

Кашель при новой коронавирусной инфекции (COVID-19): рациональные подходы к фармакотерапии

С.В.Оковитый¹ ✉, Д.С.Суханов², А.А.Зайцев³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 14а

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Противотуберкулезный диспансер № 12»: 190103, Россия, Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки, 152а

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации: 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., 3

Резюме

Кашель, при котором снижается качество жизни и развиваются жизнеугрожающие состояния, является одним из самых частых симптомов новой коронавирусной инфекции (НКИ) (COVID-19). Целью обзора явился анализ современных подходов к фармакотерапии кашля при НКИ с позиций патогенетического обоснования применения лекарственных препаратов. Рассмотрены представленные в литературе основные механизмы развития кашля при COVID-19, который связан с повреждением эпителия вирусом и последующим выделением биологически активных веществ, раздражающих афферентные окончания блуждающего нерва. Рассмотрены подходы к менеджменту кашля при COVID-19 с возможным применением противокашлевых (центрального и периферического действия) и мукоактивных препаратов (экспекторального, мукокинетического, муколитического, мукорегуляторного действия). **Заключение.** По результатам анализа данных литературных источников и известных механизмов патогенеза кашля установлено, что приоритетная роль в терапии кашля при COVID-19 отводится именно противокашлевым препаратам.

Ключевые слова: COVID-19, кашель, мукоактивные препараты, противокашлевые препараты.

Конфликт интересов. Оковитый С.В. — чтение лекций для компании «Гленмарк». Остальные авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии финансирования и спонсорской поддержки.

Для цитирования: Оковитый С.В., Суханов Д.С., Зайцев А.А. Кашель при новой коронавирусной инфекции (COVID-19): рациональные подходы к фармакотерапии. *Пульмонология*. 2022; 32 (2): 232–238. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-232-238

Cough associated with the new coronavirus infection (COVID-19): rational approaches to pharmacotherapy

Sergey V. Okovityi¹ ✉, Dmitry S. Sukhanov², Andrey A. Zaicev³

¹ Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Healthcare Ministry of the Russian Federation: ul. Prof. Popova 14a, Saint-Petersburg, 197022, Russia

² Saint-Petersburg State Budgetary Healthcare Institution “Tuberculosis Dispensary No.12”: nab. reki Fontanki 152a, Saint-Petersburg, 190103, Russia

³ Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation: Gospi’tal’naya pl. 3, Moscow, 105229, Russia

Abstract

Cough is one of the most frequent symptoms of the new coronavirus infection (COVID-19). It reduces the quality of life and contributes to the development of life-threatening conditions. **Aim.** This article analyzes modern approaches to the pharmacotherapy of cough in patients with the new coronavirus infection from the standpoint of pathogenetic justification of the use of drugs. The main mechanisms of cough development in COVID-19 presented in the literature are considered. The cough is associated with virus-induced damage to the epithelium and subsequent release of biologically active substances that irritate the afferent endings of the vagus nerve. Approaches to cough management in COVID-19 with the possible use of antitussive (central and peripheral action) and mucoactive drugs (expectorants, mucokinetics, mucolytics, mucoregulators) are addressed. **Conclusion.** Based on the literature data and pathogenesis, antitussive drugs play a crucial role in the treatment of cough in COVID-19.

Key words: COVID-19, cough, mucoactive drugs, antitussive drugs.

Conflict of interest. Okovityi S.V. — lecturing for the company «Glenmark». The other authors declare that there is no conflict of interest

Funding. The authors claim a lack of funding and sponsorship.

For citation: Okovityi S.V., Sukhanov D.S., Zaicev A.A. Cough associated with the new coronavirus infection (COVID-19): rational approaches to pharmacotherapy. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (2): 232–238 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-232-238

Клиническая картина новой коронавирусной инфекции (НКИ) (COVID-19) отличается вариабельностью тяжести течения — от легких проявлений острой респираторной вирусной инфекции до специфического

поражения легких с острой дыхательной недостаточностью и развития острого респираторного дистресс-синдрома [1]. Среди первых симптомов заболевания чаще всего отмечаются лихорадка, преимущественно

сухой кашель, одышка, утомляемость и общая слабость. Следует также иметь в виду, что при развитии клинических симптомов, характерных для инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (кашель, лихорадка, одышка), даже при нетяжелом течении могут понизиться качество жизни пациентов и потребоваться коррекция их проявлений [2].

Кашель встречается примерно у 70–80 % больных и является 2-м по частоте симптомом инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [3, 4]. Вызывает озабоченность факт, что, помимо снижения качества жизни, у ряда пациентов на фоне кашля наблюдаются эпизоды десатурации и развитие такого жизнеугрожающего осложнения, как пневмоторакс [4]. В то же время постковидный длительный кашель, по-видимому, не является ни очень частым (по различным данным, — от 0 до 73,6 %), ни изнуряющим остаточным симптомом, уступая усталости, одышке, ощущению стеснения / дискомфорта в груди [5].

Целью данного обзора явился анализ современных подходов к фармакотерапии кашля при НКИ с позиций патогенетического обоснования применения лекарственных препаратов.

Развитие кашля при инфекции SARS-CoV-2 обусловлено поражением эпителиоцитов легких, которое при легком течении COVID-19 не приводит к развитию выраженного экссудативного воспаления. При тяжелом течении инфекции и наличии геморрагических инфарктов легких и тромбозов легочных вен при минимальных десквамативных поражениях трахеи и бронхов иногда отмечается выделение серозно-гнойного экссудата, обусловленное, очевидно, присоединением внутрибольничной инфекции у пациентов, получающих искусственную вентиляцию легких [6].

Как и при некоторых других вирусных инфекциях, под влиянием повреждающего действия SARS-CoV-2 эпителиальные клетки дыхательных путей синтезируют и высвобождают множество аутокоидов, в т. ч. факторов роста и цитокинов. В свою очередь, они могут воздействовать на рецепторы и ионные каналы на окончаниях чувствительных нервов в дыхательных путях, вызывая формирование потенциала действия и повышая возбудимость этих нервов к последующему действию раздражителя [7–9]. Учитывая, что большое количество сенсорных окончаний блуждающего нерва, играющих важную роль в регуляции кашля, начинаются в эпителии и субэпителиальной слизистой оболочке дыхательных путей, их раздражение приводит к появлению сухого кашля [10].

Кроме того, для адгезии и проникновения в клетки на поверхности слизистых оболочек, SARS-CoV-2 использует белок клеточной поверхности — ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа (АПФ-2) [11]. Альвеолярные эпителиальные клетки, особенно 2-го типа, отличаются высоким уровнем экспрес-

сии АПФ-2, чем объясняется причина преимущественного поражения нижних дыхательных путей при COVID-19 [12, 13]. Помимо прочего, этот фермент регулирует концентрацию в слизистой оболочке брадикинина, обладающего провоспалительным действием [14]. Вероятно, развивающееся при проникновении вируса в клетку неконтролируемое образование брадикинина может стать причиной развития кашля и некоторых других серьезных системных последствий инфекции SARS-CoV-2 [15–19]. Таким образом, появление кашля во время острой инфекции может стать результатом повреждения эпителиальных клеток, приводящего к высвобождению провоспалительных аутокоидов, нейротрофинов, цитокинов, которые могут вызывать кашель или повысить чувствительность дыхательных путей к раздражению слизистой оболочки [20].

Фактически патогенез кашля при COVID-19 сходен с таковым при интерстициальных заболеваниях легких, например при идиопатическом легочном фиброзе. Другими словами, кашель обусловлен формирующейся гиперчувствительностью С-волокон, но при этом процессе не наблюдается гиперсекреции слизи [21].

Невысокая частота кашля в рамках постковидного синдрома может быть объяснена особенностями иннервации трахеобронхиального дерева. Сенсорная иннервация и связанные с ней рефлексы крупных дыхательных путей (гортань, трахея, крупные бронхи) сильно отличаются от таковых периферических дыхательных путей и альвеол, на которые в конечном итоге и оказывает влияние SARS-CoV-2 [22, 23]. С-волокна, связанные с крупными проводящими дыхательными путями, принимают активное участие в формировании кашля, рефлекторно-опосредованного бронхоспазма и секреции слизи. Напротив, С-волокна, преимущественно иннервирующие дистальные дыхательные пути и альвеолы, регулируют дыхательную активность, подавляют кашель и, вероятно, могут быть вовлечены в формирование ощущения одышки [24–27]. В результате у переболевших пациентов кашель является не очень частым симптомом, преобладает одышка вследствие устойчивой активации сенсорных окончаний блуждающего нерва [20].

Помимо этиотропного и патогенетического лечения кашля при COVID-19, методическими рекомендациями предусматривается симптоматическое лечение. С этой целью при сухом кашле рекомендуется использовать противокашлевые препараты неопиоидергического действия (бутамират, леводропропизин, экстремально высокоразведенная (0,006 : 100¹²–100⁵⁰) комбинация антител к брадикинину, морфину и гистамину), а при наличии мокроты — мукоактивные и бронхолитические средства^{1, 2}.

Мукоактивные препараты обладают экспекторальным, мукокинетическим, муколитическим, му-

¹ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 12 (21.09.21). Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V12.pdf

² Главное военно-медицинское управление Министерства обороны Российской Федерации. Диагностика, лечение и профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19): методические рекомендации. М.: 2020. Доступно на: <https://www.vmeda.org/wp-content/uploads/2020/03/koronavirus-metodicheskie-rekomendaczii.pdf>

корегуляторным действием, имеют различные точки приложения и эффективны при продуктивном кашле с различным количеством как трудно-, так и легкоотделяемой мокроты. Мукоактивные препараты подразделяются на следующие 4 группы:

- мукоактивные средства **экспекторального действия** – прежде всего, препараты на основе растительных извлечений, способствующие вторичной активации мукоцилиарного клиренса, при назначении которых за счет стимуляции секреции воды и электролитов улучшается отхождение мокроты и значительно увеличивается объем бронхиального секрета [28];
- **мукокинетические препараты**, действие которых направлено на усиление высвобождения лизосомальных ферментов и обеспечение гидролиза мукопротеидов и мукополисахаридов, разжижение вязкой и трудноотделяемой мокроты, активацию мукоцилиарного клиренса и некоторое увеличение объема мокроты;
- **муколитические препараты**, показанные при умеренном количестве отделяемой мокроты, воздействуют, в первую очередь, на бронхиальный секрет в просвете бронхов, уменьшая его вязкость и адгезивность, практически не оказывая влияния на объем мокроты;
- мукоактивные средства, обладающие **мукорегуляторным действием**, оказывают воздействие на качественный состав бронхиального секрета, уменьшая количество бокаловидных клеток при их гиперплазии, что способствует уменьшению объема продуцируемой мокроты [28].

Однако с учетом характера и особенностей воздействия различных мукоактивных препаратов необходимость именно их применения для терапии кашля при COVID-19 представляется сомнительной ввиду практически полного отсутствия продукции бронхиального секрета и изменения количества и функциональной активности бокаловидных клеток, что подтверждается морфологическими изменениями в бронхолегочной системе при данной инфекции [4, 6, 12]. Исключение могут составлять мукокинетические препараты непрямого действия (вазициноиды), действие которых направлено на улучшение мукоцилиарного клиренса, нарушенного при COVID-19. В то же время следует учитывать их преимущественное влияние на вязкость и адгезивность мокроты, образование которой не является ведущим механизмом развития кашля при НКИ. Дополнительно следует учитывать, что применение мукоактивных препаратов, увеличивающих объем мокроты (экспекторального действия) у пожилых, ослабленных или коморбидных пациентов со сниженным кашлевым рефлексом, может способствовать застою увеличенного объема мокроты и развитию пневмонии.

В части руководства Национального института здоровья и клинического совершенствования (*National Institute for Health and Care Excellence – NICE*, Великобритания), посвященной симптоматической терапии COVID-19 у взрослых, в качестве стартовой немедикаментозной терапии рекомендуется использование

темного меда по 1 чайной ложке, а возможность применения противокашлевых препаратов центрального действия с опиоидергическим механизмом (например, кодеина) рассматривается только в том случае, если кашель причиняет выраженное беспокойство пациенту [2]. Кодеин (метилморфин) стимулирует μ -опиатные рецепторы кашлевого центра продолговатого мозга, что приводит к подавлению высвобождения ряда нейротрансмиттеров (субстанция P, дофамин, ацетилхолин, норадреналин), а также индуцирует открытие связанных с G-белком калиевых каналов внутреннего выпрямления (GIRK) и блокирует открытие кальциевых каналов N-типа; в результате развивается гиперполяризация и снижается возбудимость нейронов [4].

Следует учитывать, что кодеин является пролекарством, превращаясь в печени в морфин под действием цитохрома CYP2D6. При этом указанная изоформа цитохрома P450 обладает генетическим полиморфизмом, что делает невозможным предсказание степени опиатного воздействия или побочных эффектов при первом применении препарата. В частности, у детей (быстрых метаболизаторов) описаны опасные уровни седации и угнетения дыхания при приеме кодеина [29].

В силу своего опиоидергического действия кодеин способен вызывать ряд серьезных побочных эффектов (угнетение дыхательного центра, развитие зависимости, констипации и т. д.), что делает нецелесообразным его применение у пациентов со среднетяжелым и тем более тяжелым течением НКИ (усугубление нарушений газообменной функции легких). Также нежелательно применение средств, подавляющих кашель, при сопутствующем хроническом бронхите и бронхоэктазах, поскольку они вызывают задержку мокроты, что может способствовать развитию пневмонии [2].

Еще одним препаратом центрального действия является декстрометорфан – метилированный правовращающий аналог леворфанолола, действие которого направлено преимущественно на блокировку NMDA-рецепторов. При назначении декстрометорфана снижается активирующее влияние глутамата на центральную нервную систему и в значительно меньшей степени активируются σ_1 -рецепторы, присутствующие в кашлевом центре продолговатого мозга, подавляя, таким образом, кашлевой рефлекс [30, 31]. Выраженность эффекта декстрометорфана сопоставима с таковой при приеме кодеина, но при этом он практически не обладает обезболивающим действием и для него менее характерны побочные эффекты, свойственные опиатам [32]. Тем не менее при приеме декстрометорфана в высоких дозах могут наблюдаться угнетение дыхательного центра, уменьшение обратного захвата серотонина и увеличение содержания дофамина [31, 33].

Недавно *D. E. Gordon et al.* с целью выявления взаимодействия SARS-CoV-2 с клетками-мишенями человека предложена схема «потенциальные лекарственные мишени против COVID-19». Установлено, что SARS-CoV-2 использует свои белки NSP6 и Orf9c для взаимодействия с σ -рецептором, который

участвует в процессах ремоделирования клеточной мембраны и регуляции ответа на дисфункцию эндоплазматического ретикулума (ER-стресс), подавляя образование ER-индуцированных аутофагосом / аутолизосом, ограничивающих образование вирусов [34]. Обнаружено также, что соединения, блокирующие σ_1 - и σ_2 -рецепторы (например, галоперидол, клемастин, прогестерон и т. п.), способны эффективно подавлять репликацию и рост вируса, в то время как агонисты σ_1 -рецепторов (например, декстрометорфан) могут увеличивать явления ER-стресса при COVID-19.

Однако Ассоциацией потребителей медицинских продуктов США (*Consumer Healthcare Products Association* – США) выпущено специальное заявление, в котором подчеркивается, что «... в настоящее время нет клинических данных, указывающих на то, что при приеме супрессанта кашля декстрометорфана повышается воздействие вируса у пациентов с COVID-19. Результаты исследования, опубликованные *D.E. Gordon et al.*, являются экспериментальными, предварительными и не являются окончательными» [35].

T.Enkirch et al. оценена противогриппозная активность декстрометорфана как *in vitro*, так и на животных моделях. Показано, что этот препарат способен ингибировать репликацию вируса как *in vitro*, так и *in vivo* [36]. По данным исследования *in silico*, с помощью молекулярного докинга продемонстрирована не только способность декстрометорфана и глюкокортикостероидов (преднизолон и дексаметазон) блокировать протеазу SARS-CoV-2, но и его взаимопотенцирующее действие [37].

Еще одним препаратом с центральным компонентом действия является бутамират. Он не имеет ни химического, ни фармакологического сходства с опиатами, не обладает свойственными опиатам побочными эффектами. Тем не менее бутамират связывается с теми же участками в головном мозге, что и декстрометорфан, что позволяет предполагать у этих препаратов определенные сходные элементы в центральном механизме подавления кашля [38]. Бутамирату присущ также небольшой периферический эффект, представленный антихолинергическим, а следовательно, бронхорасширяющим действием, а также противовоспалительным эффектом [39].

Клинически противокашлевая активность бутамирата ниже, чем у декстрометорфана [40] и экстремально высокоразведенной ($0,006 : 100^{12} - 100^{50}$) комбинации антител к брадикинину, морфину и гистамину [41]. Однако по данным ряда работ обнаружены сведения о сопоставимости эффективности бутамирата и кодеина [42].

Учитывая ограничения и недостатки препаратов с центральными эффектами, рассматривается возможность применения при COVID-19 противокашлевых средств с периферическим действием, представленных леводропропилином и преноксидиазином. Их молекулярный механизм противокашлевого действия до настоящего времени не раскрыт, однако известно, что они подавляют активацию С-волокон блуждающего

нерва и, возможно, уменьшают высвобождение нейропептидов, оказывая небольшое бронхолитическое действие без холиноблокирующего эффекта [43–45].

Леводропропилин, являясь стереоизомером дропропина, обладает важной особенностью – в отличие от опиоидергических препаратов, он не оказывает влияния на дыхательный центр и газовый состав крови [46–48].

По результатам экспериментальных исследований установлено, что леводропропилин по выраженности эффекта несколько превосходил таковой при приеме преноксидиазина, уступая в то же время кодеину [44, 49]. Однако по данным клинических исследований отмечено, что препарат как минимум не уступал (по выраженности эффекта) или даже превосходил по скорости развития воздействия и влиянию на ночной кашель таковой эффект при приеме препаратов центрального действия (декстрометорфан, дигидрокодеин) при меньшем числе побочных явлений [50–52].

По данным метаанализа 7 рандомизированных клинических исследований ($n = 1\,178$) подтверждена более высокая эффективность леводропропина при снижении интенсивности и частоты кашля, а также ночных пробуждений по сравнению с таковой при назначении противокашлевых опиоидергических препаратов [53].

Хорошая эффективность леводропропина при НКИ продемонстрирована по результатам российского исследования; купирование кашля при его применении наблюдалось у подавляющего числа пациентов в течение в среднем 4 суток [21].

Заключение

С учетом данных литературы и известных механизмов патогенеза кашля при COVID-19 приоритетная роль при его лечении отводится именно противокашлевым препаратам. По данным российских Национальных рекомендаций по ведению пациентов с НКИ, в качестве противокашлевых средств при COVID-19 наиболее целесообразно применение супрессантов кашля с неопиоидергическими механизмами действия (бутамират, леводропропилин).

Литература

1. Зайцев А.А., Чернов С.А., Крюков Е.В. и др. Практический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре (предварительные итоги и рекомендации). *Лечащий врач*. 2020; (6): 74–79. DOI: 10.26295/OS.2020.41.94.014.
2. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in collaboration with NHS England and NHS Improvement [corporate author]. Managing COVID-19 symptoms (including at the end of life) in the community: summary of NICE guidelines. *BMJ*. 2020; 369: m1461. DOI: 10.1136/bmj.m1461.
3. Lovato A., Filippis C. Clinical presentation of COVID-19: a systematic review focusing on upper airway symptoms. *Ear Nose Throat J*. 2020; 99 (9): 569–576. DOI: 10.1177/0145561320920762.
4. Зайцев А.А., Оковитый С.В., Мирошниченко Н.А., Крюков Е.В. Кашель: Методические рекомендации для врачей. М.: ГВКГ им. Н.Н.Бурденко; 2021. Доступно на: https://www.researchgate.net/publication/354162540_Kasel_Metodiceskie_rekomendacii_dla_vracej_Cough_Guidelines_for_physicians

5. Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect. Dis. (Lond.)*. 2021; 53 (10): 737–754. DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397.
6. Пинзерлинг В.А., Вашукова М.А., Васильева М.В. и др. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Журнал инфектологии*. 2020; 12 (2): 5–11. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-11.
7. Zaccone E.J., Lieu T., Muroi Y. et al. Parainfluenza 3 – induced cough hypersensitivity in the guinea pig airways. *PLoS One*. 2016; 11 (5): e0155526. DOI: 10.1371/journal.pone.0155526.
8. Deng Z., Zhou W., Sun J. et al. IFN- γ enhances the cough reflex sensitivity via calcium influx in vagal sensory neurons. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (7): 868–879. DOI: 10.1164/rccm.201709-1813OC.
9. Patil M.J., Ru F., Sun H. et al. Acute activation of bronchopulmonary vagal nociceptors by type I interferons. *J. Physiol.* 2020; 598 (23): 5541–5554. DOI: 10.1113/JP280276.
10. Chung K.F., Pavord I.D. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet*. 2008; 371 (9621): 1364–1374. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60595-4.
11. Scialo F., Daniele A., Amato F. et al. ACE2: The major cell entry receptor for SARS-CoV-2. *Lung*. 2020; 198 (6): 867–877. DOI: 10.1007/s00408-020-00408-4.
12. Абагуров А.Е., Агафонова Е.А., Кривуша Е.Л., Никулина А.А. Патогенез COVID-19. *Здоровье ребенка*. 2020; 15 (2): 133–144. DOI: 10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598.
13. Dalan R., Bornstein S.R., El-Armouche A. et al. The ACE-2 in COVID-19: Foe or friend? *Horm. Metab. Res.* 2020; 52 (5): 257–263. DOI: 10.1055/a-1155-0501.
14. Colarusso C., Terlizzi M., Pinto A., Sorrentino R. A lesson from a saboteur: High-MW kininogen impact in coronavirus-induced disease 2019. *Br. J. Pharmacol.* 2020; 177 (21): 4866–4872. DOI: 10.1111/bph.15154.
15. Hewitt M.M., Adams G.Jr., Mazzone S.B. et al. Pharmacology of bradykinin-evoked coughing in guinea pigs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2016; 357 (3): 620–628. DOI: 10.1124/jpet.115.230383.
16. Garvin M.R., Alvarez C., Miller J.I. et al. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *Elife*. 2020; 9: e59177. DOI: 10.7554/eLife.59177.
17. Roche J.A., Roche R. A hypothesized role for dysregulated bradykinin signaling in COVID-19 respiratory complications. *FASEB J.* 2020; 34 (6): 7265–7269. DOI: 10.1096/fj.202000967.
18. van de Veerdonk F.L., Kouijzer I.J.E., de Nooijer A.H. et al. Outcomes associated with use of a kinin B2 receptor antagonist among patients with COVID-19. *JAMA Netw. Open.* 2020; 3 (8): e2017708. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.17708.
19. van de Veerdonk F.L., Netea M.G., van Deuren M. et al. Kallikrein-kinin blockade in patients with COVID-19 to prevent acute respiratory distress syndrome. *Elife*. 2020; 9: e57555. DOI: 10.7554/eLife.57555.
20. Dicipinigaitis P.V., Canning B.J. Is there (will there be) a post-COVID-19 chronic cough? *Lung*. 2020; 198 (6): 863–865. DOI: 10.1007/s00408-020-00406-6.
21. Зайцев А.А. Кашель: проблемы и решения. *Практическая пульмонология*. 2020; (2): 78–86. Доступно на: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_2_2020_78.pdf
22. Udem B.J., Chuaychoo B., Lee M.G. et al. Subtypes of vagal afferent C-fibres in guinea-pig lungs. *J. Physiol.* 2004; 556 (Pt 3): 905–917. DOI: 10.1113/jphysiol.2003.060079.
23. Chou Y.L., Scarupa M.D., Mori N., Canning B.J. Differential effects of airway afferent nerve subtypes on cough and respiration in anesthetized guinea pigs. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2008; 295 (5): R1572–1584. DOI: 10.1152/ajpregu.90382.2008.
24. Chou Y.L., Mori N., Canning B.J. Opposing effects of bronchopulmonary C-fiber subtypes on cough in guinea pigs. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2018; 314 (3): R489–498. DOI: 10.1152/ajpregu.00313.2017.
25. Tatar M., Sant’Ambrogio G., Sant’Ambrogio F.B. Laryngeal and tracheobronchial cough in anesthetized dogs. *J. Appl. Physiol.* (1985). 1994; 76 (6): 2672–2679. DOI: 10.1152/jap.1994.76.6.2672.
26. Tatar M., Webber S.E., Widdicombe J.G. Lung C-fibre receptor activation and defensive reflexes in anaesthetized cats. *J. Physiol.* 1988; 402: 411–420. DOI: 10.1113/jphysiol.1988.sp017212.
27. Stone R.A., Worsdell Y.M., Fuller R.W., Barnes P.J. Effects of 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxytryptophan infusion on the human cough reflex. *J. Appl. Physiol.* (1985). 1993; 74 (1): 396–401. DOI: 10.1152/jap.1993.74.1.396.
28. Оковитый С.В., Зайцев А.А., Анисимова Н.А. Фармакодинамические подходы к применению мукоактивных препаратов. *Лечащий врач*. 2020; (10): 6–10. DOI: 10.26295/OS.2020.62.62.001.
29. Morice A., Kardos P. Comprehensive evidence-based review on European antitussives. *BMJ Open Respir. Res.* 2016; 3 (1): e000137. DOI: 10.1136/bmjresp-2016-000137.
30. Bem J.L., Peck R. Dextromethorphan: An overview of safety issues. *Drug Saf.* 1992; 7 (3): 190–199. DOI: 10.2165/00002018-199207030-00004.
31. Lauterbach E.C. An extension of hypotheses regarding rapid-acting, treatment-refractory, and conventional antidepressant activity of dextromethorphan and dextrorphan. *Med. Hypotheses*. 2012; 78 (6): 693–702. DOI: 10.1016/j.mehy.2012.02.012.
32. Matthys H., Bleicher B., Bleicher U. Dextromethorphan and codeine: objective assessment of antitussive activity in patients with chronic cough. *J. Int. Med. Res.* 1983; 11 (2): 92–100. DOI: 10.1177/030006058301100206.
33. Werling L.L., Lauterbach E.C., Calef U. Dextromethorphan as a potential neuroprotective agent with unique mechanisms of action. *Neurologist*. 2007; 13 (5): 272–293. DOI: 10.1097/NRL.0b013e3180f60bd8.
34. Gordon D.E., Jang G.M., Bouhaddou M. et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature*. 2020; 583 (7816): 459–468. DOI: 10.1038/s41586-020-2286-9.
35. CHPA statement regarding use of dextromethorphan and COVID-19. CHPA. May 6, 2020. Available at: <https://www.chpa.org/news/2020/05/chpa-statement-regarding-use-dextromethorphan-and-covid-19> [Accessed: December 29, 2020].
36. Enkirch T., Sauber S., Anderson D.E. et al. Identification and *in vivo* efficacy assessment of approved orally bioavailable human host protein-targeting drugs with broad anti-influenza A activity. *Front. Immunol.* 2019; 10: 1097. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01097.
37. Sarkar I., Sen A. In silico screening predicts common cold drug Dextromethorphan along with Prednisolone and Dexamethasone can be effective against novel coronavirus disease (COVID-19). *J. Biomol. Struct. Dyn.* [Preprint. Posted: 2020, Nov. 23]. DOI: 10.1080/07391102.2020.1850528.
38. Klein M., Musacchio J.M. High affinity dextromethorphan binding sites in guinea pig brain: Effect of sigma ligands and other agents. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1989; 251 (1): 207–215. Available at: <https://jpet.aspetjournals.org/content/251/1/207>
39. Plusa T. [Butamirate citrate in control of cough in respiratory tract inflammation]. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2017; 43 (254): 69–74 (in Polish).
40. Faruqi S., Wright C., Thompson R., Morice A.H. A randomized placebo controlled trial to evaluate the effects of butamirate and dextromethorphan on capsaicin induced cough in healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2014; 78 (6): 1272–1280. DOI: 10.1111/bcp.12458.
41. Генне Н.А., Кондюрина Е.Г., Галустьян А.Н. и др. Ренгалин – новый препарат для лечения кашля у детей: промежуточные итоги многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования. *Антибиотики и химиотерапия*. 2014; 59 (7-8): 16–24. Доступно на: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/555/555>
42. Цыганко Д.В., Бердникова Н.Г., Екатеринбург В.А. Клинико-фармакологические подходы к оптимизации терапии у кашляющего пациента. *Медицинский совет*. 2021; (4): 112–119. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-4-112-119.
43. Harsanyi K., Tardos L., Feher I., Nagy G. Pharmacologic, clinico-pharmacologic and clinical effects of Libexin. *Boll. Chim. Farm.* 1973; 112 (10): 691–699.
44. Lavezzo A., Melillo G., Clavenna G., Omini C. Peripheral site of action of levodropropizine in experimentally-induced cough: role of sensory neuropeptides. *Pulm. Pharmacol.* 1992; 5 (2): 143–147. DOI: 10.1016/0952-0600(92)90033-d.
45. Shams H., Daffonchio L., Scheid P. Effects of levodropropizine on vagal afferent C-fibres in the cat. *Br. J. Pharmacol.* 1996; 117 (5): 853–858. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1996.tb15271.x.
46. Gunella G., Zanasi A., Massimo Vanasia C.B. [Efficacy and safety of the use of levodropropizine in patients with chronic interstitial lung diseases]. *Clin. Ter.* 1991; 136 (4): 261–266 (in Italian).

47. Bruschi C., Crotti P., Dacosto E. et al. Levodropropizine does not affect P0.1 and breathing pattern in healthy volunteers and patients with chronic respiratory impairment. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2003; 16 (4): 231–236. DOI: 10.1016/S1094-5539(03)00053-1.
48. Mannini C., Lavorini F., Zanasi A. et al. A randomized clinical trial comparing the effects of antitussive agents on respiratory center output in patients with chronic cough. *Chest.* 2017; 151 (6): 1288–1294. DOI: 10.1016/j.chest.2017.02.001.
49. Nosalova G., Kardosova A., Franova S. Antitussive activity of a glucuronoxylan from *Rudbeckia fulgida* compared to the potency of two polysaccharide complexes from the same herb. *Pharmazie.* 2000; 55 (1): 65–68.
50. Catena E., Daffonchio L. Efficacy and tolerability of levodropropizine in adult patients with non-productive cough. Comparison with dextromethorphan. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 1997; 10 (2): 89–96. DOI: 10.1006/pupt.1997.0083.
51. Luporini G., Barni S., Marchi E., Daffonchio L. Efficacy and safety of levodropropizine and dihydrocodeine on nonproductive cough in primary and metastatic lung cancer. *Eur. Respir. J.* 1998; 12 (1): 97–101. DOI: 10.1183/09031936.98.12010097.
52. Затолочина К. Э., Зырянов С.К., Ушкалова Е.А. Леводропропизин: роль в лечении кашля. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2020; 99 (5): 125–132. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-5-125-132.
53. Zanasi A., Lanata L., Fontana G. et al. Levodropropizine for treating cough in adult and children: a meta-analysis of published studies. *Multidiscip. Respir. Med.* 2015; 10 (1): 19. DOI: 10.1186/s40248-015-0014-3.

Поступила: 08.10.21
Принята к печати: 21.12.21

References

1. Zaytsev A.A., Chernov S.A., Kryukov E.V. et al. [Practical experience of managing patients with new coronavirus infection COVID-19 in hospital (preliminary results and guidelines)]. *Lechashchiy Vrach.* 2020; (6): 74–79. DOI: 10.26295/OS.2020.41.94.014 (in Russian).
2. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in collaboration with NHS England and NHS Improvement [corporate author]. Managing COVID-19 symptoms (including at the end of life) in the community: summary of NICE guidelines. *BMJ.* 2020; 369: m1461. DOI: 10.1136/bmj.m1461.
3. Lovato A., Filippis C. Clinical presentation of COVID-19: a systematic review focusing on upper airway symptoms. *Ear Nose Throat J.* 2020; 99 (9): 569–576. DOI: 10.1177/0145561320920762.
4. Zaytsev A.A., Okovityy S.V., Miroshnichenko N.A., Kryukov E.V. [Cough: Guidelines for physicians]. Moscow: Burdenko General Clinical Hospital; 2021. Available at: https://www.researchgate.net/publication/354162540_Kasel_Metodiceskie_rekomendacii_dla_vracej_Cough_Guidelines_for_physicians (in Russian).
5. Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect. Dis. (Lond.)* 2021; 53 (10): 737–754. DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397.
6. Tsinzerling V.A., Vashukova M.A., Vasil'eva M.V. [Issues of pathology of a new coronavirus infection CoVID-19.]. *Zhurnal infektologii.* 2020; 12 (2): 5–11. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-11 (in Russian).
7. Zaccane E.J., Lieu T., Muroi Y. et al. Parainfluenza 3 – induced cough hypersensitivity in the guinea pig airways. *PLoS One.* 2016; 11 (5): e0155526. DOI: 10.1371/journal.pone.0155526.
8. Deng Z., Zhou W., Sun J. et al. IFN- γ enhances the cough reflex sensitivity via calcium influx in vagal sensory neurons. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (7): 868–879. DOI: 10.1164/rccm.201709-1813OC.
9. Patil M.J., Ru F., Sun H. et al. Acute activation of bronchopulmonary vagal nociceptors by type I interferons. *J. Physiol.* 2020; 598 (23): 5541–5554. DOI: 10.1113/JP280276.
10. Chung K.F., Pavord I.D. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet.* 2008; 371 (9621): 1364–1374. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60595-4.
11. Scialo F., Daniele A., Amato F. et al. ACE2: The major cell entry receptor for SARS-CoV-2. *Lung.* 2020; 198 (6): 867–877. DOI: 10.1007/s00408-020-00408-4.
12. Abaturov A.E., Agafonova E.A., Krivusha E.L., Nikulina A.A. [Pathogenesis of COVID-19]. *Zdorov'e rebenka.* 2020; 15 (2): 133–144. DOI: 10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598 (in Russian).
13. Dalan R., Bornstein S.R., El-Armouche A. et al. The ACE-2 in COVID-19: Foe or friend? *Horm. Metab. Res.* 2020; 52 (5): 257–263. DOI: 10.1055/a-1155-0501.
14. Colarusso C., Terlizzi M., Pinto A., Sorrentino R. A lesson from a saboteur: High-MW kininogen impact in coronavirus-induced disease 2019. *Br. J. Pharmacol.* 2020; 177 (21): 4866–4872. DOI: 10.1111/bph.15154.
15. Hewitt M.M., Adams G.Jr., Mazzone S.B. et al. Pharmacology of bradykinin-evoked coughing in guinea pigs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2016; 357 (3): 620–628. DOI: 10.1124/jpet.115.230383.
16. Garvin M.R., Alvarez C., Miller J.I. et al. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *Elife.* 2020; 9: e59177. DOI: 10.7554/eLife.59177.
17. Roche J.A., Roche R. A hypothesized role for dysregulated bradykinin signaling in COVID-19 respiratory complications. *FASEB J.* 2020; 34 (6): 7265–7269. DOI: 10.1096/fj.202000967.
18. van de Veerdonk F.L., Kouiizer I.J.E., de Nooijer A.H. et al. Outcomes associated with use of a kinin B2 receptor antagonist among patients with COVID-19. *JAMA Netw. Open.* 2020; 3 (8): e2017708. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.17708.
19. van de Veerdonk F.L., Netea M.G., van Deuren M. et al. Kallikrein-kinin blockade in patients with COVID-19 to prevent acute respiratory distress syndrome. *Elife.* 2020; 9: e57555. DOI: 10.7554/eLife.57555.
20. Dicipinigitis P.V., Canning B.J. Is there (will there be) a post-COVID-19 chronic cough? *Lung.* 2020; 198 (6): 863–865. DOI: 10.1007/s00408-020-00406-6.
21. Zaytsev A.A.. [Cough: problems and solutions]. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2020; (2): 78–86. Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_2_2020_78.pdf (in Russian).
22. Undem B.J., Chuaychoo B., Lee M.G. et al. Subtypes of vagal afferent C-fibres in guinea-pig lungs. *J. Physiol.* 2004; 556 (Pt 3): 905–917. DOI: 10.1113/jphysiol.2003.060079.
23. Chou Y.L., Scarupa M.D., Mori N., Canning B.J. Differential effects of airway afferent nerve subtypes on cough and respiration in anesthetized guinea pigs. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2008; 295 (5): R1572–1584. DOI: 10.1152/ajpregu.90382.2008.
24. Chou Y.L., Mori N., Canning B.J. Opposing effects of bronchopulmonary C-fiber subtypes on cough in guinea pigs. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2018; 314 (3): R489–498. DOI: 10.1152/ajpregu.00313.2017.
25. Tatar M., Sant'Ambrogio G., Sant'Ambrogio F.B. Laryngeal and tracheobronchial cough in anesthetized dogs. *J. Appl. Physiol.* (1985). 1994; 76 (6): 2672–2679. DOI: 10.1152/jappl.1994.76.6.2672.
26. Tatar M., Webber S.E., Widdicombe J.G. Lung C-fibre receptor activation and defensive reflexes in anaesthetized cats. *J. Physiol.* 1988; 402: 411–420. DOI: 10.1113/jphysiol.1988.sp017212.
27. Stone R.A., Worsdell Y.M., Fuller R.W., Barnes P.J. Effects of 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxytryptophan infusion on the human cough reflex. *J. Appl. Physiol.* (1985). 1993; 74 (1): 396–401. DOI: 10.1152/jappl.1993.74.1.396.
28. Okovityy S.V., Zaytsev A.A., Anisimova N.A. [Pharmacodynamic approaches to the use of mucoactive drugs]. *Lechashchiy vrach.* 2020; (10): 6–10. DOI: 10.26295/OS.2020.62.62.001 (in Russian).
29. Morice A., Kardos P. Comprehensive evidence-based review on European antitussives. *BMJ Open Respir. Res.* 2016; 3 (1): e000137. DOI: 10.1136/bmjresp-2016-000137.
30. Bem J.L., Peck R. Dextromethorphan: An overview of safety issues. *Drug Saf.* 1992; 7 (3): 190–199. DOI: 10.2165/00002018-199207030-00004.
31. Lauterbach E.C. An extension of hypotheses regarding rapid-acting, treatment-refractory, and conventional antidepressant activity of dextromethorphan and dextropropion. *Med. Hypotheses.* 2012; 78 (6): 693–702. DOI: 10.1016/j.mehy.2012.02.012.
32. Matthys H., Bleicher B., Bleicher U. Dextromethorphan and codeine: objective assessment of antitussive activity in patients with chronic cough. *J. Int. Med. Res.* 1983; 11 (2): 92–100. DOI: 10.1177/030006058301100206.
33. Werling L.L., Lauterbach E.C., Calef U. Dextromethorphan as a potential neuroprotective agent with unique mechanisms

- of action. *Neurologist*. 2007; 13 (5): 272–293. DOI: 10.1097/NRL.0b013e3180f60bd8.
34. Gordon D.E., Jang G.M., Bouhaddou M. et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature*. 2020; 583 (7816): 459–468. DOI: 10.1038/s41586-020-2286-9.
 35. CHPA statement regarding use of dextromethorphan and COVID-19. CHPA. May 6, 2020. Available at: <https://www.chpa.org/news/2020/05/chpa-statement-regarding-use-dextromethorphan-and-covid-19> [Accessed: December 29, 2020].
 36. Enkirch T., Sauber S., Anderson D.E. et al. Identification and *in vivo* efficacy assessment of approved orally bioavailable human host protein-targeting drugs with broad anti-influenza A activity. *Front. Immunol.* 2019; 10: 1097. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01097.
 37. Sarkar I., Sen A. In silico screening predicts common cold drug Dextromethorphan along with Prednisolone and Dexamethasone can be effective against novel coronavirus disease (COVID-19). *J. Biomol. Struct. Dyn.* [Preprint. Posted: 2020, Nov. 23]. DOI: 10.1080/07391102.2020.1850528.
 38. Klein M., Musacchio J.M. High affinity dextromethorphan binding sites in guinea pig brain: Effect of sigma ligands and other agents. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1989; 251 (1): 207–215. Available at: <https://jpet.aspetjournals.org/content/251/1/207>
 39. Plusa T. [Butamirate citrate in control of cough in respiratory tract inflammation]. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2017; 43 (254): 69–74 (in Polish).
 40. Faruqi S., Wright C., Thompson R., Morice A.H. A randomized placebo controlled trial to evaluate the effects of butamirate and dextromethorphan on capsaisin induced cough in healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2014; 78 (6): 1272–1280. DOI: 10.1111/bcp.12458.
 41. Geppé N.A., Kondyurina E.G., Galustyan A.N. et al. [Rengalin, a novel drug for treatment of cough in children: Intermediate data on multicentre, comparative randomized clinical trial]. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2014; 59 (7–8): 16–24. Available at: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/555/555> (in Russian).
 42. Tsyganko D.V., Berdnikova N.G., Ekaterinchev V.A. [Clinical and pharmacological approaches to optimizing therapy in a coughing patient]. *Meditsinskiy sovet*. 2021; (4): 112–119. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-4-112-119 (in Russian).
 43. Harsanyi K., Tardos L., Feher I., Nagy G. Pharmacologic, clinical-pharmacologic and clinical effects of Libexin. *Boll. Chim. Farm.* 1973; 112 (10): 691–699.
 44. Lavezzo A., Melillo G., Clavenna G., Omini C. Peripheral site of action of levodropropizine in experimentally-induced cough: role of sensory neuropeptides. *Pulm. Pharmacol.* 1992; 5 (2): 143–147. DOI: 10.1016/0952-0600(92)90033-d.
 45. Shams H., Daffonchio L., Scheid P. Effects of levodropropizine on vagal afferent C-fibres in the cat. *Br. J. Pharmacol.* 1996; 117 (5): 853–858. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1996.tb15271.x.
 46. Gunella G., Zanasi A., Massimo Vanasia C.B. [Efficacy and safety of the use of levodropropizine in patients with chronic interstitial lung diseases]. *Clin. Ter.* 1991; 136 (4): 261–266 (in Italian).
 47. Bruschi C., Crotti P., Dacosto E. et al. Levodropropizine does not affect P0.1 and breathing pattern in healthy volunteers and patients with chronic respiratory impairment. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2003; 16 (4): 231–236. DOI: 10.1016/S1094-5539(03)00053-1.
 48. Mannini C., Lavorini F., Zanasi A. et al. A randomized clinical trial comparing the effects of antitussive agents on respiratory center output in patients with chronic cough. *Chest*. 2017; 151 (6): 1288–1294. DOI: 10.1016/j.chest.2017.02.001.
 49. Nosalova G., Kardosova A., Franova S. Antitussive activity of a glucuronoxylan from *Rudbeckia fulgida* compared to the potency of two polysaccharide complexes from the same herb. *Pharmazie*. 2000; 55 (1): 65–68.
 50. Catena E., Daffonchio L. Efficacy and tolerability of levodropropizine in adult patients with non-productive cough. Comparison with dextromethorphan. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 1997; 10 (2): 89–96. DOI: 10.1006/pupt.1997.0083.
 51. Luporini G., Barni S., Marchi E., Daffonchio L. Efficacy and safety of levodropropizine and dihydrocodeine on nonproductive cough in primary and metastatic lung cancer. *Eur. Respir. J.* 1998; 12 (1): 97–101. DOI: 10.1183/09031936.98.12010097.
 52. Zatolochina K.E., Zyryanov S.K., Ushkalova E.A. [The role of levodropropizine in cough therapy]. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2020; 99 (5): 125–132. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-5-125-132 (in Russian).
 53. Zanasi A., Lanata L., Fontana G. et al. Levodropropizine for treating cough in adult and children: a meta-analysis of published studies. *Multidiscip. Respir. Med.* 2015; 10 (1): 19. DOI: 10.1186/s40248-015-0014-3.

Received: October 08, 2021

Accepted for publication: December 21, 2021

Информация об авторах / Author Information

Оковитый Сергей Владимирович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 499-39-00; e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>)

Sergey V. Okovityi, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (812) 499-39-00; e-mail: okovityy@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>)

Суханов Дмитрий Сергеевич — д. м. н., врач-пульмонолог Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Противотуберкулезный диспансер № 12»; тел.: (812) 251-26-84; e-mail: dmitriysukhanov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3681-0067>)

Dmitry S. Sukhanov, Doctor of Medicine, pulmonologist, Saint-Petersburg State Budgetary Healthcare Institution “Tuberculosis Dispensary No.12”; tel.: (812) 251-26-84; e-mail: dmitriysukhanov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3681-0067>)

Зайцев Андрей Алексеевич — д. м. н., профессор, главный пульмонолог Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (495) 263-10-47; e-mail: a-zaicev@yandex.ru (SPIN-код: 6549-5154; Author ID: 217005; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>)

Andrey A. Zaicev, Doctor of Medicine, Professor, Chief Pulmonologist, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation; tel.: (495) 263-10-47; e-mail: a-zaicev@yandex.ru (SPIN: 6549-5154; Author ID: 217005; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>)

Участие авторов

Оковитый С.В. — разработка концепции и подготовка основного текста статьи

Суханов Д.С. — доработка и оформление статьи

Зайцев А.А. — разработка концепции и ответственность за целостность всех частей статьи

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Okovityi S.V. — development of the concept and composition of the main text of the article

Sukhanov D.S. — revision and design of the article

Zaicev A.A. — development of the concept and responsibility for the integrity of all parts of the article

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.