

N-ацетилцистеин – препарат для базисной и симптоматической терапии хронического бронхита / хронической обструктивной болезни легких

И.В.Лещенко^{1–3} ✉, А.А.Зайцев^{4,5}

- 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, ул. 22-го Партсъезда, 5
- ³ Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение “Новая больница”»: 620109, Россия, Екатеринбург, ул. Заводская, 29
- ⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»: 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, 11
- ⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, 4

Резюме

Ключевую роль для больных хроническим бронхитом (ХБ) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) играет профилактика обострений и успешная терапия обострений заболеваний. В настоящее время предпринимаются достаточные усилия, направленные как на предупреждение обострений у больных со стабильным течением заболеваний, так и на лечение самих обострений. Согласно международным и отечественным рекомендациям, муколитические препараты занимают одну из ключевых позиций в терапии как при ХБ, основным клиническим проявлением которого является длительный продуктивный кашель, так при бронхитическом фенотипе ХОБЛ. Целью обзора является анализ современных литературных данных, в которых отражена роль N-ацетилцистеина в терапии ХБ и ХОБЛ в качестве предотвращения обострений при стабильном течении и при обострении заболеваний.

Ключевые слова: N-ацетилцистеин, хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Статья опубликована при поддержке компании «Замбон». 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.

© Лещенко И.В., Зайцев А.А., 2024

Для цитирования: Лещенко И.В., Зайцев А.А. N-ацетилцистеин – препарат для базисной и симптоматической терапии хронического бронхита / хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2024; 34 (5): 756–765. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-756-765

N-acetylcysteine – a drug for basic and symptomatic therapy of chronic bronchitis/chronic obstructive pulmonary disease

Igor V. Leshchenko^{1–3} ✉, Andrey A. Zaytsev^{4,5}

- ¹ Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia
- ² Ural Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology – a Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, 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
- ⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Russian Biotechnological University: Volokolamskoye shosse 11, Moscow, 125080, Russia
- ⁵ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Russian University of Medicine” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Dolgorukovskaya 4, Moscow, 127006, Russia

Abstract

Prevention and successful treatment of the disease exacerbations are crucial for patients with chronic bronchitis (CB) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). At present, a sufficient number of efforts are being made to improve both prevention of exacerbations in patients with

stable disease progression and treatment of the exacerbations. According to international and domestic recommendations, mucolytic drugs are among the key therapies for both bronchitis phenotype of COPD and chronic bronchitis, the main clinical manifestation of which is a long-term productive cough. **The aim** of the review is to analyze modern literature data that reflect the role of N-acetylcysteine (NAC) in prevention of exacerbations during the stable course and treatment of exacerbations of chronic bronchitis and COPD.

Key words: N-acetylcysteine, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease.

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

Funding. The article was published with the support of Zambon Group. The representatives of the sponsor did not participate in the writing of this article and are not responsible for the content of the article and any possible financial or other agreements with any third parties related to this article. The opinion of the sponsor's representatives may differ from the opinion of the authors of the article and the editorial board.

© Leshchenko I.V., Zaytsev A.A., 2024

For citation: Leshchenko I.V., Zaytsev A.A. N-acetylcysteine — a drug for basic and symptomatic therapy of chronic bronchitis/chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (5): 756–765 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-756-765

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) на современном этапе рассматривается как одно из наиболее распространенных заболеваний человека с тенденцией к дальнейшему росту числа заболевших и летальных исходов среди них [1–4]. ХОБЛ — гетерогенное состояние легких, характеризующееся хроническими респираторными симптомами (одышка, кашель, отхождение мокроты) и обострениями из-за поражения дыхательных путей (бронхит, бронхиолит) и / или альвеол (эмфизема), которые вызывают персистирующее, часто прогрессирующее ограничение воздушного потока [1].

Очевидно, что количество обострений ХОБЛ соотносится с ухудшением качества жизни пациентов, является основным независимым фактором прогрессирования снижения вентиляционной функции легких и сопровождается высоким риском фатального течения болезни [5, 6]. В отношении хронического бронхита (ХБ) ситуация не столь очевидна, однако для российской практики сложилась уникальная ситуация, связанная с тем, что у подавляющего числа пациентов течение заболевания проходит под маской именно данного процесса. С клинической точки зрения ХБ — «диагноз исключения». ХБ — заболевание, сопровождающееся хронической бронхиальной гиперсекрецией ≥ 3 мес. подряд в течение ≥ 2 лет, которая обычно проявляется в виде продуктивного кашля, не связанного с каким-либо другим заболеванием [7].

Ключевую роль для больных ХБ и ХОБЛ играют профилактика обострений и успешная терапия обострений заболеваний. В настоящее время предпринимаются достаточные усилия, направленные на контроль над частотой обострений. Среди таких мер, помимо немедикаментозных методов, используются комбинированная бронхолитическая терапия, ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) в составе фиксированных тройных комбинаций, а также муколитические препараты с антиоксидантным эффектом, которые оказывают положительное влияние как на частоту, так и на течение обострений. Речь в данном случае идет об N-ацетилцистеине (NAC) — муколитическом и антиоксидантном лекарственном препарате.

Известно, что в патогенезе ХБ и при бронхитическом фенотипе ХОБЛ ключевую роль играет изменение структурно-функциональных свойств слизистой обо-

лочка и подслизистого слоя, что выражается в гиперплазии и гиперфункции бокаловидных клеток, бронхиальных желез, гиперсекреции слизи и изменении ее свойств (слизистый секрет становится густым, вязким и засасывает реснички мерцательного эпителия). Все это приводит к нарушению в системе мукоцилиарного транспорта. Применение муколитических средств является по большому счету базисной терапией у пациентов данной категории, позволяющей с высокой долей вероятности положительным образом влиять на частоту и течение обострений ХБ и ХОБЛ. Муколитическое действие NAC реализуется в просвете бронхов и основывается на наличии в его молекуле сульфгидрильных SH-групп, которые разрывают дисульфидные связи мукополисахаридов мокроты, делая ее менее вязкой [8]. Помимо этого, NAC обладает антиоксидантным действием. NAC доступен в разнообразных лекарственных формах как для перорального, так и парентерального и ингаляционного применения.

В отличие от генерических форм, описана фармакокинетика оригинального препарата: после перорального приема 600 мг ацетилцистеина здоровыми добровольцами максимальная концентрация в плазме достигается приблизительно через 1 ч и составляет 15 ммоль / л, при внутривенном введении она составляет 300 ммоль / л. Период полувыведения ($T_{1/2}$) из плазмы составляет 2 ч. NAC и его метаболиты в основном выводятся почками. Кроме того, пероральные формы NAC содержат минимальное количество дополнительных ингредиентов, что позволяет разводить их в $1/3$ стакана воды, в отличие от генерических форм, что способствует повышению комплаентности пациентов [9].

NAC является мощным антиоксидантом, оказывающим как прямое, так и не прямое действие [8]. Препарат инактивирует активные метаболиты кислорода за счет наличия свободной тиольной группы, взаимодействующей с группами свободных радикалов и реактивных кислородных метаболитов (прямое антиоксидантное действие). Непрямое антиоксидантное действие препарата связано с увеличением синтеза глутатиона. Сочетание муколитических и антиоксидантных свойств NAC позволило успешно реализовать его использование в терапии ХБ и ХОБЛ.

Целью обзора явился анализ современных литературных данных, показывающих значение NAC в терапии ХБ и ХОБЛ.

Значение N-ацетилцистеина для предупреждения обострений хронического бронхита и хронической обструктивной болезни легких

Муколитические и антиоксидантные эффекты NAC играют важную роль в лечении ХБ и ХОБЛ. Однако полезные эффекты не были подтверждены результатами клинических исследований, возможно, из-за недостаточных доз NAC и / или неадекватных параметров исхода.

В ходе одного из первых ретроспективных наблюдательных исследований (2003) оценивалась эффективность NAC в профилактике повторных госпитализаций пациентов с ХОБЛ [10]. В выборку были включены 1 219 пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ, период наблюдения составил 1 год.

Установлено, что применение NAC достоверно связано со снижением риска повторной госпитализации в среднем на 30 % среди пациентов, принимавших высокие среднесуточные дозы NAC. По данным исследования впервые отмечена эффективность высокой среднесуточной дозы NAC в отношении снижения риска повторной госпитализации по поводу обострения ХОБЛ (рис. 1).

Целью исследования (2013) явилось изучение назначения высоких доз NAC в сочетании с традиционной терапией у пациентов со стабильной ХОБЛ [11]. Для участия в двойном слепом исследовании НИАСЕ рандомизированы пациенты с ХОБЛ ($n = 133$) в возрасте от 50 до 80 лет, которым назначался NAC 600 мг 2 раза в день или плацебо в течение 1 года. Критериям включения соответствовали 120 пациентов (93,2 % — мужчины; средний возраст — $70,8 \pm 0,74$ года; объем форсированного выдоха за 1-ю секунду — $53,9 \pm 2,0$ %). Исходные характеристики были схожими у пациентов 2 групп. Через 1 год в группе

NAC зарегистрировано достоверное улучшение функции мелких дыхательных путей (увеличение средней объемной скорости на участке кривой поток—объем форсированного выдоха между 25 и 75 % форсированной жизненной емкости легких; $p = 0,037$), значимое снижение частоты обострений (0,96 в год vs 1,71 в год; $p = 0,019$) и тенденция к снижению частоты госпитализаций (0,5 в год vs 0,8 раз в год; $p = 0,196$). По данным исследования показано, что при 12-месячном лечении высокими дозами NAC значительно улучшилась функция мелких дыхательных путей и снизилась частота обострений у пациентов со стабильной ХОБЛ [11]. Значительных различий между группами по шкале одышки (*Modified Medical Research Council Dyspnea Scale* — mMRC), вопроснику госпиталя Святого Георгия по оценке качества жизни больных респираторными заболеваниями (*St. Georges Respiratory Questionnaire* — SGRQ) и результатам 6-минутного шагового теста не установлено. Серьезных побочных эффектов не зарегистрировано. По данным исследования и более ранних протоколов продемонстрирован потенциальный положительный эффект NAC по влиянию на частоту обострений ХОБЛ, однако требовалось дальнейшее подтверждение оптимальной дозировки препарата и ключевого фенотипа ХОБЛ, отвечающего на это лечение.

В следующем году той же группой исследователей проведен ретроспективный анализ на той же группе пациентов, сфокусированный на эффективности NAC в качестве профилактики обострений ХОБЛ в соответствии с исходным риском обострения у пациентов, определенным по критериям Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* — GOLD) [12]. В группе пациентов с высоким риском обострений при назначении высоких доз NAC (600 мг 2 раза в день) по сравнению с плацебо значительно

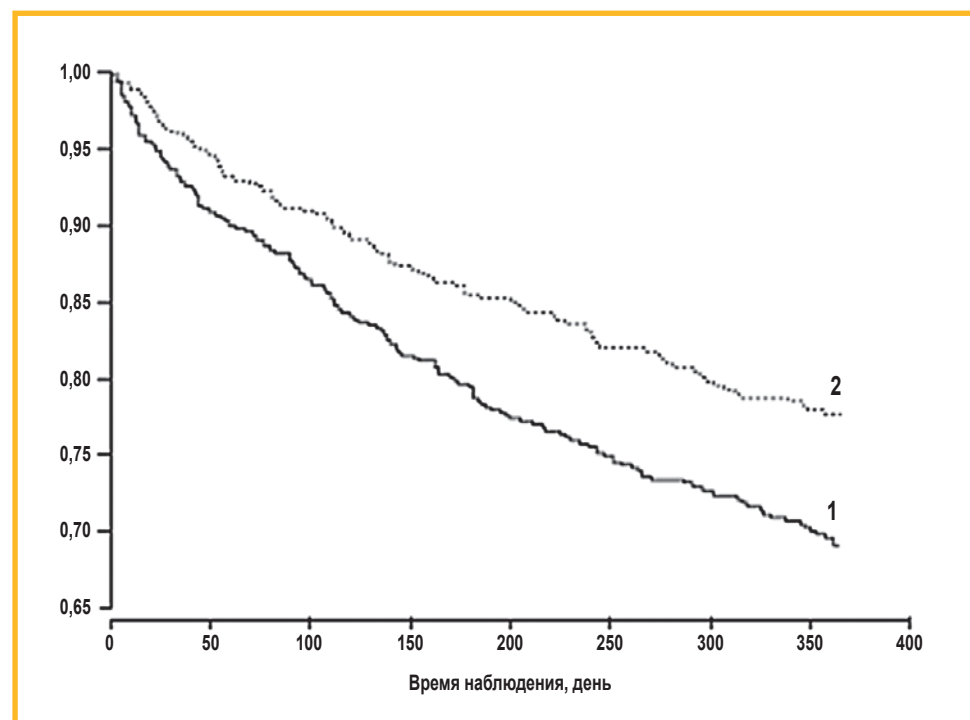


Рис. 1. Кривая Каплана–Мейера, отражающая риск повторной госпитализации по поводу хронической обструктивной болезни легких у пациентов, принимавших и не принимавших N-ацетилцистеин
Примечание. 1 — без NAC; 2 — с NAC.

Figure 1. Kaplan – Meier curve showing the risk of rehospitalization for chronic obstructive pulmonary disease in patients treated and not treated with N-acetylcysteine
Note: 1 – without NAC; 2 – with NAC.

увеличилось время до первого обострения, снизилась частота обострений и увеличилась вероятность отсутствия обострений в конце 12-месячного лечения (51,3 % пациентов, принимавших NAC, vs 24,4 % пациентов, принимавших плацебо; $p = 0,013$) (рис. 2). В то же время никакого существенного преимущества при назначении NAC пациентам группы низкого риска обострений не достигнуто.

J. De Backer et al. изучалось влияние высоких доз NAC на состояние (геометрию) дыхательных путей, воспаление и окислительный стресс (ОС) у пациентов с ХОБЛ [14]. С этой целью использовались методы функциональной визуализации дыхательных путей, сочетающие мультисрезные компьютерно-томографические изображения и компьютерное моделирование. Пациенты ($n = 12$) с ХОБЛ II стадии по GOLD были рандомизированы и получали NAC в дозе 1 800 мг в сутки или плацебо ежедневно в течение 3 мес. с последующим обследованием и продолжением лечения еще в течение 3 мес. Отмечены значительные корреляции между показателями резистентности на основе изображений и уровнями глутатиона после лечения NAC ($p = 0,011$) и глутатионпероксидазы на исходном уровне ($p = 0,036$). Показатели резистентности на основе изображений оказались хорошим предиктором содержания глутатионпероксидазы после лечения NAC ($p = 0,02$) и изменений уровня глутатионпероксидазы ($p = 0,035$). Сочетание показателей глутатиона, глутатионпероксидазы потенциально может быть использовано для фенотипирования пациентов с ХОБЛ, для которых терапия NAC будет полезной [14].

По данным крупного ($n = 1\,006$) многоцентрового исследования PANTHEON (2014), частота обо-

стрений ХОБЛ на фоне применения NAC снизилась в среднем на 22 %. Лучшие результаты наблюдались у пациентов с ХОБЛ среднетяжелого течения, не получавших иГКС. В этой группе частота обострений снизилась на 39 % vs 29 % у пациентов на фоне терапии иГКС [15].

В 2019 г. исследование продолжилось. *A. Papi et al.* представлен ретроспективный анализ PANTHEON, в ходе которого выяснялось, влияет ли статус курения или использование сопутствующих препаратов на эффективность NAC [16]. Согласно полученным данным, при назначении NAC ($n = 482$) частота обострений ХОБЛ ($p = 0,0027$) по сравнению с плацебо ($n = 482$) снижалась на 20 %, при этом наибольший эффект наблюдался у курящих пациентов / бывших курильщиков (23 %; $p < 0,01$). У пациентов, получавших NAC и ингаляционные бронходилататоры длительного действия, но не принимавших иГКС, частота обострений снизилась на 60 % по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, бронходилататоры и иГКС соответственно ($p < 0,0001$) (см. рис. 3).

Установлено, что при приеме NAC снижается частота обострений ХОБЛ, особенно у пациентов, имеющих значительный анамнез курения и не получающих иГКС. Важно, что у таких пациентов NAC может стать альтернативой комбинированным препаратам, содержащим иГКС.

По данным метаанализа 11 исследований *J. Wei et al.* (2019) с участием больных ХБ и ХОБЛ (775 пациентов принимали NAC, 789 – плацебо) [17] показано, что при назначении NAC снижается частота обострений ХБ. У пациентов, получавших NAC, наблюдалось значительное улучшение симптомов

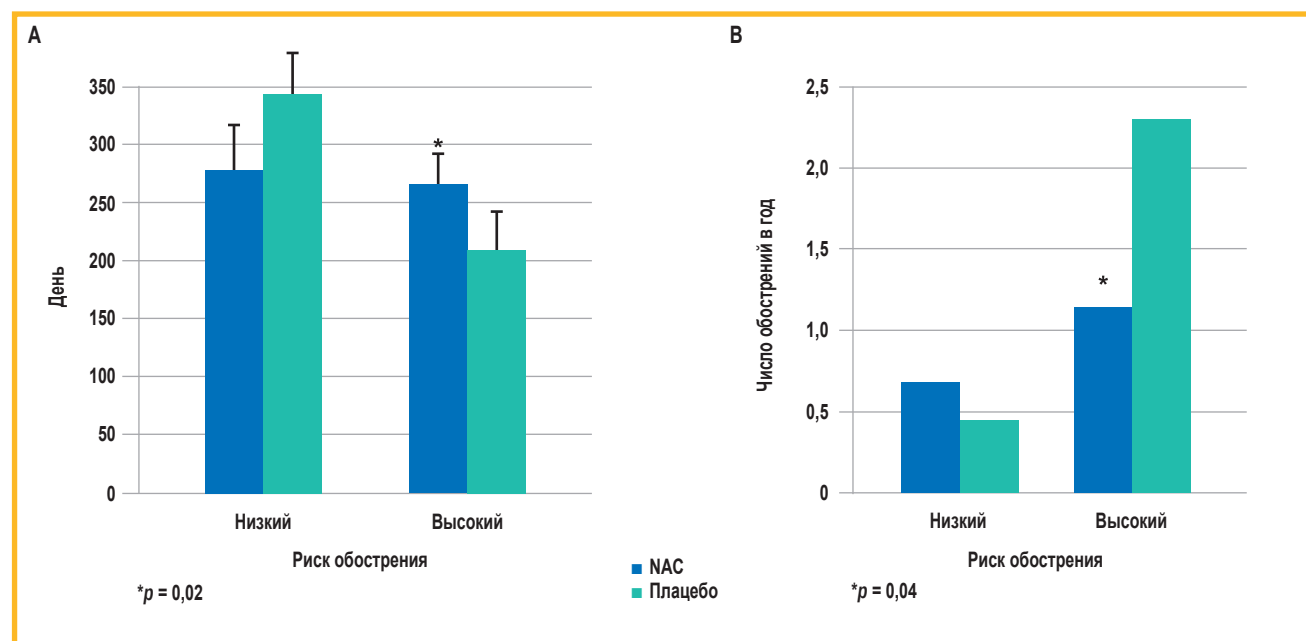


Рис. 2. А – среднее время до первого обострения; В – средняя кумулятивная частота обострений у китайских пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, получавших высокие дозы N-ацетилцистеина или плацебо в дополнение к обычной терапии в течение 1 года, и разделенная в соответствии с базовым высоким или низким риском обострения (модифицировано из [13])

Примечание: NAC – N-ацетилцистеин.

Figure 2. A, Mean time to first exacerbation; B, Mean cumulative exacerbation rate in Chinese patients with chronic obstructive pulmonary disease who received high-dose N-acetylcysteine or placebo in addition to standard care for 1 year, stratified according to baseline high or low risk of exacerbation (modified from [13])

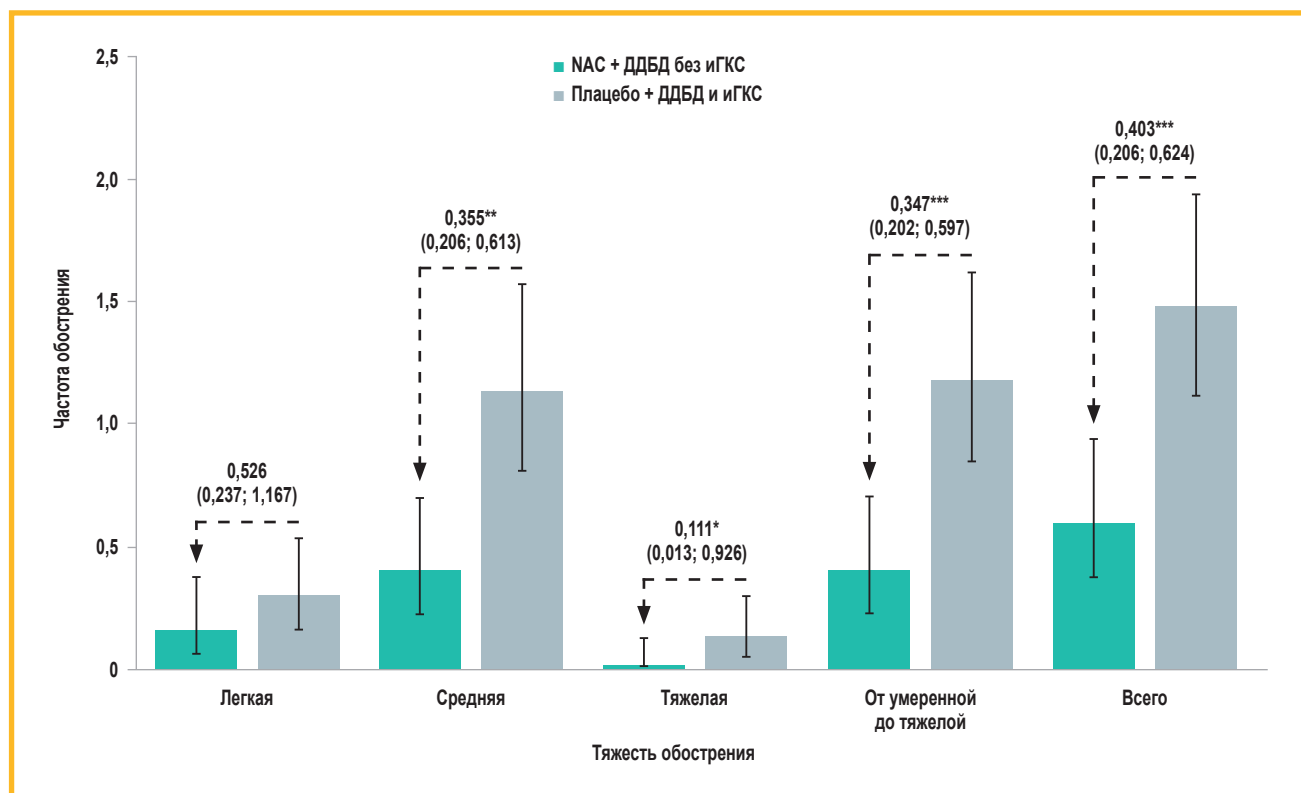


Рис. 3. Скорректированная годовая частота (95%-ный доверительный интервал) обострений в зависимости от степени тяжести обострения при сравнении назначения N-ацетилцистеина плюс любой бронходилататор длительного действия (без ингаляционного глюкокортикостероида) с плацебо плюс любой бронхолитический препарат длительного действия плюс ингаляционный глюкокортикостероид со снижением риска (95%-ный доверительный интервал)

Примечание. НАС — N-ацетилцистеин; ДДБД — длительно действующие бронходилататоры; иГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды, ДИ — доверительный интервал; отношения коэффициентов, выделенные жирным шрифтом, указывают на значительное снижение по сравнению с плацебо; * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$; *** $p \leq 0,0001$.

Figure 3. Adjusted annualized rate (95% confidence interval) of exacerbations by their severity comparing N-acetylcysteine plus any long-acting bronchodilator (without inhaled corticosteroid) with placebo plus any long-acting bronchodilator plus inhaled corticosteroid with risk reduction (95% confidence interval)

Note: The odds ratios in bold indicate significant reduction compared with placebo; *, $p < 0.05$; **, $p < 0.001$; ***, $p \leq 0.0001$.

заболевания по сравнению с контрольной группой. Терапия НАС была безопасной, увеличения риска развития нежелательных явлений (НЯ) по сравнению с плацебо не отмечено. Также продемонстрирована эффективность регулярного применения препарата в дозе 1 200 мг в день в течение ≥ 3 мес.

Весьма интересные данные были опубликованы в экспериментальной работе *L.Zhu et al.* (2021) [18]. Цель исследования заключалась в изучении физиологических механизмов влияния НАС на возможное формирование легочного фиброза при ХОБЛ. В работу были включены некурящие лица без ХОБЛ ($n = 10$) и курящие пациенты с ХОБЛ ($n = 10$). Кроме того, были созданы модели крыс с ХОБЛ из экстракта сигаретного дыма. В экспериментах при использовании НАС наблюдались подавление миграции и инвазии клеток, повышение экспрессии Т-лимфоцитов, уровня иммуноглобулинов (Ig) G, -A и -M, снижение уровня интерлейкина (IL)-6 и фактора некроза опухоли- α (TNF- α). В рамках экспериментальной работы найдены биологические мишени влияния НАС и открыты его перспективы в долгосрочной терапии ХОБЛ.

Продолжением данной темы послужила публикация *D.Mokra et al.*, по результатам которой раскрываются потенциальные возможности НАС благодаря его

антиоксидантному и противовоспалительному действию в терапии ХБ и ХОБЛ и подведены итоги исследования [19]. Подчеркивается, что НАС обладает низкой токсичностью и редкими побочными эффектами, является широкодоступным препаратом, а польза от его использования весьма высока. Подчеркивается, что в патогенезе нарушений при ХОБЛ ключевую роль играют воспаление и ОС, при этом перспективным является наличие потенциально эффективного инструмента по влиянию на эти мишени.

Практическое влияние НАС на ОС у пациентов с ХОБЛ и ХБ продемонстрировано *A.Papi et al.* по данным метаанализа 20 исследований [20]. Подчеркивается, что НАС — муколитический препарат с антиоксидантными свойствами, а ОС является ключевым патогенетическим механизмом при ХОБЛ и ХБ. У пациентов, получавших НАС, продемонстрировано значительное снижение частоты обострений по сравнению с плацебо как при ХОБЛ, так и при ХБ (который, в свою очередь, расценивался как состояние, предшествующее ХОБЛ (пре-ХОБЛ)). По данным анализа чувствительности в исследованиях продолжительностью > 5 мес. подтверждены общие результаты. У пациентов с ХБ / пре-ХОБЛ, получавших НАС, вероятность улучшения симптомов и / или качества

жизни была значительно выше по сравнению с плацебо (отношение шансов (ОШ) — 3,47). Таким образом, показаны новые данные о влиянии НАС на улучшение симптомов и качество жизни в дополнение к профилактике обострений при ХОБЛ и ХБ / пре-ХОБЛ.

Результаты исследований, очевидно, послужили триггером для включения НАС в терапию пациентов с ХОБЛ и ХБ [1, 3, 7]. Так, в проекте национальных клинических рекомендаций по ХОБЛ рекомендуется назначение НАС в дозе 600–1 200 мг в сутки (а также эрдостеин и карбоцистеин) пациентам с бронхитическим фенотипом ХОБЛ и частыми обострениями, особенно если не проводится терапия ИГКС [3]. Подчеркивается, что при назначении НАС за счет его антиоксидантных свойств может уменьшиться количество обострений без влияния на легочную функцию и качество жизни. Впрочем, более чем вероятно, что благодаря результатам, полученным *A.Papi et al.* (2024), в будущем следует ожидать активизации изучения влияния НАС на качество жизни пациентов [20].

В национальном документе по ХБ упоминается, что основным методом лечения пациентов является муколитическая терапия. Муколитические препараты рекомендуется применять длительно с целью регресса заболевания и уменьшения частоты повторных обострений ХБ [7, 21]. При этом подчеркивается, что при назначении некоторых препаратов, обладающих одновременно противовоспалительной и антиоксидантной активностью (НАС), снижаются частота и продолжительность обострений ХБ. Очевидно, что развившееся обострение ХБ или ХОБЛ характеризуется усилением продуктивного кашля и в данном случае наиболее востребованными будут тиоловые муколитические препараты (НАС) [3, 7, 8].

Роль N-ацетилцистеина в терапии обострения хронической обструктивной болезни легких

Эффективность НАС оценивалась по данным рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с участием пациентов с обострением ХОБЛ ($n = 123$) [22]. С клинической точки зрения у всех больных с обострением ХОБЛ отличительной особенностью являлась продукция мокроты. В результате 10-дневной терапии НАС в суточных дозах 600 и 1 200 мг в день достигнута первичная точка (нормализация уровня С-реактивного белка) у 52 и 90 % больных соответственно по сравнению с 19 % у пациентов на фоне терапии плацебо ($p \leq 0,01$), при этом эффективность дозы НАС 1 200 мг в день превосходила таковую 600 мг в день ($p = 0,002$). Лечение НАС 1 200 мг в день было более эффективным по сравнению с дозировкой 600 мг в день в отношении снижения уровня IL-8 и затруднения откашливания мокроты, в то время как обе дозы НАС оказывали сходное положительное влияние на функцию легких и другие клинические показатели (интенсивность и частота кашля, а также аускультация легких) — вторичные точки. Терапия НАС хорошо переносилась, зарегистрировано 1 НЯ у получавших НАС 1 200 мг в день и 2 НЯ — у получавших плацебо. Сделано заключение о том, что при

назначении НАС 1 200 мг в день улучшились биологические маркеры и клинические результаты у пациентов с обострениями ХОБЛ в большей степени по сравнению с лечением НАС 600 мг в день. Предполагается, что влияние НАС на маркеры воспаления может быть обусловлено как муколитическими, так и антиоксидантными свойствами препарата [22].

При обсуждении значения НАС в терапии обострения ХОБЛ представляет интерес определение роли НАС в редукции ОС. Известно, что дисбаланс оксидантов и антиоксидантов значительно выражен у пациентов с обострением ХОБЛ. НАС, по-видимому, способен оказывать позитивное влияние на обострения ХОБЛ за счет модуляции оксидативного стресса в дополнение к своей хорошо известной муколитической активности. В то же время данные о фактической антиоксидантной активности НАС противоречивы. Установлено положительное влияние НАС на воспалительный ответ на фармакологической человеческой модели *ex vivo* обострения ХОБЛ, индуцированной липополисахаридом (ЛПС) [23]. Показано, что при концентрации НАС $\geq 1 \mu\text{M}$ снижается прооксидантный ответ (активность пероксидазы, перекиси водорода, малондиальдегида, оксида азота) и улучшается антиоксидантный ответ, индуцированный ЛПС. При более низких концентрациях НАС ($< 1 \mu\text{M}$) оксидативный дисбаланс в бронхах не модулировался. При концентрации НАС $\geq 300 \mu\text{M}$ отмечено подавление воспалительного ответа (высвобождение IL-1 β , IL-8 и TNF- α) в дыхательных путях человека, вызванного ночной стимуляцией ЛПС, в то время как более низких концентраций НАС ($\geq 1 \mu\text{M}$) было достаточно только для снижения высвобождения IL-6, вызванного ЛПС. Как антиоксидантный, так и противовоспалительный эффекты НАС обратно коррелировали с высвобождением нейрокинина А (НКА). Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что НАС может играть определенную роль в модуляции пагубного влияния ЛПС на течение обострения ХОБЛ. Доказано, что при введении в высоких концентрациях НАС способен вызывать как антиоксидантный, так и противовоспалительный эффект. Влияние НАС на высвобождение НКА, индуцированное ночной инкубацией изолированного человеческого бронха с ЛПС, показано на рис. 4 [23].

Показано, что НАС может играть роль в модуляции пагубного эффекта, вызванного ЛПС в ходе обострения ХОБЛ. Препарату свойственны как антиоксидантные, так и противовоспалительные эффекты при введении в высоких концентрациях.

Обсуждая роль ЛПС при обострении ХОБЛ, следует обратить внимание, что при воздействии ЛПС увеличивается уровень НКА в дыхательных путях, что не исключает участия IL-6 при дальнейшем увеличении высвобождения НКА [24–26]. Высказано предположение, что IL-6 увеличивает высвобождение НКА в гипоталамо-гипофизарной системе [27]. Очевидно, что влияние НАС на уровень НКА оказывает благотворное влияние как на антиоксидантный, так и на противовоспалительный профиль изолированных дыхательных путей человека.

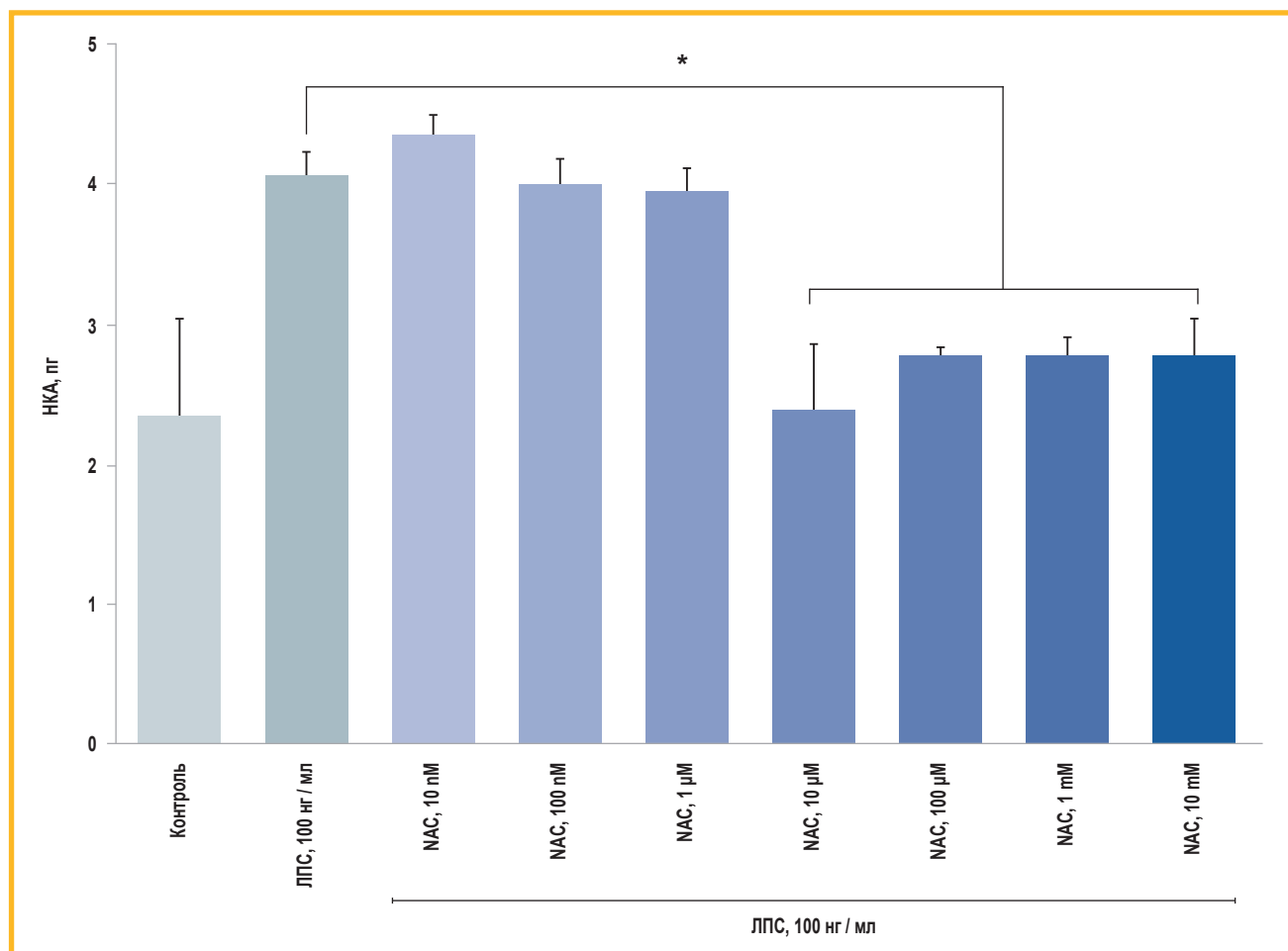


Рис. 4. Влияние N-ацетилцистеина на высвобождение нейрокинина А, индуцированное ночной инкубацией изолированного человеческого бронха с липополисахаридом

Примечание: NAC — N-ацетилцистеин; НКА — нейрокинин А; LPS — липополисахарид; ANOVA — двухфакторный дисперсионный анализ; данные выражены как среднее значение $\pm$ SEM экспериментов в 3 повторях; * — $p < 0,001$ по сравнению с бронхами, инкубированными с липополисахаридом (статистическая значимость оценена с помощью двухфакторного дисперсионного анализа).

Figure 4. Effect of N-acetylcysteine on neurokinin A release induced by overnight incubation of isolated human bronchus with lipopolysaccharide
Note: The data are expressed as mean $\pm$ SEM of triplicate experiments; *, $p < 0.001$ compared to lipopolysaccharide-incubated bronchi (statistical significance assessed by two-way ANOVA).

В подтверждение значения NAC в терапии обострения ХОБЛ изучен механизм противовоспалительной активности NAC у больных с обострением ХОБЛ [28].

На модели *ex vivo* обострения ХОБЛ показано влияние NAC на эффекты ЛПС — основного компонента внешней мембраны грамотрицательных бактерий — и доказана роль НКА в этом контексте. Установлено, что NAC в высоких концентрациях (1 200 мг в сутки) наряду с известной антиоксидантной активностью проявляет защитный эффект против пагубного воздействия ЛПС, обусловленный модуляцией уровней НКА и IL-6. По результатам цитируемого исследования дополнительно подтверждено, что NAC в высокой дозе может модулировать «порочный круг» между ОС и нейрогенным воспалением — пагубное состояние, которое характеризует дыхательные пути пациентов, хронически колонизированных грамотрицательными бактериями и страдающих обострением ХОБЛ [28]. Установлено, что при назначении NAC в высоких концентрациях наблюдается антиоксидантный и противовоспалительный эффект.

Оценке эффекта высокой дозы NAC при добавлении к протокольному лечению обострения ХОБЛ в реальной клинической практике посвящено еще одно исследование [29]. В одноцентровое проспективное интервенционное исследование после получения информированного согласия были включены пациенты с обострением ХОБЛ, продукцией мокроты, обструкцией воздушного потока по данным спирометрии, а также курильщики, индекс курения у которых составлял ≥ 10 пачко-лет. Гранулы NAC по 600 мг 2 раза в день перорально (высокая доза) были включены в схему лечения случайно отобранных пациентов ($n = 25$), остальные пациенты ($n = 25$) получали терапию без NAC. Улучшение клинических и биохимических показателей наблюдалось на 3-й и 7-й дни терапии. В исследовании приняли участие пациенты, получавшие ($n = 21$) и не получавшие NAC ($n = 19$). В группе NAC наблюдалось значительное улучшение среднего парциального давления кислорода как на 3-й ($p = 0,03$), так и на 7-й день ($p = 0,01$). Среднее парциальное давление углекислого газа (PaCO_2) было пограничным в обе-

их группах на 3-й день, однако на 7-й день в группе НАС наблюдалось значительное улучшение PaCO_2 по сравнению с таковым у пациентов, не получавших НАС ($p = 0,007$). На 7-й день в группе НАС значительно улучшилось насыщение кислородом ($p = 0,02$). Значительно улучшились клинические показатели, включая хрипы и одышку, а также потребность в назальной кислородной поддержке ($p \leq 0,05$). Таким образом, при добавлении НАС 600 мг 2 раза в день (высокая доза) к протоколу лечения пациентов с обострением ХОБЛ получены благоприятные результаты, что подтверждает необходимость применения НАС в дозе 1 200 мг в день при лечении больных с обострением ХОБЛ и продукцией мокроты.

Позднее по данным метаанализа (2023) подтвержден высокий профиль эффективности и безопасности НАС в качестве дополнительной терапии обострения ХОБЛ [30]. В метаанализ были включены 24 рандомизированных клинических исследования с участием пациентов ($n = 2\,192$) с обострениями ХОБЛ. Установлено, что при назначении муколитических препаратов повышается эффективность терапии обострения ХОБЛ (относительный риск — 1,37; 95%-ный ДИ — 1,08–1,73; $n = 383$) и достоверно уменьшаются респираторные симптомы. На фоне приема НАС в составе комплексной терапии обострения ХОБЛ отмечен быстрый регресс кашля и улучшение отхождения мокроты в сравнении с терапией обострения без назначения НАС [30]. Более подробно метаанализ *E. Papadopolou et al.* представлен в ранее опубликованной статье отечественных авторов [31].

Заключение

НАС оказывает влияние на снижение риска обострения у больных ХБ и ХОБЛ, характеризующихся продукцией мокроты (преимущественно бронхитический фенотип) не только путем модуляции оксидантного / антиоксидантного профиля в дыхательных путях человека, но и путем выявления противовоспалительной активности, которая является вторичной по отношению к снижению концентраций НКА. Практическое значение имеет следующее: более высокая эффективность НАС с точки зрения защиты от риска обострения ХОБЛ может быть объяснена не только увеличением общей суточной дозы этого препарата, но и более стабильными ее уровнями в плазме, вызываемыми НАС 600 мг 2 раза в день по сравнению с приемом НАС 600 мг 1 раз в день. Достоинства НАС, представленные в данном обзоре, в терапии ХБ и стабильной ХОБЛ преимущественно бронхитического фенотипа, а также при обострениях рассматриваемых заболеваний подчеркивают значение препарата для базисной и симптоматической терапии.

Литература

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2024. Available at: <http://www.goldcopd.org/>
- Roche N., Huchon G. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Rev. Prat.* 2004; 54 (13): 1408–1413.
- Российское респираторное общество. Клинические рекомендации: Хроническая обструктивная болезнь легких (проект). 2024. Доступно на: <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>
- Синопальников А.И., Зайцев А.А. Современный взгляд на фармакотерапию обострений хронической обструктивной болезни легких. *Лечащий врач.* 2009; (10): 45–49. Доступно на: <https://www.lvrach.ru/2009/10/10866825?ysclid=m10phdljja332982069>
- Donaldson G., Seemungal T., Bhowmik A., Wedzicha J. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002; 57 (10): 847–852. DOI: 10.1136/thorax.57.10.847.
- Soler-Cataluña J., Martínez-García M., Román Sánchez P. et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005; 60 (11): 925–31. DOI: 10.1136/thx.2005.040527.
- Российское респираторное общество. Клинические рекомендации: Хронический бронхит (проект). 2024. Доступно на: <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>
- Зайцев А.А., Оковитый С.В., Мирошниченко Н.А. и др. Кашель: методические рекомендации для врачей. М., 2021. Доступно на: https://www.researchgate.net/publication/354162540_Kasel_Metodicheskie_rekomendacii_dla_vrachej_Cough_Guidelines_for_physicians
- Синопальников А.И., Зайцев А.А. Комплаентность пациентов с инфекциями дыхательных путей. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2008; 10 (11): 50–59. Доступно на: <https://cmac-journal.ru/publication/2008/11/cmac-2008-t10-n1-p015/cmac-2008-t10-n1-p015.pdf?ysclid=m10q499hj8977130372>
- Gerrits C., Herings R., Leufkens H., Lammers J. N-acetylcysteine reduces the risk of re-hospitalisation among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (5): 795–798. DOI: 10.1183/09031936.03.00063402.
- Tse H., Raiteri L., Wong K. et al. High-dose N-acetylcysteine in stable COPD: the 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HIACE study. *Chest.* 2013; 144 (1): 106–118. DOI: 10.1378/chest.12-2357.
- Tse H.N., Raiteri L., Wong K.Y. et al. Benefits of high-dose N-acetylcysteine to exacerbation-prone patients with COPD. *Chest.* 2014; 146 (3): 611–623. DOI: 10.1378/chest.13-2784.
- Santus P., Corsico A., Solidoro P. et al. Oxidative stress and respiratory system: pharmacological and clinical reappraisal of N-acetylcysteine. *COPD.* 2014; 11 (6): 705–717. DOI: 10.3109/15412555.2014.898040.
- De Backer J., Vos W., Van Holsbeke C. et al. Effect of high-dose N-acetylcysteine on airway geometry, inflammation, and oxidative stress in COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2013; 8: 569–579. DOI: 10.2147/COPD.S49307.
- Zheng J., Wen F., Bai C. 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.
- 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.
- 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.
- Zhu L., Xu F., Kang X. et al. The antioxidant N-Acetylcysteine promotes immune response and inhibits epithelial-mesenchymal transition to alleviate pulmonary fibrosis in chronic obstructive pulmonary disease by suppressing the VWF/p38 MAPK axis. *Mol. Med.* 2021; 27 (1): 97. DOI: 10.1186/s10020-021-00342-y.
- Mokra D., Mokry J., Barosova R., Hanusrichterova J. Advances in the Use of N-acetylcysteine in chronic respiratory diseases. *Antioxidants (Basel).* 2023; 12 (9): 1713. DOI: 10.3390/antiox12091713.
- Papi A., Alfano F., Bigoni T. et al. N-acetylcysteine treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Chronic Bronchitis/Pre-COPD: distinct meta-analyses. *Arch. Bronconeumol.* 2024; 60 (5): 269–278. DOI: 10.1016/j.arbres.2024.03.010.
- Poole P., Sathananthan K., Fortescue R. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary

- disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 5 (5): CD001287. DOI: 10.1002/14651858.CD001287.
22. Zuin R., Palamidese A., Negrin R. et al. High-dose N-acetylcysteine in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Drug Investig.* 2005; 25 (6): 401–408. DOI: 10.2165/00044011-200525060-00005.
 23. Cazzola M., Calzetta L., Facciolo F. et al. Pharmacological investigation on the anti-oxidant and anti-inflammatory activity of N-acetylcysteine in an ex vivo model of COPD exacerbation. *Respir. Res.* 2017; 18 (1): 26. DOI: 10.1186/s12931-016-0500-y.
 24. Calzetta L., Luongo L., Cazzola M. et al. Contribution of sensory nerves to LPS-induced hyperresponsiveness of human isolated bronchi. *Life Sci.* 2015; 131: 44–50. DOI: 10.1016/j.lfs.2015.03.023.
 25. Calzetta L., Soggiu A., Roncada P. et al. Propofol protects against opioid-induced hyperresponsiveness of airway smooth muscle in a horse model of target-controlled infusion anaesthesia. *Eur. J. Pharmacol.* 2015; 765: 463–471. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.09.007.
 26. Cazzola M., Calzetta L., Page C.P. et al. Protein prenylation contributes to the effects of LPS on EFS-induced responses in human isolated bronchi. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011; 45 (4): 704–710. DOI: 10.1165/rcmb.2010-0306OC.
 27. De Laurentiis A., Candolfi M., Pisera D., Seilicovich A. Effects of lipopolysaccharide on neurokinin A content and release in the hypothalamic-pituitary axis. *Regul. Pept.* 2003; 111 (1-3): 91–95. DOI: 10.1016/S0167-0115(02)00258-6.
 28. Calzetta L., Rogliani P., Facciolo F. et al. N-Acetylcysteine protects human bronchi by modulating the release of neurokinin A in an ex vivo model of COPD exacerbation. *Biomed. Pharmacother.* 2018; 103: 1–8. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.04.011.
 29. Ansari S.F., Memon M., Brohi N., Tahir A. N-acetylcysteine in the management of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cureus.* 2019; 11 (11): e6073. DOI: 10.7759/cureus.6073.
 30. Papadopoulos 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): 22041. DOI: 10.1183/16000617.0141-2022.
 31. 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.
- Поступила: 22.08.24**
Принята к печати: 11.09.24
- ## References
1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2024. Available at: <http://www.goldcopd.org/>
 2. Roche N., Huchon G. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Rev. Prat.* 2004; 54 (13): 1408–1413.
 3. Russian Respiratory Society. [Clinical guidelines: Chronic obstructive pulmonary disease (draft)]. 2024. Available at: <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (in Russian).
 4. Sinopalnikov A.I., Zaitsev A.A. [A modern view on pharmacotherapy of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease]. *Lechashchiy vrach.* 2009; (10): 45–49. Available at: <https://www.lvrach.ru/2009/10/10866825?ysclid=m10phdljja332982069> (in Russian).
 5. Donaldson G., Seemungal T., Bhowmik A., Wedzicha J. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002; 57 (10): 847–852. DOI: 10.1136/thorax.57.10.847.
 6. Soler-Cataluña J., Martínez-García M., Román Sánchez P. et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005; 60 (11): 925–31. DOI: 10.1136/thx.2005.040527.
 7. Russian Respiratory Society. [Clinical recommendations: Chronic bronchitis (project)]. 2024. Available at: <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (in Russian).
 8. Zaitsev A.A., Okovity S.V., Miroshnichenko N.A. et al. [Cough: guidelines for doctors]. Moscow, 2021. Available at: https://www.researchgate.net/publication/354162540_Kasel_Metodiceskie_rekomendacii_dla_vracej_Cough_Guidelines_for_physicians (in Russian).
 9. Sinopalnikov A.I., Zaitsev A.A. [Compliance of patients with respiratory tract infections]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2008; 10 (11): 50–59. Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2008/1/cmac-2008-t10-n1-p015/cmac-2008-t10-n1-p015.pdf?ysclid=m10q499hj8977130372> (in Russian).
 10. Gerrits C., Herings R., Leufkens H., Lammers J. N-acetylcysteine reduces the risk of re-hospitalisation among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (5): 795–798. DOI: 10.1183/09031936.03.00063402.
 11. Tse H., Raiteri L., Wong K. et al. High-dose N-acetylcysteine in stable COPD: the 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HIACE study. *Chest.* 2013; 144 (1): 106–118. DOI: 10.1378/chest.12-2357.
 12. Tse H.N., Raiteri L., Wong K.Y. et al. Benefits of high-dose N-acetylcysteine to exacerbation-prone patients with COPD. *Chest.* 2014; 146 (3): 611–623. DOI: 10.1378/chest.13-2784.
 13. Santus P., Corsico A., Solidoro P. et al. Oxidative stress and respiratory system: pharmacological and clinical reappraisal of N-acetylcysteine. *COPD.* 2014; 11 (6): 705–717. DOI: 10.3109/15412555.2014.898040.
 14. De Backer J., Vos W., Van Holsbeke C. et al. Effect of high-dose N-acetylcysteine on airway geometry, inflammation, and oxidative stress in COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2013; 8: 569–579. DOI: 10.2147/COPD.S49307.
 15. Zheng J., Wen F., Bai C. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. Zhu L., Xu F., Kang X. et al. The antioxidant N-Acetylcysteine promotes immune response and inhibits epithelial-mesenchymal transition to alleviate pulmonary fibrosis in chronic obstructive pulmonary disease by suppressing the VWF/p38 MAPK axis. *Mol. Med.* 2021; 27 (1): 97. DOI: 10.1186/s10020-021-00342-y.
 19. Mokra D., Mokry J., Barosova R., Hanusrichterova J. Advances in the Use of N-acetylcysteine in chronic respiratory diseases. *Antioxidants (Basel).* 2023; 12 (9): 1713. DOI: 10.3390/antiox12091713.
 20. Papi A., Alfano F., Bigoni T. et al. N-acetylcysteine treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Chronic Bronchitis/Pre-COPD: distinct meta-analyses. *Arch. Bronconeumol.* 2024; 60 (5): 269–278. DOI: 10.1016/j.arbres.2024.03.010.
 21. Poole P., Sathananthan K., Fortescue R. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 5 (5): CD001287. DOI: 10.1002/14651858.CD001287.
 22. Zuin R., Palamidese A., Negrin R. et al. High-dose N-acetylcysteine in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Drug Investig.* 2005; 25 (6): 401–408. DOI: 10.2165/00044011-200525060-00005.
 23. Cazzola M., Calzetta L., Facciolo F. et al. Pharmacological investigation on the anti-oxidant and anti-inflammatory activity of N-acetylcysteine in an ex vivo model of COPD exacerbation. *Respir. Res.* 2017; 18 (1): 26. DOI: 10.1186/s12931-016-0500-y.
 24. Calzetta L., Luongo L., Cazzola M. et al. Contribution of sensory nerves to LPS-induced hyperresponsiveness of human isolated bronchi. *Life Sci.* 2015; 131: 44–50. DOI: 10.1016/j.lfs.2015.03.023.
 25. Calzetta L., Soggiu A., Roncada P. et al. Propofol protects against opioid-induced hyperresponsiveness of airway smooth muscle in a horse model of target-controlled infusion anaesthesia. *Eur. J. Pharmacol.* 2015; 765: 463–471. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.09.007.
 26. Cazzola M., Calzetta L., Page C.P. et al. Protein prenylation contributes to the effects of LPS on EFS-induced responses in human isolated bronchi. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011; 45 (4): 704–710. DOI: 10.1165/rcmb.2010-0306OC.
 27. De Laurentiis A., Candolfi M., Pisera D., Seilicovich A. Effects of lipopolysaccharide on neurokinin A content and release in the hy-

- pothalamic-pituitary axis. *Regul. Pept.* 2003; 111 (1-3): 91–95. DOI: 10.1016/S0167-0115(02)00258-6.
28. Calzetta L., Rogliani P., Facciolo F. et al. N-Acetylcysteine protects human bronchi by modulating the release of neurokinin A in an ex vivo model of COPD exacerbation. *Biomed. Pharmacother.* 2018; 103: 1–8. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.04.011.
 29. Ansari S.F., Memon M., Brohi N., Tahir A. N-acetylcysteine in the management of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cureus.* 2019; 11 (11): e6073. DOI: 10.7759/cureus.6073.
 30. 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): 22041. DOI: 10.1183/16000617.0141-2022.
 31. Leshchenko I.V., Esaulova N.A. [Significance of N-acetylcysteine in clinical practice]. *Pul'monologiya.* 2023; 33 (5): 679–688. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-679-688 (in Russian).

Received: August 22, 2024

Accepted for publication: September 11, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Лешенко Игорь Викторович — д. м. н., профессор; профессор кафедры инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный научный сотрудник Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии — 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.: (912) 288-28-23; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (SPIN-code: 1851-8986; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

Igor V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor; Professor, Department of Infectious Diseases, Phthisiology and Pulmonology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Chief Researcher, Ural Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology — a Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; Scientific Director, Limited Liability Company “Novaya bol'nitsa” Clinical Association, Chief Freelance Pulmo-

nologist, Healthcare Ministry of the Sverdlovsk Region, Honored Doctor of the Russian Federation; tel.: (912) 288-28-23; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (SPIN-code: 1851-8986; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

Зайцев Андрей Алексеевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии (с курсом аллергологии) Медицинского института непрерывного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»; профессор кафедры госпитальной терапии № 2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 263-55-55; e-mail: a-zaicev@yandex.ru (SPIN-code: 6549-5154; Author ID: 217005; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>)

Andrey A. Zaicev, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Pulmonology (with a course of allergology), Medical Institute of Continuing Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Russian Biotechnological University; Professor, Department of Hospital Therapy No.2, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Russian University of Medicine” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 263-55-55; e-mail: a-zaicev@yandex.ru (SPIN: 6549-5154; Author ID: 217005; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>)

Участие авторов

Лешенко И.В. — написание текста рукописи, обсуждение и редактирование текста рукописи, окончательное утверждение для публикации рукописи (55 %)

Зайцев А.А. — написание текста рукописи, обсуждение и редактирование текста рукописи (45 %)

Оба автора внесли равный 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. — writing the text of the manuscript, discussion and editing of the text of the manuscript, final approval of the manuscript for publication (55%)

Zaytsev A.A. — writing the text of the manuscript, discussion and editing of the text of the manuscript (45%)

Both authors made equal contributions to the research, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.