість життя пацієнтів, зменшується частота загострень та госпіталізацій (здебільшого у хворих, що не приймали інгаляційні глюкокортикостероїди) та вартість лікування [2, 12, 18].

У дослідженні NIACE (2013 р) встановлено, що додаткове призначення високих добових доз NAC (1800 мг) протягом року у пацієнтів зі стабільним перебігом ХОЗЛ призводить до вірогідного покращення функції дрібних бронхів та зменшенню загострень (на 0,75 на рік). Порівняно з плацебо антиоксидантний ефект NAC був дозозалежним.

Превентивне призначення N-acetylcysteine сприяє також зменшенню негативного впливу паління на мікроциркуляцію у курців. Швидке відновлення



швидкості капілярного кровоплину у курців вказує на активацію антиоксидантного захисту під дією NAC та посилення ролі NO-залежної вазодилатації: підвищуються тканинні рівні тіолових груп та глутатіона, відтак зменшується ступінь окислення NO до нітратів та пероксинітриа під дією активних форм кисню, та як наслідок покращується ендотеліальна функція. Превентивний вплив NAC на мікроциркуляцію та ендотеліальну функцію може зменшити ризик розвитку атеросклерозу у курців (NO, окрім регуляції судинного тонуусу, діє на прозапальні цитокіни, молекули адгезії, агрегацію тромбоцитів та проліферацію гладеньком'язових клітин) [3, 7].

Вивчалися антиоксидантні ефекти N-acetylcysteine щодо системних проявів оксидативного стресу, зокрема його вплив на скелетну та дихальну мускулатуру у здорових осіб та у хворих на ХОЗЛ (зменшення м'язової втоми). Як відомо при скоротливій активності у м'язах людини різко зростає концентрація вільних радикалів, що ініціює розвиток м'язової втоми, а в основі дисфункції дихальних та скелетних м'язів, розвитку та прогресування дихальної недостатності у хворих на ХОЗЛ також лежить оксидативний стрес [11, 15].

У серії робіт (I.Medved, 2004) підтверджено, що внутрішньовенне введення NAC до та впродовж інтенсивного фізичного навантаження 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 впродовж відновного періоду, зростає витривалість м'язів (період до настання втоми). Протективну дію NAC на м'язову тканину пояснюють послабленням інгібуючої дії оксидантів на  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ азу міоцитів. Ці результати відкривають шляхи до терапевтичної корекції втоми дихальних м'язів у хворих на ХОЗЛ [14].

В програмних документах щодо лікування ХОЗЛ (GOLD, перегляд 2011 р), експерти вказують, що оксидативний стрес при ХОЗЛ відіграє роль важливого ампліфікуючого механізму, при загостреннях ХОЗЛ він посилюється, а у хворих можуть знижуватися рівні ендогенних антиоксидантів. Вказано, що тривале призначення ацетилцистеїну як антиоксиданту може покращити ефективність лікування хворих з ХОЗЛ та зменшити частоту загострень (рівень доказів В).

Водночас висловлюється думка, що використання високих добових доз NAC може мати більш виражену позитивну дію [5].

Таким чином, призначення ацетилцистеїну, який усуває токсичні ефекти, викликані інтенсифікацією ПОЛ, стабілізує клітинні мембрани, чинить протизапальну дію, може в певній мірі стримувати прогресування ХОЗЛ та розвиток ускладнень – дихальної недостатності, трофічних порушень [2, 5, 6, 10, 12, 18].

**Антиоксидантні ефекти ацетилцистеїну при гострих вірусних та інтерстиціальних захворюваннях легень.** Генерація вільних радикалів фагоцитами при вірусних інфекціях є важливою ланкою запального процесу та противірусного захисту. Ураження респіраторного епітелію та викид прозапальних медіаторів (інтерлейкіни, фактор некрозу пухлин альфа, інтерферон-гамма) зумовлюють клінічну симптоматику та розвиток ускладнень. Показано, що астения та анорексія при грипі асоційовані з продукцією фагоцитами TNF- $\beta$  під дією вірусу та бактеріальних ліпополісараридів [1, 4, 7, 11]. При гострих респіраторних інфекціях NAC призначають з метою протидії оксидативному стресу та імунологічним порушенням, для профілактики ускладнень.

Вплив N-acetylcysteine на частоту та важкість епізодів грипу та грипоподібних захворювань, а також на стан імунної системи продемонстровано у дослідженні NACIS (N-acetylcysteine in Immune System) за участю 262 пацієнта (78% – віком понад 65 років) без хронічної патології легень, щоб виключити безпосередній вплив N-acetylcysteine на респіраторні симптоми [4]. N-acetylcysteine призначали впродовж 6 місяців у епідемічний період (з жовтня-листопада до квітня-травня) у дозі 1200 мг на добу.

Встановлено, що при призначенні N-acetylcysteine грипоподібні захворювання виникали лише у 29% пацієнтів (проти 51% у групі плацебо) та вірогідно зменшувалася їх важкість та тривалість ліжкового режиму. Превентивна дія N-acetylcysteine була вираженою щодо таких симптомів, як головний біль, міалгія, нежить, біль у горлі, кашель. Спостерігалася вірогідна активація клітинної імунної відповіді (зсув від анергічної до нормергічної реакції). Прийом NAC у 3 рази зменшував ймовірність захворіти грипом у інфікованих осіб.

Таким чином, за результати дослідження NACIS ацетилцистеїн може бути рекомендований для прийому впродовж епідемічного сезону з метою профілактики грипу у осіб із групи високого ризику (літні люди, пацієнти з ХОЗЛ). Превентивна дія NAC пов'язана з його антиоксидантною, імуномодуючою активністю, регуляторним впливом на продукцію цитокінів [4, 9].

В патогенезі гострого респіраторного дистрес-синдрому, в т.ч. при важкому грипі, важливою ланкою патогенезу є оксидативне ушкодження структур легень, водночас призначення високих доз N-acetylcysteine (40–150 мг/кг/добу) прискорює розрешення синдрому, підвищує індекс оксигенації, зменшує тривалість респіраторної підтримки.

Антиоксидантна терапія відіграє важливу роль у лікуванні хронічних інтерстиціальних захворюваннях легень [8, 9, 10, 11, 17].

Вільнорадикальний механізм вважається провідним у розвитку фібропроліферативних змін у легенях (підтверджено експериментально). Дисбаланс у системі оксиданти-антиоксиданти із різким зниженням рівня глутатіону в легенях виявлено при пневмоконіозах, медикаментозному ураженні легень, при ідіопатичному фіброзуючому альвеоліті (ІФА) [1, 8, 11, 17].

Методи впливу на темпи прогресування ІФА шляхом корекції вільнорадикальних порушень є предметом вивчення на сучасному етапі. У низці досліджень показано, що при ІФА інтенсивність процесів генерації АФК корелює із важкістю перебігу та ступенем депресії антиоксидантної активності плазми. У хворих на ІФА зниження вмісту ендogenous антиоксидантів пов'язують зі спадковою схильністю [1, 8, 17].

На тлі депресії ендogenous антиоксидантів, АФК стимулюють проліферацію фібробластів. Збереження профіброгенного фенотипу з активацією фібробластів і міофібробластів, відбувається в умовах гіпоксії, коли знижується синтез факторів, які стимулюють апоптоз і підвищується продукція трансформуючого фактору росту-бета. Посилення генерації АФК за участі тканинних металопротеїназ призводить до стимуляції проліферації міофібробластів-фібробластів. Водночас НАС як антиоксидант може перешкоджати проліферації фібробластів [17].

Відмічено позитивні ефекти НАС на вільнорадикальні процеси при ураженні легеневого інтерстицію. Так, що при додатковому тривалому прийомі НАС у дозі 1800 мг на добу у хворих на ІФА зростає рівень глутатіону у бронхоальвеолярному змиві (БАЗ) ( $p < 0,006$ ) [8, 9], покращується дифузійна здатність легень ( $p < 0,01$ ), зменшується задишка (у 50% випадків) [9, 13].

Включення НАС у програму лікування ІФА (терапія цитостатиками не сповільнює прогресування легеневого фіброзу), вселяє певний оптимізм щодо можливостей терапевтичної корекції фібропроліферативних реакцій у легенях [8, 11, 17]. Оцінка антиоксидантної терапії є неоднозначною з огляду на її неспецифічність, водночас дослідження IFIGENIA (2004 р.) засвідчило її позитивний вплив на перебіг ІФА.

У дослідженні IFIGENIA (Idiopathic Pulmonary Fibrosis International Group Exploring NAC I Annual) за участю медичних центрів 7 країн Європи вивчали ефекти тривалого (3 роки) прийому НАС у високих дозах (1800 мг/добу) у 151 хворого на ІФА на тлі стандартної терапії. Уже через 12 місяців лікування відмічена позитивна тенденція до зменшення задишки на 17,1% (у групі плацебо – зростання на 39%); клініко-функціональної та рентгенологічної симптоматики – на 1,5% (у групі плацебо – погіршення на 10,1%); вірогідне збільшення ЖСЛ на 8% ( $p = 0,017$ ) та дифузійної здатності легень (DLCO) – на 24% ( $p = 0,003$ ).

У хворих, що приймали НАС покращувалися показники легеневої функції (ЖСЛ, DLCO, SaO<sub>2</sub>), толерантність до фізичного навантаження та якість життя, зменшувалися побічні ефекти кортикостероїдної терапії.

За результатами дослідження IFIGENIA тривале призначення ацетилцистеїна (1800 мг/добу) можна розглядати як патогенетичне доповнення до базисної терапії ІФА, що посилює лікувальні ефекти імуносупресивних препаратів [16].

У дослідженні Є.Н.Попової і співавт. (2005 р) на тлі тривалої терапії високими дозами НАС у 68 хворих на ІФА відмічена позитивна динаміка показників антиперекисної активності плазми. У хворих, що отримували НАС через 12 місяців від початку терапії відмічено стійке зростання ЖЄЛ (на 10%), ФЖЄЛ (на 12%), спостерігалася позитивна динаміка комп'ютернотомографічних показників активності альвеоліту, зростання DLCO [8].

Ці дані підтверджують ефективність НАС як антиоксиданту, який прямо та опосередковано впливає на інтенсивність вільнорадикального окислення і ліпідних процесів у легеневому інтерстиції. Тривале його призначення у високих дозах у поєднанні з імуносупресивною терапією при ІФА є безпечним і патогенетично обґрунтованим [8, 10, 11, 17].

### **Висновки**

N-acetylcysteine відноситься до муколітичних препаратів, водночас його висока антиоксидантна активність, що зумовлена активацією системи внутрішньоклітинного глутатіону, значно розширює спектр його застосування, включаючи окрім корекції мукоциліарного кліренсу при захворюваннях дихальних шляхів, профілактику ускладнень терапії цитостатиками, терапію гострого респіраторного дистрес-синдрому, важкого грипу, ХОЗЛ, ІФА.

З огляду на вільнорадикальну теорію патогенезу бронхолегеневих захворювань, N-acetylcysteine як антиоксидант, може впливати на патогенетичні механізми формування (прогресування) ХОЗЛ, ІФА. Метаболіти N-ацетилцистеїну відіграють важливу роль у досягненні ефекту детоксикації, тому його використовують для зменшення побічної дії цитостатиків, глюкокортикостероїдів, профілактики ускладнень грипу та загострень ХОЗЛ, при ІФА та гострому респіраторному дистрес-синдромі.

Ацетилцистеїн є ефективним та безпечним сучасним лікарським засобом. Лікарі загальної практики повинні ширше використовувати можливості цього препарату.

### **Література**

1. Балевиц С. Свободнорадикальные процессы и заболевания легких / С. Балевиц – М., 1998. – 198 с.
2. Вознесенский Н.А. Длительная терапия Флуимуцилом (N-ацетилцистеином) при хронической обструктивной болезни легких: исследование BRONCUS / Н.А. Вознесенский // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2003. – № 4(11). – С. 44–46.
3. Вознесенский Н.А. Флуимуцил (N-ацетилцистеин) улучшает микроциркуляцию у курящих / Н.А. Вознесенский // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2004. – № 4 (15) – С. 46–48.
4. Вознесенский Н.А. Флуимуцил: иммуномодулирующие свойства и эффективность в профилактике вирусных респираторных инфекций / Н.А. Вознесенский // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2005. – № 1(16). – С. 40–42.

5. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. – М. : Российское респираторное общество, 2012. – 80 с., ил.
6. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия / В.К. Казимирко, В.И. Мальцев, В.Ю. Бутылин, Н.И. Горобец. – К. : Морнион, 2004, – 160 с.
7. Новиков Ю.К. Ацетилцистеин: в терапии заболеваний бронхолегочной системы / Ю.К. Новиков // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15, № 18. – С. 21–23.
8. Попова Е.Н. Патогенетическое и клиническое обоснование применения N-ацетилцистеина (Флуимуцила) при идиопатическом фиброзирующем альвеолите / Е.Н. Попова, Б.М. Корнев, К.У. Резникова // Пульмонология. – 2005. – № 1. – С. 34–41.
9. Чикина С.Ю. Флуимуцил и современная клиническая практика / С.Ю. Чикина // Пульмонология. – 2005. – № 4. – С. 97–111.
10. Ацетилцистеин: все ли возможности мы используем? / С.Ю. Чикина, А.Г. Чучалин // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2013. – № 1. – С. 21–23.
11. Чучалин А.Г. Система оксиданты- антиоксиданты и пути медикаментозной коррекции / А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2004. – № 6 – С. 111–115.
12. 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 / Marc Decramer // Lancet. – 2005. – Vol. 365 (9470). – P. 1552–60.
13. Decline in NRF2-regulated antioxidants in chronic obstructive pulmonary disease lungs due to loss of its positive regulator, DJ-1 / D. Malhotra, R. Thimmlappa, A. Navas-Acien [et al.] // Am J Respir Crit Care Med – 2008. – Vol. 178. – P. 592–604.
14. Medved I. Effects of intravenous N-acetylcysteine infusion on time fatigue and potassium regulation during prolonged cycling exercise / I. Medved, M.J. Brown, A.R. Bjorksen // J. Appl. Physiol. – 2004. – Vol. 96. – P. 211–217.
15. Rahman I. Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms / I. Rahman // Cell Biochem Biophys. – 2005. – Vol. 43. – P. 167–88.
16. Stev D., Rez M. Effect of N-acetylcystein on air trapping in COPD: a randomized placebo-controlled study / D. Stev, M. Rez // CHEST. – 2009. – Vol. 136 (2). – P. 381–386.
17. Survival in idiopathic pulmonary fibrosis: results of the IFIGENIA follow up study / M. Thomeer, M. Demedits // Amer. Resp. J. Crit/Care Med. – 2004. – Vol. 169. – P. 779.
18. High-dose N-acetylcysteine in stable COPD. The 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HIACE study / H.N. Tse, L. Raiteri, K.Y. Wong [et al.] // CHEST. – 2013. – Vol. 144 (1). – P. 106–118.

## **N-АЦЕТИЛЦИСТЕИН ПРИ РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИИ: ВОЗМОЖНОСТИ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).**

**Л.А. Высотюк, В.В. Тищенко**

**Резюме.** В статье изложены современные взгляды на роль оксидативного стресса в патогенезе бронхолегочных заболеваний. Приведены данные о механизмах антиоксидантного действия ацетилцистеина и обоснована целесообразность его применения у пациентов с респираторной патологией.

**Ключевые слова:** респираторные заболевания, оксидативный стресс, антиоксидантная защита, ацетилцистеин

## N-ACETYLCYSTEINE IN PATIENTS WITH RESPIRATORY DISEASES: ABILITIES OF ANTIOXIDANT THERAPY (REVIEW OF LITERATURE)

L. Vysotyuk, V. Tishenco

**Summary.** *The article presents current views on the role of oxidative stress in the pathogenesis of broncho-pulmonary system diseases. The authors focused on literature data concerning the antioxidant action of N-acetylcysteine, the use of N-acetylcysteine in patients with respiratory diseases.*

**Key words:** *respiratory diseases, oxidative stress, antioxidant system, N-acetylcysteine*

УДК 614.2:355/359(477)

## ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ УДОСКОНАЛЕННЯ СИСТЕМИ САНІТАРНО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО НАГЛЯДУ ЗА ІНФЕКЦІЙНИМИ ХВОРОБАМИ З ФЕКАЛЬНО-ОРАЛЬНИМ МЕХАНІЗМОМ ПЕРЕДАЧІ НА ПОЛІГОНАХ

О.М. Власенко, Н.Д. Козак

**Резюме:** *в статті наведені результати державного санітарно-епідеміологічного нагляду Міністерства оборони України на полігонах під час військових навчань у 2013–2014 роках. Визначені чинники, які у поєднанні з факторами професійної діяльності можуть спричинити виникнення інфекційних захворювань та погіршення стану здоров'я, зниження працездатності та, як наслідок, зниження боєздатності.*

**Ключові слова:** *санітарно-гігієнічне, протиепідемічне забезпечення, харчування, гострі кишкові інфекції.*

В світі та в Україні щороку реєструється спалахи гострих кишкових інфекцій. У більшості випадків вони викликані патогенним стафілококом, шигелами, сальмонелами та ротавірусами, а джерелами інфекції є хворі на гостру або хронічну форму кишкових інфекцій, а також бактеріоносії, особливо працівники об'єктів харчування та небезпечні продукти харчування. Найнебезпечнішим джерелом кишкових інфекцій є бактеріоносії та хворі на легкі та стерті форми хвороби, які можуть не виявлятися [1–2].

**Мета роботи:** Вивчення існуючого стану системи організації харчування військовослужбовців, її вплив на здоров'я військовослужбовців ЗС України. Удосконалення системи санітарно-епідеміологічного нагляду Міністерства оборони України за інфекційними хворобами з фекально-оральним механізмом передачі на полігонах.