

Значение N-ацетилцистеина в клинической практике

И.В.Лещенко¹⁻³ ✉, Н.А.Эсаулова^{1,2}

- ¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3
- ² Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620039, Россия, Екатеринбург, 22-го Партсъезда, 50
- ³ Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение “Новая больница”»: 620109, Россия, Екатеринбург, ул. Заводская, 29

Резюме

N-ацетилцистеин (НАС) – муколитическое, антиоксидантное средство – лекарственный препарат с уникальным разнообразием свойств. Клиническое применение НАС охватывает более чем 35-летний период, при этом особое внимание уделяется многогранному действию и широкому спектру показаний для назначения. В литературных источниках содержится информация об эффективности НАС при профилактике нефропатии, индуцированной рентгеноконтрастными веществами, а также о значении НАС в респираторной, коронарной патологии и т. д. **Целью** обзора явился анализ эффективности и безопасности применения НАС в респираторной клинической практике. **Заключение.** НАС представляет собой лекарственный препарат с уникальным разнообразием свойств и терапевтических возможностей. В пульмонологической практике доказана эффективность и безопасность препарата в реалиях клинического применения.

Ключевые слова: N-ацетилцистеин, муколитические препараты, антиоксиданты.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Статья опубликована при поддержке компании «Замбон». Финансирование исследования осуществлялось компанией «Замбон» без предоставления препарата. Представители компании не принимали участия в подготовке статьи, не несут ответственности за содержание статьи и любые возможные договоренности, относящиеся к данной статье, либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение представителей компании может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено на заседании локального этического комитета Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

© Лещенко И.В. и соавт., 2023

Для цитирования: Лещенко И.В., Эсаулова Н.А. Значение N-ацетилцистеина в клинической практике. *Пульмонология*. 2023; 33 (5): 679–688. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-679-688

Significance of N-acetylcysteine in clinical practice

Igor V. Leshchenko¹⁻³ ✉, Natalya A. Esaulova^{1,2}

- ¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ural Federal State Medical University”, Healthcare Ministry of Russia: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia
- ² Ural Federal Research Institute of Phthysiology and Pulmonology – a Branch of National Medical Research Center for Phthysiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia: ul. 22-go Parts’ezda 50, Ekaterinburg, 620039, Russia
- ³ Limited Liability Company “Novaya bol’nitsa” Clinical Association: ul. Zavodskaya 29, Ekaterinburg, 620109, Russia

Abstract

N-acetylcysteine (NAC) is a mucolytic and antioxidant with a variety of properties. The clinical use of NAC spans more than 35 years, during which the emphasis has been on a multifaceted action and broad spectrum of therapeutic indications. Information is available on the efficacy of NAC in the prevention of contrast-induced nephropathy, studies on the role of NAC in the treatment of pulmonary and coronary disease, etc. **The purpose** of this review is to analyze the efficacy and safety of NAC in respiratory clinical practice. **Conclusion.** NAC is a drug with a unique variety of properties and treatment options. The drug has proven its efficacy and safety in real pulmonology practice.

Key words: N-acetylcysteine, mucolytics, antioxidants.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The article was published with support from the Zambon Group. The Zambon Group provided funding for the scientific research, but not the drug products. The representatives of the sponsor did not participate in the writing of this article and are not responsible for the content of the article or any financial or other agreements with third parties in connection with this article. The opinions of the sponsor’s representatives may differ from those of the authors of the article and the editorial board.

Ethical expertise. The study was approved at the meeting of the local Ethics Committee of the Ural Federal Research Institute of Phthysiology and Pulmonology – a Branch of National Medical Research Center for Phthysiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia.

© Leshchenko I.V. et al., 2023

For citation: Leshchenko I.V., Esaulova N.A. Significance of N-acetylcysteine in clinical practice. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (5): 679–688 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-679-688

N-ацетилцистеин (НАС) известен в клинической практике с 1970-х гг. Изначально препарат использовался в качестве муколитического средства при лечении респираторной патологии [1–3]. Механизм муколитического действия НАС способствует уменьшению вязкости и облегчению отхождения мокроты при кашле. В результате повышается эффективность мукоцилиарного клиренса и снижаются адгезивные свойства мокроты, что, в свою очередь, способствует уменьшению воспаления в слизистой оболочке бронхов. Эффективность НАС не зависит от характера мокроты, препарат сохраняет свою эффективность как при слизистой, так и при гнойной мокроте, что особенно важно для пациентов с обострением хронического респираторного заболевания [1–4]. Отдельное внимание уделяется антиоксидантной и антимикробной активности НАС. Антиоксидантная активность связана с тем, что препарат является производным аминокислоты цистеина и его тиольные группы напрямую взаимодействуют с эозинофильными группами свободных радикалов [4]. Отмечено также, что НАС является предшественником глутатиона и обладает и непрямыми антиоксидантными свойствами. Данные свойства лекарственного препарата расширяют показания для его назначения. НАС обладает антимикробным действием, при этом уменьшается бактериальная адгезия к эпителиальным клеткам слизистой оболочки бронхов, разрушаются биопленки и предотвращается их образование [5–12].

N-ацетилцистеин и спектр его показаний

Многочисленные исследования значительно расширили спектр показаний к его использованию, причем не только в пульмонологии. В литературе имеется информация об эффективности НАС в профилактике нефропатии, индуцированной рентгеноконтрастными веществами. У части пациентов с уже имеющейся ренальной патологией после введения рентгеноконтрастного вещества возможно развитие нефропатии, тяжесть которой варьируется от бессимптомного повышения уровня сывороточного креатинина до жизнеугрожающего состояния, при котором требуется гемодиализ. Также обнаружено небольшое число исследований, посвященных месту НАС в лечении коронарной патологии. Значимой проблемой в кардиологии является развитие толерантности к нитратам. Основным механизмом этого явления служит нарастающий дефицит сульфгидрильных групп, развивающийся в результате биотрансформации нитратов в вазоактивные S-нитротииолы и оксид азота [6–12]. Благодаря способности НАС как донатора сульфгидрильных групп предотвращать развитие либо снижать толерантность к нитратам увеличивается эффективность нитроглицерина. Реально существующей проблемой на сегодняшний день представляются токсические эффекты некоторых лекарственных препаратов при нарушении дозирования или схемы приема назначенного лечения. Передозировка парацетамола (ацетаминофен) вызывает множество токсических эффектов. При пероральном приеме ацетаминофен

быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, максимальная концентрация его в плазме достигается менее чем через 1 ч. Токсичность ацетаминофена обусловлена его метаболитом N-ацетил-p-бензохинониминном (NAPQI), который составляет 5 % всех метаболитов. При приеме парацетамола в обычных терапевтических дозах этот метаболит быстро необратимо связывается с сульфгидрильной группой глутатиона и выводится почками [8–12]. НАС является специфическим антидотом ацетаминофена, повышая концентрацию глутатиона плазмы, непосредственно связываясь с NAPQI и усиливая конъюгацию ацетаминофена с сульфатом [9–12]. Исследования, посвященные эффективности НАС в комплексной терапии вирусных гепатитов, немногочисленны, а уровень их доказательности невысок.

Целью обзора явился анализ эффективности и безопасности применения НАС в реальной респираторной клинической практике на основании литературных данных.

N-ацетилцистеин в комплексной терапии хронической обструктивной болезни легких

НАС широко применяется в респираторной медицине в составе комплексной терапии [10, 13, 14]. Так, например, его применение в терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) связано не только с муколитическим, но с антиоксидантным и антимикробным эффектами. По данным метаанализа (2023) 24 рандомизированных клинических исследований с участием пациентов ($n = 2\,192$) с обострениями ХОБЛ показан высокий профиль эффективности и безопасности при назначении НАС в качестве дополнительной терапии обострения ХОБЛ (рис. 1–3) [13–15]. Продемонстрировано, что при назначении муколитических препаратов повышается эффективность терапии обострения ХОБЛ ($n = 383$; относительный риск (ОР) – 1,37; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,08–1,73) и достоверно уменьшаются респираторные симптомы. На фоне приема НАС в составе комплексной терапии обострения ХОБЛ отмечены быстрый регресс кашля и улучшение отхождения мокроты по сравнению с пациентами, получающими при обострении терапию без НАС. Показано, что при приеме муколитических препаратов достоверно снижается риск развития обострения ХОБЛ и улучшается качество жизни пациентов в долгосрочной перспективе [13–15].

По результатам еще одного исследования применения НАС у пациентов с ХОБЛ продемонстрирована эффективность данной терапии в период после обострения заболевания. Проведено одноцентровое рандомизированное двойное слепое исследование IV фазы, участники которого были распределены на следующие 3 группы лечения:

- плацебо;
- 600 мг НАС + 80 мг прополиса;
- 1 200 мг НАС + 160 мг прополиса.

После обострения ХОБЛ пациентам с фенотипом частых обострений ($n = 46$) назначена 3-месячная

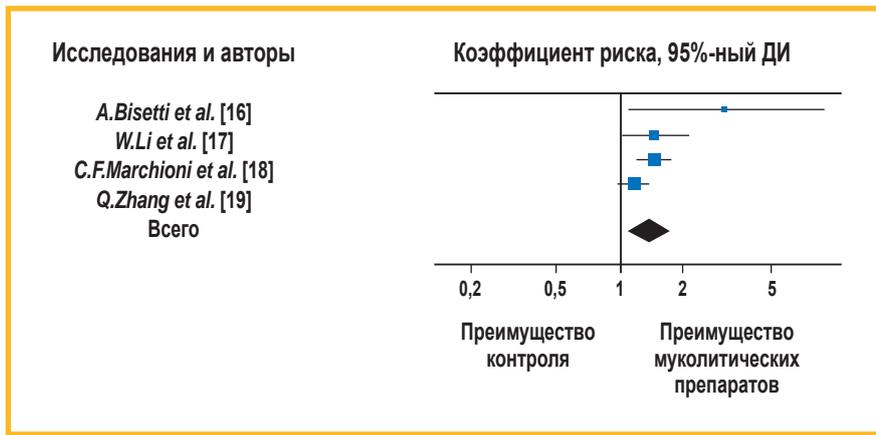


Рис. 1. Оценка эффективности муколитической терапии по данным метаанализа [14]
Примечание: ДИ – доверительный интервал.

Figure 1. Evaluation of efficacy mucolytic therapy in a meta-analysis [14]

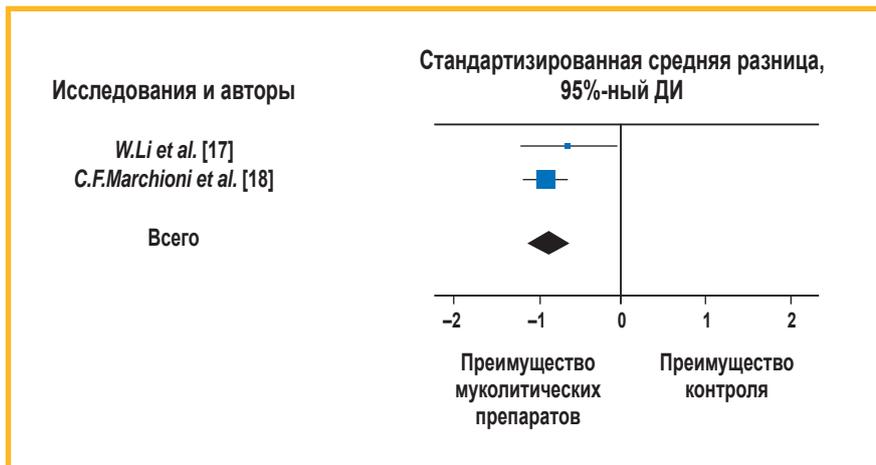


Рис. 2. Оценка динамики клинических симптомов на фоне приема муколитической терапии по данным метаанализа [14]
Примечание: ДИ – доверительный интервал.

Figure 2. Changes in clinical symptoms associated with mucolytic therapy in a meta-analysis [14]

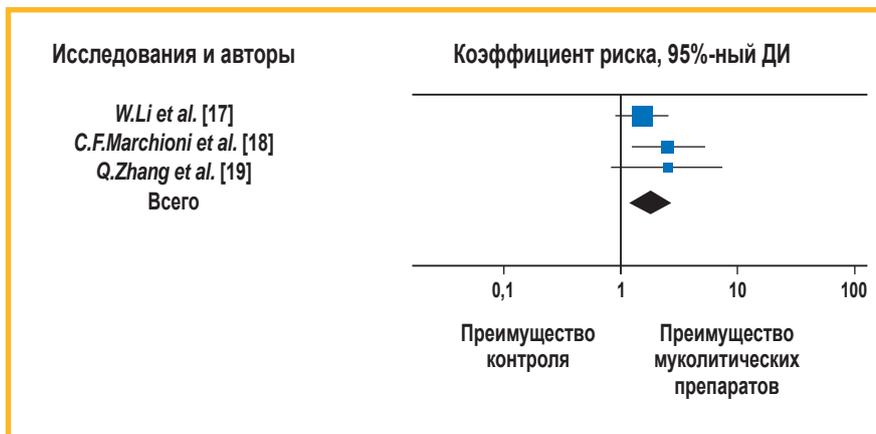


Рис. 3. Оценка динамики на фоне приема муколитической терапии по данным метаанализа [14]
Примечание: ДИ – доверительный интервал.

Figure 3. Changes associated with mucolytic therapy according in a meta-analysis [14]

терапия исследуемым препаратом 1 раз в день с последующим наблюдением в течение 12 мес. Отмечено статистически значимое снижение частоты последующих обострений ХОБЛ в группе пациентов, получавших 1 200 мг NAC + 160 мг прополиса. По частоте последующего обострения ХОБЛ между группами сравнения установлены следующие различия:

- среди получавших плацебо обострения ХОБЛ отмечены у 52,6 % пациентов;
- среди получавших 600 мг NAC + 80 мг прополиса – у 15,4 %;
- среди получавших 1 200 мг NAC + 160 мг прополиса – у 7,1 % (точный критерий Фишера; $p = 0,013$).

ОР возникновения последующего обострения ХОБЛ составил 0,29 при терапии 600 мг NAC + 80 мг прополиса и 0,13 – при терапии 1 200 мг NAC + 160 мг прополиса – по сравнению с плацебо [20].

По результатам одного из самых крупных исследований применения NAC при ХОБЛ PANTHEON (2019) показана его высокая эффективность в отношении уменьшения числа обострений в зависимости от статуса курения и приема сопутствующей терапии. По сравнению с плацебо ($n = 482$) у пациентов группы терапии NAC ($n = 482$) продемонстрировано снижение на 20 % частоты обострений ХОБЛ, потребовавших использования ресурсов здравоохранения ($p = 0,0027$), причем более выраженный эффект наблюдался в группе курящих или ранее курящих пациентов

(23 %; $p < 0,01$). В группе пациентов, получавших НАС в сочетании с ингаляционными бронхолитическими препаратами длительного действия (ДДБД), но не получавших терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС), частота обострений ХОБЛ была на 60 % ниже по сравнению с таковой у лиц группы плацебо и получавших ДДБД и иГКС ($p < 0,0001$). Таким образом, по данным исследования PANTHEON доказано, что при терапии НАС снижается частота обострений ХОБЛ у пациентов с длительным стажем курения без использования иГКС. В связи с этим терапия НАС может быть альтернативной схемой лечения у пациентов с ХОБЛ, при которой не требуется назначения иГКС [21].

Влияние НАС на эндобронхиальную колонизацию бактерий показано по данным нескольких исследований. *G.C. Riise et al.* представлено наблюдение за пациентами с хроническим бронхитом и ХОБЛ на фоне приема НАС в суточной дозе 400–600 мг. Число пациентов, у которых выявлена высокая степень колонизации бронхиального дерева, было достоверно выше у лиц, не принимавших НАС ($p < 0,01$). По результатам регрессионного анализа установлено положительное влияние НАС на интенсивность бактериальной колонизации бронхиального дерева, более выраженное у пациентов с бронхиальной обструкцией ($p < 0,01$) [22].

Известно, что основной причиной смерти пациентов с ХОБЛ является прогрессирование основного заболевания. Около 50–80 % пациентов с ХОБЛ умирают от респираторных причин, либо во время обострений ХОБЛ, либо от опухолей легких (0,5–27 %), либо от других респираторных проблем. Именно поэтому немаловажным является контроль над функцией дыхания и качеством жизни у таких пациентов [23]. По данным исследования BRONCUS показано, что пациенты, получавшие НАС и плацебо в течение 3 лет, не различались по среднегодовой скорости снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁). В то же время у получавших НАС значительно снизились показатели функциональной остаточной емкости легких – на 374 мл по сравнению с таковой у пациентов группы плацебо, где этот показатель увеличился на 8 мл ($p = 0,008$). Кроме того, у больных с тяжелым течением ХОБЛ отмечено увеличение жизненной емкости легких на 36 мл в год. Достоверно подтверждено влияние приема препарата на динамику функциональной остаточной емкости ($p = 0,003$). Это позволило сделать вывод, что при приеме НАС у пациентов с ХОБЛ уменьшается гиперинфляция легких [24].

По данным исследования BRONCHUS в числе других параметров изучалось качество жизни пациентов с ХОБЛ, которое оценивалось с помощью вопросника госпиталя Святого Георгия по оценке качества жизни больных респираторными заболеваниями (*St. Georges Respiratory questionnaire – SGRQ*) и опросника качества жизни (*European Quality of Life Questionnaire – EuroQOL-5D*). При этом у пациентов, получавших НАС, выявлено достоверное уменьшение выраженности симптомов ХОБЛ (на 0,62 балла в год vs

0,14 балла в год – в группе плацебо), хотя эти различия не достигли статистической достоверности [25]. С учетом описанного важно понимание точки приложения и оценки эффективности терапии НАС в реальной клинической практике.

N-ацетилцистеин в терапии острых вирусных инфекций

Применение НАС при острых респираторных вирусных инфекциях является неотъемлемой частью основной схемы лечения. С точки зрения патогенеза генерация свободных радикалов фагоцитами при вирусных инфекциях является важным звеном воспалительного процесса и нарушений иммунного ответа [26–28]. По данным любых рандомизированных исследований, например по гриппу, показано, что основные клинические симптомы связаны с поражением эпителиальных клеток респираторного тракта и выбросом провоспалительных медиаторов, которые, в свою очередь, запускают каскад реакций, направленных на элиминацию вируса. В то же время сами медиаторы (интерлейкины, интерферон- γ , фактор некроза опухоли) вызывают развитие ряда дополнительных локальных и системных эффектов. Приведенные факты послужили основанием для использования антиоксидантов при вирусных инфекциях с целью противодействия оксидативному стрессу и иммунологическим нарушениям.

Влияние НАС на частоту и тяжесть эпизодов гриппа и гриппоподобных заболеваний, а также на состояние иммунной системы изучалось по результатам многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования NACIS (*N-AcetylCysteine in Immune System*) с участием пациентов ($n = 262$) с хроническими заболеваниями в возрасте до 65 лет, а также лиц в возрасте не моложе 65 лет (независимо от наличия хронических заболеваний). Критерием исключения служили хронические респираторные заболевания (с целью избежать прямого влияния НАС на респираторные симптомы), а также проведенная вакцинация от гриппа. Группы НАС и плацебо не различались по антропометрическим, социальным и клиническим характеристикам. Пациентам назначался НАС в дозе 1 200 мг в сутки (в 2 приема) или плацебо на срок 6 мес. (в эпидемический сезон – с октября по апрель). Доза НАС выбрана с учетом клинических данных о его хорошей переносимости. Пациенты продолжали плановое лечение сопутствующих заболеваний, однако был запрещен прием иммуномодуляторов, витаминов и антиоксидантов. По результатам исследования NACIS показано, что профилактический прием НАС в течение эпидемического сезона приводит к выраженному снижению частоты гриппа и гриппоподобных заболеваний в группе высокого риска – пожилых людей с хроническими заболеваниями. Прием НАС сопровождается также уменьшением тяжести заболевания, выраженности симптомов и продолжительности постельного режима (рис. 4).

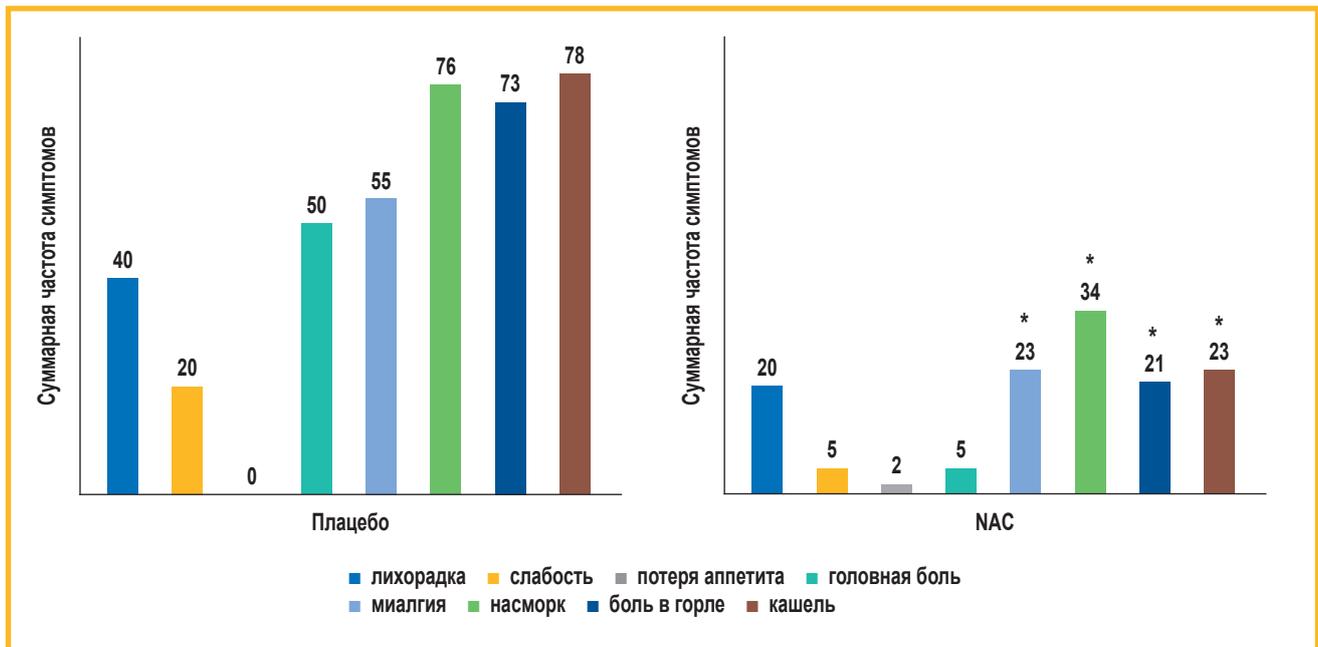


Рис. 4. Частота отдельных симптомов при респираторных инфекциях в группах плацебо и N-ацетилцистеина
Примечание: NAC – N-ацетилцистеин; * – достоверность различий между группами $p < 0,001$.

Figure 4. The frequency of individual symptoms of respiratory infections in the placebo and NAC groups
Note: *, differences between the groups were considered significant at $p < 0,001$.

По данным исследования показано антиоксидантное, противовоспалительное и антитромботическое действие NAC, вводимого перорально в высоких дозах (600 мг каждые 8 ч), дополнительно к стандартному лечению пациентов с COVID-19 (*CoronaVirus Disease 2019*). Ведущими клиническими проявлениями COVID-19 являются вирусное повреждение легких (вирусная пневмония) и острый респираторный дистресс-синдром с развитием острой дыхательной недостаточности [25–28]. Повреждение легких при COVID-19 в первую очередь связано с неконтролируемой активацией иммунной системы, подобной той, которая наблюдается при сепсисе, когда активируется высвобождение цитокинов [27]. Применение NAC в комплексной терапии COVID-19 обусловлено его способностью участвовать в подавлении прогрессирования болезни путем подавления окислительного стресса [28, 29].

Исследование эффективности NAC в комплексном лечении среднетяжелой COVID-ассоциированной пневмонии проводилось на базе COVID-госпиталя Университетской клинической больницы № 4 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). В исследование были включены взрослые пациенты с COVID-ассоциированной пневмонией среднетяжелой (II) степени по данным компьютерной томографии (КТ). Пациенты, распределенные на 2 группы, получали стандартное противовирусное лечение ($n = 22$); в дополнение к стандартной противовирусной терапии назначался NAC (Флуимуцил) (*Zambon Switzerland Ltd*, Швейцария) 1 200–1 500 мг

в сутки внутривенно капельно № 8–10 ($n = 24$). NAC назначался одновременно с началом стандартной терапии [30]. Установлено, что при включении NAC в комплексное лечение среднетяжелой COVID-ассоциированной пневмонии статистически значимо повышаются уровень насыщения крови кислородом по данным пульсоксиметрии, индекс оксигенации, различие разности увеличения индекса оксигенации, интенсивность снижения объема поражения легких и межгрупповое различие снижения данного показателя. Также отмечены статистически значимо более интенсивный, чем в группе контроля, темп снижения уровня С-реактивного белка (СРБ) и сокращение сроков продолжительности госпитализации в группе больных, дополнительно получавших NAC [30]. Полученные результаты коррелируют с другими похожими наблюдениями, указывая на то, что применение NAC способствует уменьшению активности воспаления в легочной ткани. При лечении NAC происходит увеличение содержания нейтрофилов в периферической крови на фоне снижения их представительства в ткани респираторного тракта, активности фактора транскрипции NF- κ B в клетках респираторного тракта и концентрации эозинофильных катионных белков в мокроте [30, 31].

Вызывают большой интерес результаты испанского observationalного ретроспективного когортного исследования, проведенного в период с марта 2020 по январь 2021 гг., с участием большой популяции госпитализированных пациентов, у которых выявлена положительная реакция на COVID-19 при выполнении теста, проведенного методом полимеразной цепной реакции [32]. У 2 071 (11,4 %) из 18 116 пациентов с COVID-19, получавших NAC в высоких дозах, зарегистрирован меньший риск летального исхода

Таблица
Зависимость числа летальных исходов от терапии госпитализированных пациентов с COVID-19 [32]
Table
Dependence number of deaths on the therapy in hospitalized patients with COVID-19 [32]

Назначенный препарат, %	Общее число пациентов с COVID-19			ОШ
	n = 18 116	16 670 выздоровевших, n (%)	1 446 умерших, n (%)	
N-ацетилцистеин	2 071	1 935 (11,6)	136 (9,4)	0,56 (0,47–0,67)
ГКС	7 479	6 898 (41,4)	581 (40,2)	0,59 (0,53–0,65)
Эноксапарин	6 649	6 213 (37,3)	436 (30,1)	0,47 (0,43–0,53)
Аценокумарол	1 917	1 624 (9,7)	293 (20,3)	1,60 (1,40–1,83)

Примечание: NAC – N-ацетилцистеин; ГКС – глюкокортикостероиды; ОШ – отношение шансов.

(ОШ – 0,56; 95%-ный ДИ – 0,47–0,67), несмотря на возраст и наличие значимой сопутствующей патологии, по сравнению с не принимавшими NAC (все $p < 0,05$). В таблице показана зависимость числа летальных исходов от терапии госпитализированных пациентов с COVID-19.

По результатам опубликованных клинических исследований показано, что на фоне лечения NAC, который вводился пациентам с тяжелой формой COVID-19 и дыхательной недостаточностью ($n = 9$), отмечены клиническое улучшение, а также заметное снижение уровня СРБ у всех пациентов, уровня ферритина – у 9 из 10 больных [32].

Говоря о хронических респираторных инфекциях, нельзя не затронуть актуальную на сегодняшний день тему о наличии биопленок. Биопленкой называется тонкий слой микроорганизмов с секретированными ими полимерами, который адгезирован к органической или неорганической поверхности. Впервые свойства биопленок исследованы *J.W. Costerton et al.* при изучении внеклеточных полимерных веществ, удерживающих вместе сообщество бактерий [34, 35]. На рис. 5 представлена фотография биопленки под микроскопом.

NAC обладает активностью в отношении биопленок. В опытах *in vitro* отмечено подавление способности *Staphylococcus epidermidis* образовывать биопленки при назначении NAC, этот эффект зависел от концентрации препарата и был подтвержден данными

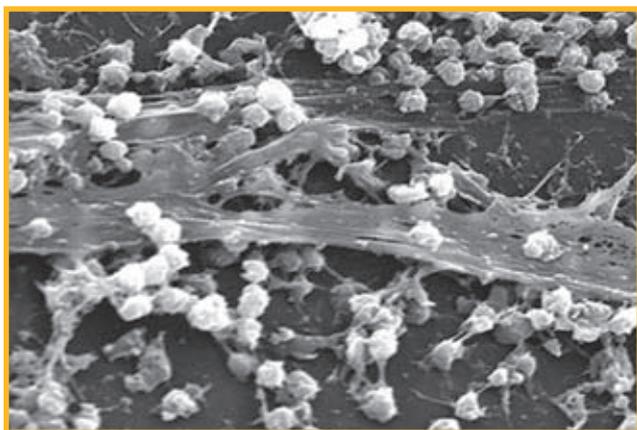


Рис. 5. Биопленка под микроскопом [33, 34]
Figure 5. Biofilm under a microscope [33, 34]

электронной микроскопии [34]. NAC не только подавляет образование и разрушает уже сформированные биопленки *Escherichia coli*, но и значительно усиливает бактерицидную активность фосфомицина [33, 34]. Исследования активности NAC против бактерий, образующих биопленки, будут продолжаться, а одним из наиболее перспективных направлений исследования является *Pseudomonas aeruginosa* у больных муковисцидозом, бронхоэктазией и другими легочными заболеваниями.

Эффективность NAC продемонстрирована по данным клинического наблюдения пациента в постковидном периоде.

Клиническое наблюдение

Пациент К. 48 лет 14.04.23 обратился на амбулаторный прием к пульмонологу Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Екатеринбург) в связи с длительным (> 3 нед.) сохранением кашля и отделением мокроты, после перенесенной подтвержденной новой коронавирусной инфекции COVID-19. Острую фазу COVID-19 пациент перенес удовлетворительно, в легкой форме, которая сопровождалась повышением температуры тела до фебрильных цифр, выраженным астеническим синдромом, приступообразным кашлем с отделением скудного количества вязкой слизистой мокроты в течение дня. Лечился амбулаторно, под наблюдением участкового терапевта, проводилась дезинтоксикационная и противовирусная терапия, после которой нормализовалась температура, кашель уменьшился, но сохранялось отделение вязкой слизистой мокроты в течение суток.

Результаты обследования (по данным выписки из амбулаторной карты): лабораторные исследования – без воспалительных изменений, SpO₂ – 96 %; по данным электрокардиографии – синусовый ритм, 78 в минуту, без острых очаговых нарушений; по данным КТ органов грудной клетки – без очаговых и инфильтративных изменений. По рекомендации терапевта пациенту назначена ингаляционная терапия будесонидом (Симбикорт Турбухалер) 400 мкг в сутки в течение 2 нед.

Субъективно на фоне лечения улучшения состояния не отмечено, сохранялся кашель с отделением вязкой слизистой мокроты, при отхождении которой отмечалось облегчение. В поликлинике по месту жительства выполне-

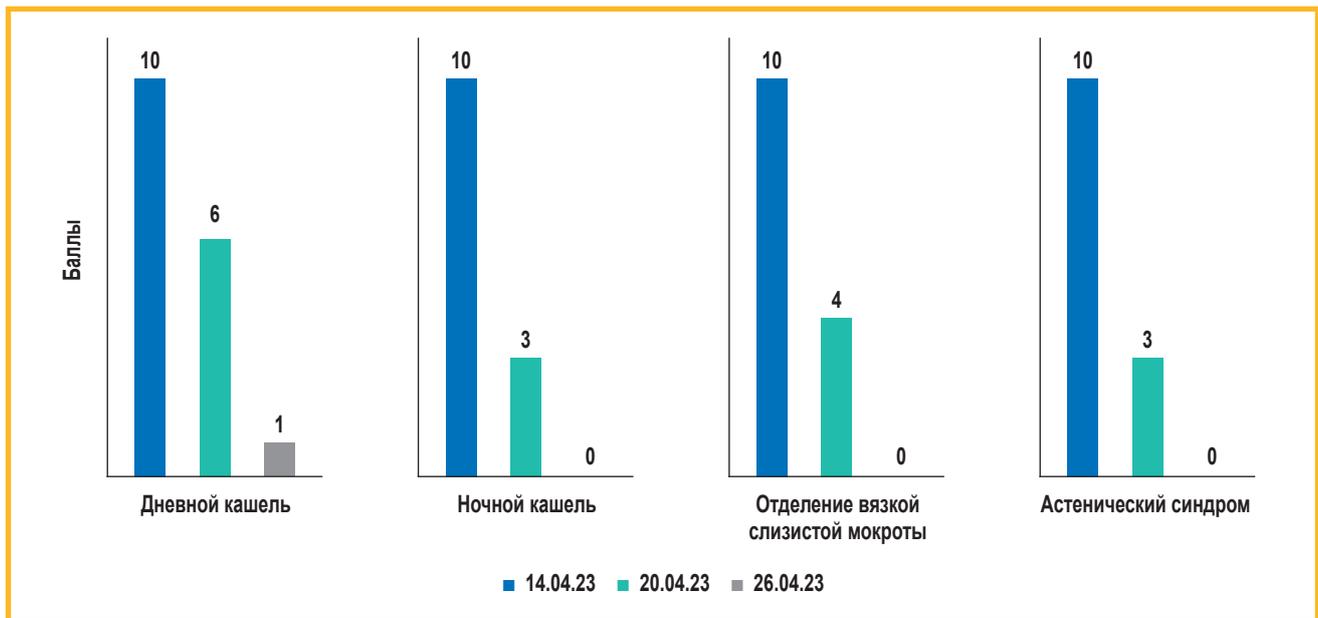


Рис. 6. Динамика клинических симптомов пациента К. на фоне приема N-ацетилцистеина 600 мг в сутки; баллы
Примечание: максимальное значение – 10 баллов.

Figure 6. Changes in clinical symptoms (scores) of patient K. during treatment with N-acetylcysteine 600 mg per day
Note: the maximum score is 10.

ны спирометрическое исследование с бронхолитической пробой (ОФВ₁ пост. – 98 % долж., соотношение ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ_{пост.}) – 0,96) и 6-минутный шаговый тест (пройдено 670 м, SpO₂ – 99 %). С учетом отсутствия эффекта от лечения участковым терапией принято решение об отмене ингаляционного будесонида и назначено лечение амброксолом 90 мг в сутки. В дальнейшем кашель с экспекторацией мокроты сохранялся, ограничивая пациента в обычной жизни, что явилось причиной обращения к пульмонологу. После осмотра пульмонологом Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации проведено дополнительное рутинное обследование, выполнены клинический и биохимический анализы крови, исследование уровня СРБ. Пересмотрены результаты исследования функции внешнего дыхания и КТ органов грудной клетки – патологических изменений не выявлено. Пациент осмотрен оториноларингологом, гастроэнтерологом – патологии не выявлено.

Учитывая имеющиеся клинико-лабораторные и функциональные данные, установлен диагноз острый бронхит. Согласно клиническим рекомендациям по профилактике и лечению острого бронхита (2022), пациентам с острым бронхитом при наличии продуктивного кашля рекомендовано назначение мукоактивных препаратов для разжижения и улучшения отхождения мокроты [35].

Описанные жалобы, отсутствие эффекта от ранее назначенной амбулаторной терапии будесонидом и амброксолом, данные анамнеза перенесенной вирусной инфекции, послужили основанием для отмены амброксола и назначения мукоактивного препарата с антиоксидантной активностью. В отличие от многих муколитических препаратов, NAC воздействует не только на все звенья мукоцилиарного клиренса, при котором отмечается прямое муколитическое действие и усиливается двигательная активность ресничек благодаря

снижению вязкости мокроты, но и на альвеолярный клиренс, увеличивая секрецию сурфактанта альвеолоцитами 2-го типа [1–5, 33, 36].

На фоне лечения NAC 600 мг в сутки состояние пациента улучшилось уже на 3–4-й день терапии: уменьшился кашель, полностью регрессировали ночные эпизоды кашля и нормализовался ночной сон, улучшилось отхождение мокроты. К моменту выписки (спустя 10 дней) перестал беспокоить кашель, прекратилось отделение мокроты. В результате проведенных лечебных мероприятий качество жизни и общее физическое состояние значительно улучшились. Динамика клинических симптомов у пациента К. показана на рис. 6 (максимальное значение – 10 баллов).

Заключение

Таким образом, NAC представляет собой лекарственный препарат с уникальным разнообразием свойств и лечебных точек приложения. В пульмонологической практике доказаны эффективность и безопасность препарата в реалиях клинического применения. Противовоспалительный, антицитокиновый и антиоксидантные эффекты NAC широко используются врачами различных специальностей.

Литература

1. Webb W.R. Clinical evaluation of a new mucolytic agent acetylcysteine. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1962; 44 (3): 330–343. DOI: 10.1016/S0022-5223(19)32956-3.
2. Reas H.W. The effect of N-acetylcysteine on the viscosity of tracheo-bronchial secretion in cystic fibrosis of the pancreas. *J. Pediatr.* 1963; 62: 31–35. DOI: 10.1016/s0022-3476(63)80067-0.
3. De Vries N., De Flora S. N-acetyl-L-cysteine. *J. Cell Biochem.* 1993; 17F: 270–278. DOI: 10.1002/jcb.240531040.
4. De Flora S., Izzotti A., D'Agostini F., Cesarone C.F. Antioxidant activity and other mechanisms of thiols involved in chemoprevention of mutation and cancer. *Am. J. Med.* 1991; 91 (3, Suppl. 3): 122–130S. DOI: 10.1016/0002-9343(91)90295-9.

5. De Flora S., Cesarone C.F., Balansy R.M. et al. Chemopreventive properties and mechanisms of N-acetylcysteine. The experimental background. *J. Cell Biochem. Suppl.* 1995; 22: 33–41. DOI: 10.1002/jcb.240590806.
6. Fishbane S., Durham J.H., Marzo K., Rudnick M. N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15 (2): 251–260. DOI: 10.1097/01.asn.0000107562.68920.92.
7. Ignarro L. Endothelium derived nitric oxide: pharmacology and relationship to the actions of organic esters. *Pharm. Res.* 1989; 6 (8): 651–659. DOI: 10.1023/a:1015926119947.
8. Moklesi B., Leikin J.B., Murray P., Corbridge T.C. Adult toxicology in critical care. Part II: specific poisoning. *Chest.* 2003; 123 (3): 897–922. DOI: 10.1378/chest.123.3.897.
9. Smilkstein M.J., Knapp G.L., Kulig K.W., Rumack B.H. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N. Engl. J. Med.* 1988; 319 (24): 1557–1562. DOI: 10.1056/NEJM198812153192401.
10. Tenório M.C.D.S., Graciliano N.G., Moura F.A. et al. N-acetylcysteine (NAC): impacts on human health. *Antioxidants.* 2021; 10 (6): 967. DOI: 10.3390/antiox10060967.
11. Roveta A.M., Debbia E., Schito G., Marchese A. Comparison of the activity of N-acetylcysteine, ambroxol, bromhexine and sobrerol on *Staphylococcus aureus* biofilms. *GIMMOC.* 2004; 8: 1–12.
12. Blasi F., Clive Page C., Rossolini G.M. et al. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections. *Respir. Med.* 2016; 117: 190–197. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.06.015.
13. Van Schooten F.J., Besaratinia A., De Flora S. et al. Effects of oral administration of N-acetyl-L-cysteine: a multi-biomarker study in smokers. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2002; 11 (2): 167–175. Available at: <https://aacrjournals.org/cebp/article/11/2/167/166561/Effects-of-Oral-Administration-of-N-Acetyl-L>
14. Papadopoulou E., Hansel J., Lazar Z. et al. Mucolytics for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Eur. Respir. Rev.* 2023; 32 (167): 220141. DOI: 10.1183/16000617.0141-202.
15. Wei J., Pang C.S., Han J., Yan H. Effect of orally administered N-acetylcysteine on chronic bronchitis: a meta-analysis. *Adv. Ther.* 2019; 36 (12): 3356–3367. DOI: 10.1007/s12325-019-01111-4.
16. Bisetti A., Mancini C. Mucolytic activity of erdoesteine: Double blind clinical trial vs. placebo. *Arch. Med. Int.* 1995; 47 (4): 89–97. Available at: https://www.researchgate.net/publication/279701340_Mucolytic_activity_of_erdosteine_double_blind_clinical_trial_vs_placebo
17. Li W., Mao B., Wang G. et al. Effect of tanreqing injection on treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with Chinese medicine syndrome of retention of phlegm and heat in Fei. *Chin. J. Integr. Med.* 2010; 16 (2): 131–137. DOI: 10.1007/s11655-010-0131-y.
18. Marchioni C.F., Polu J.M., Taytard A. et al. Evaluation of efficacy and safety of erdoesteine in patients affected by chronic bronchitis during an infective exacerbation phase and receiving amoxicillin as basic treatment (ECOBES, European Chronic Obstructive Bronchitis Erdosteine Study). *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1995; 33 (11): 612–618. Available at: <https://eurekamag.com/research/008/633/008633824.php>
19. Zhang Q., Ju Y., Ma Y., Wang T. N-acetylcysteine improves oxidative stress and inflammatory response in patients with community acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (45): e13087. DOI: 10.1097/MD.00000000000013087.
20. Buha I., Mirić M., Agić A. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy of propolis and N-acetylcysteine in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2022; 26 (13): 4809–4815. DOI: 10.26355/eurrev_202207_29206.
21. Papi A., Zheng J., Criner G.J. et al. Impact of smoking status and concomitant medications on the effect of high-dose N-acetylcysteine on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a post-hoc analysis of the PANTHEON study. *Respir. Med.* 2019; 147: 37–43. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.12.014.
22. Riise G.C., Larsson S., Larsson P. et al. The intrabronchial microbial flora in chronic bronchitis patients: a target for N-acetylcysteine therapy. *Eur. Respir. J.* 1994; 7 (1): 94–101. DOI: 10.1183/09031936.94.07010094.
23. Holdiness M.R. Clinical pharmacokinetics of N-acetylcysteine. *Clin. Pharmacokinet.* 1991; 20 (2): 123–134. DOI: 10.2165/00003088-199120020-00004.
24. Decramer M., Rutten-van Mölken M., Dekhuijzen P.N. et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005; 365 (9470): 1552–1560. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66456-2.
25. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Хроническая обструктивная болезнь легких: Клинические рекомендации. 2021. Доступно на: https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2021.pdf?ysclid=lmajgdp9yl326639003
26. Zheng J.P., Wen F.Q., Bai C.X. et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (3): 187–194. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70286-8.
27. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (14.12.22). Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/061/254/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf?1671088207
28. Chousterman B.G., Swirski F.K., Weber G.F. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin. Immunopathol.* 2017; 39 (5): 517–528. DOI: 10.1007/s00281-017-0639-8.
29. Ibrahim H., Perl A., Smith D. et al. Therapeutic blockade of inflammation in severe COVID-19 infection with intravenous N-acetylcysteine. *Clin. Immunol.* 2020; 219: 108544. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108544.
30. Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н., Мержоева З.М. и др. Опыт применения N-ацетилцистеина в комплексном лечении средне-тяжелой COVID-ассоциированной пневмонии. *Пульмонология.* 2021; 31 (1): 21–29. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-21-29.
31. Zafarullah M., Li W.Q., Sylvester J., Ahmad M. Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions. *Cell. Mol. Life Sci.* 2003; 60 (1): 6–20. DOI: 10.1007/s000180300001.
32. Sadowska A.M., Manuel-Y-Keenoy B., De Backer W.A. Antioxidant and anti-inflammatory efficacy of NAC in the treatment of COPD: discordant in vitro and in vivo dose-effects: a review. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2007; 20 (1): 9–22. DOI: 10.1016/j.pupt.2005.12.007.
33. Wolcott, R.D., Ehrlich, G.D. Biofilms and chronic infections. *JAMA.* 2008; 299 (22): 2682–2684. DOI: 10.1001/jama.299.22.2682.
34. Pérez-Giraldo C., Rodríguez-Benito A., Morán F.J. et al. Influence of N-acetylcysteine on the formation of biofilm by *Staphylococcus epidermidis*. *J. Antimicrob Chemother.* 1997; 39 (5): 643–646. DOI: 10.1093/jac/39.5.643.
35. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Острый бронхит у взрослых: Клинические рекомендации. 2022. Доступно на: https://spulmo.ru/upload/kr/OB_2022.pdf?ysclid=lmak85iv12292497995
36. Izquierdo J.L., Soriano J.B., González Y. et al. Use of N-acetylcysteine at high doses as an oral treatment for patients hospitalized with COVID-19. *Sci. Prog.* 2022; 105 (1): 368504221074574. DOI: 10.1177/00368504221074574.

Поступила: 22.07.23
Принята к печати: 06.09.23

Reference

1. Webb W.R. Clinical evaluation of a new mucolytic agent acetylcysteine. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1962; 44 (3): 330–343. DOI: 10.1016/S0022-5223(19)32956-3.
2. Reas H.W. The effect of N-acetylcysteine on the viscosity of tracheo-bronchial secretion in cystic fibrosis of the pancreas. *J. Pediatr.* 1963; 62: 31–35. DOI: 10.1016/s0022-3476(63)80067-0.
3. De Vries N., De Flora S. N-acetyl-L-cysteine. *J. Cell Biochem.* 1993; 17F: 270–278. DOI: 10.1002/jcb.240531040.
4. De Flora S., Izzotti A., D'Agostini F., Cesarone C.F. Antioxidant activity and other mechanisms of thiols involved in chemoprevention of mutation and cancer. *Am. J. Med.* 1991; 91 (3, Suppl. 3): 122–130S. DOI: 10.1016/0002-9343(91)90295-9.
5. De Flora S., Cesarone C.F., Balansy R.M. et al. Chemopreventive properties and mechanisms of N-acetylcysteine. The experimental

- background. *J. Cell Biochem. Suppl.* 1995; 22: 33–41. DOI: 10.1002/jcb.240590806.
6. Fishbane S., Durham J.H., Marzo K., Rudnick M. N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15 (2): 251–260. DOI: 10.1097/01.asn.0000107562.68920.92.
 7. Ignarro L. Endothelium derived nitric oxide: pharmacology and relationship to the actions of organic esters. *Pharm. Res.* 1989; 6 (8): 651–659. DOI: 10.1023/a:1015926119947.
 8. Moklesi B., Leikin J.B., Murray P., Corbridge T.C. Adult toxicology in critical care. Part II: specific poisoning. *Chest.* 2003; 123 (3): 897–922. DOI: 10.1378/chest.123.3.897.
 9. Smilkstein M.J., Knapp G.L., Kulig K.W., Rumack B.H. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N. Engl. J. Med.* 1988; 319 (24): 1557–1562. DOI: 10.1056/NEJM198812153192401.
 10. Tenório M.C.D.S., Graciliano N.G., Moura F.A. et al. N-acetylcysteine (NAC): impacts on human health. *Antioxidants.* 2021; 10 (6): 967. DOI: 10.3390/antiox10060967.
 11. Roveta A.M., Debbia E., Schito G., Marchese A. Comparison of the activity of N-acetylcysteine, ambroxol, bromhexine and sobrerol on *Staphylococcus aureus* biofilms. *GIMMOC.* 2004; 8: 1–12.
 12. Blasi F., Clive Page C., Rossolini G.M. et al. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections. *Respir. Med.* 2016; 117: 190–197. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.06.015.
 13. Van Schooten F.J., Besaratinia A., De Flora S. et al. Effects of oral administration of N-acetyl-L-cysteine: a multi-biomarker study in smokers. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2002; 11 (2): 167–175. Available at: <https://aacrjournals.org/cebip/article/11/2/167/166561/Effects-of-Oral-Administration-of-N-Acetyl-L>
 14. Papadopoulou E., Hansel J., Lazar Z. et al. Mucolytics for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Eur. Respir. Rev.* 2023; 32 (167): 220141. DOI: 10.1183/16000617.0141-202.
 15. Wei J., Pang C.S., Han J., Yan H. Effect of orally administered N-acetylcysteine on chronic bronchitis: a meta-analysis. *Adv. Ther.* 2019; 36 (12): 3356–3367. DOI: 10.1007/s12325-019-01111-4.
 16. Bisetti A., Mancini C. Mucolytic activity of erdoesteine: Double blind clinical trial vs. placebo. *Arch. Med. Int.* 1995; 47 (4): 89–97. Available at: https://www.researchgate.net/publication/279701340_Mucolytic_activity_of_erdoesteine_double_blind_clinical_trial_vs_placebo
 17. Li W., Mao B., Wang G. et al. Effect of tanreqing injection on treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with Chinese medicine syndrome of retention of phlegm and heat in Fei. *Chin. J. Integr. Med.* 2010; 16 (2): 131–137. DOI: 10.1007/s11655-010-0131-y.
 18. Marchioni C.F., Polu J.M., Taytard A. et al. Evaluation of efficacy and safety of erdoesteine in patients affected by chronic bronchitis during an infective exacerbation phase and receiving amoxicillin as basic treatment (ECOBES, European Chronic Obstructive Bronchitis Erdoesteine Study). *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1995; 33 (11): 612–618. Available at: <https://eurekamag.com/research/008/633/008633824.php>
 19. Zhang Q., Ju Y., Ma Y., Wang T. N-acetylcysteine improves oxidative stress and inflammatory response in patients with community acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (45): e13087. DOI: 10.1097/MD.00000000000013087.
 20. Buha I., Mirić M., Agić A. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy of propolis and N-acetylcysteine in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2022; 26 (13): 4809–4815. DOI: 10.26355/eurrev_202207_29206.
 21. Papi A., Zheng J., Criner G.J. et al. Impact of smoking status and concomitant medications on the effect of high-dose N-acetylcysteine on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a post-hoc analysis of the PANTHEON study. *Respir. Med.* 2019; 147: 37–43. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.12.014.
 22. Riise G.C., Larsson S., Larsson P. et al. The intrabronchial microbial flora in chronic bronchitis patients: a target for N-acetylcysteine therapy. *Eur. Respir. J.* 1994; 7 (1): 94–101. DOI: 10.1183/09031936.94.07010094.
 23. Holdiness M.R. Clinical pharmacokinetics of N-acetylcysteine. *Clin. Pharmacokinet.* 1991; 20 (2): 123–134. DOI: 10.2165/00003088-199120020-00004.
 24. Decramer M., Rutten-van Mölken M., Dekhuijzen P.N. et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005; 365 (9470): 1552–1560. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66456-2.
 25. Ministry of Health of the Russian Federation. [Chronic obstructive pulmonary disease: Clinical guidelines]. 2021. Available at: https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2021.pdf?ysclid=lmajgdp9yl326639003 (in Russian).
 26. Zheng J.P., Wen F.Q., Bai C.X. et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (3): 187–194. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70286-8.
 27. Ministry of Health of the Russian Federation. [The Temporary Guidelines: Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)]. Version 17 (December 14, 2022). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/061/254/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf?1671088207 (in Russian).
 28. Chousterman B.G., Swirski F.K., Weber G.F. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin. Immunopathol.* 2017; 39 (5): 517–528. DOI: 10.1007/s00281-017-0639-8.
 29. Ibrahim H., Perl A., Smith D. et al. Therapeutic blockade of inflammation in severe COVID-19 infection with intravenous N-acetylcysteine. *Clin. Immunol.* 2020; 219: 108544. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108544.
 30. Gainitdinova V.V., Avdeev S.N., Merzhoeva Z.M. et al. [N-acetylcysteine as a part of complex treatment of moderate COVID-associated pneumonia]. *Pul'monologiya.* 2021; 31 (1): 21–29. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-21-29 (in Russian).
 31. Zafarullah M., Li W.Q., Sylvester J., Ahmad M. Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions. *Cell. Mol. Life Sci.* 2003; 60 (1): 6–20. DOI: 10.1007/s000180300001.
 32. Sadowska A.M., Manuel-Y-Keenoy B., De Backer W.A. Antioxidant and anti-inflammatory efficacy of NAC in the treatment of COPD: discordant in vitro and in vivo dose-effects: a review. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2007; 20 (1): 9–22. DOI: 10.1016/j.pupt.2005.12.007.
 33. Wolcott, R.D., Ehrlich, G.D. Biofilms and chronic infections. *JAMA.* 2008; 299 (22): 2682–2684. DOI: 10.1001/jama.299.22.2682.
 34. Pérez-Giraldo C., Rodríguez-Benito A., Morán F.J. et al. Influence of N-acetylcysteine on the formation of biofilm by *Staphylococcus epidermidis*. *J. Antimicrob Chemother.* 1997; 39 (5): 643–646. DOI: 10.1093/jac/39.5.643.
 35. Ministry of Health of the Russian Federation. [Acute bronchitis in adults: Clinical guidelines]. 2022. Available at: https://spulmo.ru/upload/kr/OB_2022.pdf?ysclid=lmak85iv12292497995 (in Russian).
 36. Izquierdo J.L., Soriano J.B., González Y. et al. Use of N-acetylcysteine at high doses as an oral treatment for patients hospitalized with COVID-19. *Sci. Prog.* 2022; 105 (1): 368504221074574. DOI: 10.1177/00368504221074574.

Received: July 22, 2023

Accepted for publication: September 06, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Лещенко Игорь Викторович – д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный

медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник научно-клинического отдела Уральского научно-исследовательского института фтизиопуль-

монологии – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный руководитель клиники Общества с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение “Новая больница”» главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Свердловской области, заслуженный врач Российской Федерации; тел.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

Igor V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthysiology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ural Federal State Medical University”, Healthcare Ministry of Russia; Chief Researcher, Ural Federal Research Institute of Phthysiology and Pulmonology – a Branch of National Medical Research Center for Phthysiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; Scientific Director, Limited Liability Company “Novaya bol’nitsa” Clinical Association, Chief Freelance Pulmonologist, Healthcare Ministry of the Sverdlovsk Region, Honored Doctor of the Russian Federation; tel.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

Эсаулова Наталья Александровна – к. м. н., доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (343) 246-44-75; e-mail: esanat1@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9565-3570>)

Natalya A. Esaulova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Phthysiology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ural Federal State Medical University”, Healthcare Ministry of Russia; Pulmonologist, Ural Federal Research Institute of Phthysiology and Pulmonology – a Branch of National Medical Research Center for Phthysiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (343) 246-44-75; e-mail: esanat1@yandex (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9565-3570>)

Участие авторов

Лещенко И.В. – научное руководство, написание текста рукописи, обсуждение и редактирование текста рукописи, окончательное утверждение для публикации рукописи (50 %)

Эсаулова Н.А. – обзор материала по теме статьи, набор материала, подготовка базы данных, написание текста рукописи (50 %)

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Leshchenko I.V. – scientific guidance, writing the text of the manuscript, discussion and editing of the text of the manuscript, final approval of the manuscript for publication (50%)

Esaulova N.A. – review of material on the topic of the article, collection of material, preparation of the database, writing the text of the manuscript (50%)

All authors have made a significant contribution to the search, analysis, preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.