

Эрдостеин в лечении острых и хронических заболеваний дыхательной системы: резолюция научного форума экспертов «В центре внимания»

И.Н.Трофименко¹ ✉, С.Н.Авдеев^{2,3}, З.Р.Айсанов⁴, А.А.Зайцев^{5,6}

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 664049, Россия, Иркутск, мкр Юбилейный, 100

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

⁵ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации: 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., 3

⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»: 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, 11

Резюме

Гиперпродукция бронхиального секрета является патофизиологическим проявлением острых и хронических заболеваний дыхательных путей. Назначение муколитических препаратов, направленных в первую очередь на нормализацию реологических свойств слизи и улучшение мукоцилиарного клиренса, может рассматриваться в качестве патогенетически обоснованной терапии. **Целью** публикации резолюции научного форума экспертов явилось обсуждение фармакологических особенностей, эффективности и безопасности эрдостеина. **Результаты.** В рамках научного форума, помимо рассмотрения результатов клинических исследований, проведено голосование по принципу Дельфийского консенсуса по применению мукоактивных препаратов. По результатам голосования экспертами научного форума при сравнении эффективности и безопасности мукоактивных препаратов (эрдостеин, ацетилцистеин, карбоцистеин, амброксол) у пациентов с заболеваниями органов дыхания показано, что наибольшая степень согласия достигнута по препарату Эльмуцин® (эрдостеин) как в отношении муколитической активности, так и других фармакологических возможностей, а также при обсуждении спектра безопасности сравниваемых препаратов в дозировках, зарегистрированных в инструкциях по применению. Отмечен наибольший уровень согласия по преимуществам эффективности эрдостеина у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в отношении снижения частоты и продолжительности обострений заболевания, уменьшения риска госпитализации пациентов с ХОБЛ при длительном применении в составе комбинированной терапии, а также продемонстрирован наиболее благоприятный профиль безопасности по сравнению с другими мукоактивными препаратами. **Заключение.** Эльмуцин® (эрдостеин) относится к муколитическим препаратам с плейотропными эффектами, такими как комплексное мукоактивное действие, мощная антиоксидантная, противовоспалительная и антибактериальная активность с антиадгезивным эффектом для патогенов, что определяет его клиническую эффективность при лечении острых и хронических заболеваний дыхательных путей.

Ключевые слова: острый бронхит, хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, эрдостеин, Эльмуцин®.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Статья подготовлена при поддержке Общества с ограниченной ответственностью «Биннофарм Групп»

Благодарности. Авторы выражают благодарность за оказанную помощь и участие в проекте В.Н.Антонову, А.В.Будневскому, А.А.Визелю, И.Ю.Визель, В.В.Гайнитдиновой, Л.С.Гофман, И.В.Демко, А.В.Жесткову, Р.Х.Зулкарнееву, Г.Л.Игнатовой, Н.А.Кароли, М.Ф.Киняйкину, Т.А.Корниловой, И.Ф.Криночкиной, Л.М.Куделе, И.В.Лещенко, О.В.Масалкиной, О.Ю.Поздняковой, Н.Д.Пономаревой, О.И.Стародубцевой, В.Д.Федотову, В.В.Цома, С.Ю.Чикиной.

© Трофименко И.Н. и соавт., 2024

Для цитирования: Трофименко И.Н., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Зайцев А.А. Эрдостеин в лечении острых и хронических заболеваний дыхательной системы: резолюция научного форума экспертов «В центре внимания». *Пульмонология*. 2024; 34 (5): 734–745. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-734-745

Erdosteine in the treatment of acute and chronic diseases of the respiratory system: resolution of the scientific forum of experts “In the Spotlight”

Irina N. Trofimenko¹ ✉, Sergey N. Avdeev^{2,3}, Zaurbek R. Aisanov⁴, Andrey A. Zaicev^{5,6}

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education”, Healthcare Ministry of the Russian Federation: mkr Yubileyny 100, Irkutsk, 664079, Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

³ Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovy bul’var 28, Moscow, 115682, Russia

⁴ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

⁵ Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation: Gospital’naya pl. 3, Moscow, 105229, Russia

⁶ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Russian Biotechnological University: Volokolamskoye shosse 11, Moscow, 125080, Russia

Abstract

Airway mucus hypersecretion is a pathophysiologic manifestation of acute and chronic airway inflammatory disease. Mucolytics can reduce mucus viscosity and promote mucus discharge and therefore can be considered pathogenetically based therapy. **The purpose** of this publication with the resolution of the scientific forum of experts was to discuss pharmacological features, efficacy, and safety of erdosteine. **Results.** Experts of the scientific forum not only reviewed the results of clinical trials, but also voted on the use of mucoactive drugs according to the principle of Delphi consensus. Comparison of the efficacy and safety of mucoactive drugs (erdosteine, acetylcysteine, carbocysteine, ambroxol) in patients with respiratory diseases by the experts during voting showed that the highest level of agreement among the experts was achieved for the drug Elmucin® (erdosteine) in terms of its mucolytic activity and other pharmacological features, as well as when discussing the safety of the compared drugs in the officially recommended doses. The highest level of agreement was also noted on the erdosteine efficacy in COPD patients in reducing the frequency and duration of disease exacerbations, as well as reducing the risk of hospitalization of COPD patients when used long-term as part of combination therapy. The demonstrated safety profile was the most beneficial among the reviewed mucoactive drugs. **Conclusion.** Elmucin® is a mucolytic with pleiotropic effects such as complex mucoactive action, potent antioxidant, anti-inflammatory and antibacterial activity with anti-adhesive effect for pathogens that determine its clinical efficacy in the treatment of acute and chronic airway diseases.

Key words: acute bronchitis, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, erdosteine, Elmucin®.

Conflict of interest. The authors have not declared any conflict of interest.

Funding. The article was prepared with the support of Binnopharm Group LLC.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to V.N.Antonov, A.V.Budnevsky, A.A.Vizel, I.Yu.Vizel, V.V.Gainitdinova, L.S. Gofman, I.V.Demko, A.V.Zhestkov, R.Kh.Zulkarneev, G.L.Ignatova, N.A.Karoli, M.F.Kinyaykin, T.A.Kornilova, I.F.Krinochkina, L.M.Kudelya, I.V.Leshchenko, O.V.Masalkina, O.Yu.Pozdnyakova, N.D.Ponomareva, O.I.Starodubtseva, V.D.Fedotov, V.V.Tsoma, S.Yu.Chikina for their assistance and participation in the project.

© Trofimenko I.N. et al., 2024

For citation: Trofimenko I.N., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Zaicev A.A. Erdosteine in the treatment of acute and chronic diseases of the respiratory system: resolution of the scientific forum of experts “In the Spotlight”. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (5): 734–745 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-734-745

1 июня 2024 г. в Москве состоялся научный форум экспертов Российской Федерации, в рамках которого обсуждались самые актуальные вопросы терапии пациентов с продуктивным кашлем и место современной молекулы эрдостейна в лечении острых и хронических заболеваний дыхательной системы. В работе форума под председательством академика Российской академии наук С.Н.Авдеева, профессоров З.Р.Айсанова и А.А.Зайцева приняли участие ведущие пульмонологи Российской Федерации: В.Н.Антонов, А.В.Будневский, А.А.Визель, И.Ю.Визель, В.В.Гайнитдинова, Л.С.Гофман, И.В.Демко, А.В.Жестков, Р.Х.Зулкарнеев, Г.Л.Игнатова, Н.А.Кароли, М.Ф.Киняйкин, Т.А.Корнилова, И.Ф.Криночкина, Л.М.Куделя, И.В.Лещенко, О.В.Масалкина, О.Ю.Позднякова, Н.Д.Пономарева, О.И.Стародубцева, В.Д.Федотов, В.В.Цома, С.Ю.Чикина.

Гиперпродукция бронхиального секрета является патофизиологическим проявлением острых и хронических заболеваний дыхательных путей (ДП) [1]. В физиологических условиях продуцируемая брон-

хиальная слизь поддерживает гидратацию и выполняет функцию первого защитного барьера эпителия ДП от инфекционных патогенов и агрессивных аэрополлютантов [2, 3]. Гидратация слизи оказывает

существенное влияние на ее вязкие и эластические характеристики, обеспечивая оптимальный баланс реологических свойств, что определяет эффективность мукоцилиарного клиренса [4]. Бронхиальная слизь — это нормальный секреторный продукт слизистой оболочки ДП, представляющий собой высокоолигомеризованный полимер муцинов, состоящий из гетерогенной смеси гликопротеинов, негликопротеиноподобных белков, липидов, минералов, воды и других соединений [5].

Муцины являются основными структурными компонентами слизи ДП; они подразделяются на секретруемые полимерные муцины MUC5AC и MUC5B и клеточно-ассоциированные муцины, закрепленные на поверхности клеток — MUC1, MUC4, MUC16 и MUC20 [6, 7]. Муцины, связанные с клетками, образуют основу золя, окружающего реснички (перилиарный слой), который необходим для нормального биения ресничек при перемещении слизи из ДП [8]. Полимерные муцины поддерживают структуру и организацию геля слизи ДП, определяя его вязкоэластические свойства [4, 7, 9].

Муцины ДП вырабатываются бокаловидными клетками поверхностного эпителия и подслизистыми железами. Качественные и количественные характеристики продуцируемого муцина определяют вязкоэластические свойства слизи, которые играют основную роль в работе мукоцилиарного эскалатора [3]. MUC5AC и MUC5B являются основными компонентами слизистого геля и вносят существенный вклад в барьерную функцию ДП и реологию слизи [8]. В физиологических условиях при помощи муцинов осуществляется антимикробная, антипротеазная и антиоксидантная активность, муцины также принимают участие в регуляции иммунного ответа, межклеточной адгезии и пролиферации клеток, предотвращают потерю воды [10–12]. Трансформация физиологической слизи в патологическую происходит посредством многочисленных механизмов, с помощью которых изменяются ее гидратация и биохимический состав. В частности, воздействие на эпителиальные клетки ДП повреждающих факторов, таких как курение, аэрополлютанты, инфекция, инициирует продукцию просекреторных медиаторов, активных форм кислорода (АФК) и протеаз, способствующих гипертрофии и гиперплазии секреторных клеток ДП с последующим избыточным синтезом муцина [13, 14]. При гиперсекреции и изменениях в макромолекулах муцина образуется дисфункциональный слизистый гель, который поддерживает избыточную продукцию слизи [11]. Другими словами, воспаление и окислительный стресс являются основными инициирующими патогенетическими факторами бронхиальной гиперсекреции при острых и хронических воспалительных заболеваниях ДП [5].

Необходимо отметить, что в физиологических условиях бронхиальный секрет состоит из воды (97 %) и твердых частиц (3 %) [3, 8]. Гиперсекреция муцина или нарушение регуляции объема поверхностной жидкости способствует увеличению концентрации твердых частиц до 15 %, что приводит к образованию

вязкой и эластичной слизи, эвакуация которой значительно затрудняется [3, 15]. Таким образом, нарушения между качественными и количественными характеристиками секрета с неконтролируемой выработкой муцинов являются патогенетической основой мукообструктивных заболеваний, сопровождающихся нарушением легочной функции [7, 8].

Мукообструктивные заболевания имеют общие черты, включая гиперплазию клеток, продуцирующих муцин, гиперсекрецию муцина и измененную макромолекулярную форму муцина, которые способствуют образованию дисфункционального слизистого геля [4]. Гиперпродукция бронхиального секрета подавляет механизмы мукоцилиарного клиренса и сопровождается избыточным накоплением слизи и образованием слизистых пробок, что может проявляться нарастанием бронхиальной обструкции, вентилиционно-перфузионным дисбалансом и нарушением газообмена [2].

Увеличение объема секретруемой слизи на фоне воспалительного патогенетического каскада сопровождается метаплазией, гибелью эпителиальных клеток и цилиарной дисфункцией, что приводит к накоплению продуктов воспаления, способствуя увеличению гнойности бронхиального секрета [8]. Мукоцилиарная дисфункция при хронических заболеваниях ДП, формируя концепцию «порочного круга», усугубляет воспаление и ослабляет защиту местного иммунитета, что может способствовать увеличению адгезии бактерий, бактериальной колонизации и сопровождаться рецидивирующими инфекционными обострениями [5]. Таким образом, накопление слизи является результатом сочетания избыточной продукции и нарушения ее выведения, что может оказать влияние на клиническую картину и исходы острых и хронических заболеваний ДП [1, 11]. Необходимо отметить, что эффективная работа мукоцилиарного клиренса ДП является важным компонентом поддержания гомеостатических условий между выработкой слизи и ее эвакуацией, являясь основной точкой приложения мукоактивной терапии.

Мукоактивные препараты в зависимости от их потенциального механизма действия можно классифицировать на отхаркивающие средства, мукорегуляторы, муколитические и мукокинетические препараты [16]. В физиологических условиях слизь представляет собой гель с низкой вязкостью и эластичностью, который легко транспортируется за счет цилиарного действия, в то время как дисфункциональный слизистый гель имеет более высокую вязкость и эластичность и его клиренс значительно затруднен [3]. В связи с этим назначение муколитической терапии, направленной в первую очередь на нормализацию реологических свойств слизи, может рассматриваться в качестве патогенетически обоснованной терапии первой линии, препятствующей реализации концепции «порочного круга» мукоцилиарной дисфункции [1, 2].

Целью публикации резолюции научного форума экспертов явилось обсуждение фармакологических особенностей, эффективности и безопасности эрдостеина у пациентов с острыми и хроническими заболеваниями дыхательной системы.

Фармакологические особенности и плейотропные свойства эрдостеина

Классические тиоловые муколитические препараты определяются как средства, понижающие вязкость и эластичность патологического бронхиального секрета за счет разрушения дисульфидных связей, присутствующих в полимере муцина и других компонентах геля, образующих слизь. В этой химической реакции дисульфидные связи восстанавливаются до сульфгидрильных, которые не участвуют в поддержании трехмерной сети, образующей слизь [17]. Тиолы — это серные аналоги спиртов, характеризующиеся наличием сульфгидрильных SH-групп в их активном центре. С их помощью стабилизируются третичная и четвертичная структуры белков, образуя внутри- и межцепочечные дисульфидные связи (S—S), также тиолы играют многочисленные роли в метаболизме и гомеостазе [18]. Эрдостеин принадлежит к семейству препаратов на основе тиолов, которые, как известно, также обладают потенциально важными антиоксидантными и противовоспалительными свойствами и проявляют антибактериальную активность [16].

Ярким представителем эрдостеина в России является отечественный препарат Эльмуцин®, плейотропные действия которого были рассмотрены на научном форуме экспертов «В центре внимания», который прошел 1 июня 2024 г. в Москве. Рассматриваемый препарат, будучи пролекарством, содержит 2 заблокированных атома серы, один из которых является тиозфиром в алифатической боковой цепи, а другой заключен в гетероциклическое кольцо (тиолактон). Именно отсутствие у эрдостеина свободных SH-групп позволяет избежать повреждающего действия на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта [19]. В процессе печеночного метаболизма тиолактоновое кольцо раскрывается, достигая в кровотоке полного превращения в N-тиодигликолилгомоцистеин (Met I) — активный метаболит эрдостеина со свободной тиоловой группой, которая способна разрушать дисульфидные связи муцинов и тем самым улучшать мукоцилиарный клиренс ДП [1].

Эффективное муколитическое действие эрдостеина подтверждено экспериментальными исследованиями, по результатам которых изучалось его влияние на мукоцилиарный транспорт и раствор муцина *in vitro* [20, 21]. При этом установлено снижение эффективности мукоцилиарного клиренса при воспалительных заболеваниях ДП [22]. Согласно экспериментальным данным, продемонстрировано стимулирующее влияние эрдостеина на мукоцилиарный клиренс как в физиологическом состоянии слизистой ДП, так и при ее воспалительных изменениях [21].

При назначении препаратов на основе тиолов наблюдаются ингибирование бактериальной адгезии к поверхности эпителиальных клеток ДП, подавление образования биопленки и ее разрушение, а также повышение эффективности антибактериальной терапии [18]. Показано, что эрдостеин и его активный метаболит (Met I) оказывают антибактериальное действие, влияют на целостность молекул ворсинок (фимбрий)

на поверхности клеток многих бактерий. Взаимодействие между SH-группами Met I и внутрицепочечными дисульфидными связями фимбрий сопровождается морфологическими изменениями, которые препятствуют связыванию бактериальных фимбрий с клеточным рецептором [23]. При этом по данным анализа антиадгезивной бактериальной способности тиолов продемонстрировано преимущество метаболита эрдостеина в сравнении с ацетилцистеином по снижению адгезии *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* к эпителиальным клеткам ДП человека [24]. Этот эффект эрдостеина позволяет потенцировать антибактериальное действие ряда антимикробных препаратов (АМП). Так, при добавлении активного метаболита эрдостеина к кларитромицину значительно замедляется адгезия *S. aureus* к клеткам слизистой оболочки ДП человека по сравнению с монотерапией кларитромицином [25]. Аналогичный эффект эрдостеина на адгезию *S. aureus* и *E. coli* показан при совместном применении с ципрофлоксацином по сравнению с монотерапией ципрофлоксацином [26].

Муколитическая активность эрдостеина обеспечивает лучшее проникновение АМП в очаг инфекции, потенцируя антибактериальные эффекты [23]. Важно отметить, что в отличие от ацетилцистеина, для назначения которого требуется определенный временной интервал при совместном применении с АМП согласно официальной медицинской инструкции, тогда как эрдостеин можно применять одномоментно с АМП [27]. Литературные данные свидетельствуют о том, что при назначении ацетилцистеина снижается антибактериальная активность аминогликозидов, фторхинолонов, эритромицина, а также отмечается химическая нестабильность карбапенемов (в частности, имипенема и в меньшей степени — меропенема и эртапенема) [1].

Положительное взаимодействие эрдостеина и АМП оценивалось по данным нескольких исследований. Так, у пациентов с обострением хронического бронхита (ХБ) при сочетанной терапии эрдостеином и амоксициллином отмечено повышение концентрации амоксициллина в мокроте после однократного и многократного приема эрдостеина независимо от временных интервалов. При этом повышения концентрации препарата в сыворотке крови не отмечалось [28].

Таким образом, при комбинированном применении с эрдостеином достигаются более высокие концентрации АМП в бронхиальном секрете и улучшается терапевтическая эффективность [1]. Аналогичные данные, подтверждающие положительное влияние эрдостеина по сравнению с плацебо при обострении ХБ, продемонстрированы при его сочетании с ципрофлоксацином [29].

Важнейшими дополнениями муколитической активности эрдостеина являются антиоксидантные и противовоспалительные свойства этой молекулы [1]. Антиоксидантный потенциал всех тиолов реализуется напрямую через свободные SH-группы, являющиеся источником восстановительных эквивалентов и опосредованно — через активацию

синтеза глутатиона (GSH) и его внутриклеточного накопления [23]. В частности, SH-группа Met I способна снижать количество АФК при взаимодействии с ними, этим объясняется антиоксидантный эффект этого препарата [30]. Продемонстрировано, что при приеме эрдостеина предотвращается или уменьшается повреждение легочной ткани, вызванное оксидативным стрессом [31–33]. Необходимо отметить, что антиоксидантная активность эрдостеина превосходит потенциал других мукоактивных препаратов, включая ацетилцистин, карбоцистеин и амброксол [23, 34, 35].

Эрдостеин также оказывает противовоспалительное действие. Продемонстрировано ингибирующее влияние эрдостеина на активацию ядерного фактора- κ B (NF- κ B), играющего ключевую роль в воспалении через индукцию транскрипции провоспалительных генов, фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкина (IL)-1 β и продукцию свободных радикалов [36, 37].

Антиоксидантные и противовоспалительные свойства эрдостеина представлены при лечении больных нетяжелой хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Так, при использовании эрдостеина в дозе 600 мг в сутки в течение 10 дней у пациентов со стабильной ХОБЛ легкой и средней степени тяжести отмечено существенное снижение уровня АФК в крови и концентрации IL-8 в бронхиальном секрете уже через 4 дня лечения, а также значительное снижение уровня 8-изопростана (продукта перекисного окисления липидов) в крови через 10 дней по сравнению с плацебо [38]. Показано также, что у пациентов с ХОБЛ на фоне 10-дневной терапии эрдостеином отмечалось значительное снижение не только уровня АФК, но и лейкотриенов (B4 и E4) по сравнению с плацебо ($p < 0,001$) [39].

По результатам экспериментальных исследований отмечена потенциальная роль эрдостеина в предотвращении формирования легочного фиброза, индуцированного блеомицином, что может быть обусловлено подавлением накопления нейтрофилов, ингибированием перекисного окисления липидов и уменьшением образования АФК [40, 41].

Таким образом, клинический потенциал этой молекулы в лечении острых и хронических респираторных заболеваний определяется многофакторной патогенетически направленной муколитической, антиоксидантной и противовоспалительной активностью эрдостеина, а также потенцирующим антимикробным эффектом.

Эрдостеин в терапии пациентов с продуктивным кашлем при острых и хронических заболеваниях дыхательных путей

Гиперсекреция слизи с повышенной вязкостью является одной из терапевтических мишеней при острых и хронических заболеваниях ДП [1]. Вирусные инфекции являются основными причинами острых респираторных заболеваний во всех возрастных группах [42]. Респираторные вирусы характеризуются высокой тропностью к эпителию ДП и часто сопровождаются

нарушением секреции муцина, что приводит к обструкции ДП и выраженным клиническим проявлениям бронхитического синдрома [11].

По данным исследований *in vivo* и *in vitro* показано, что респираторные вирусы вызывают нарушение секреции муцина, которая сопровождается изменением реологических свойств слизи ДП [43–45]. Инициация аномальной секреции слизи на фоне вирусных инфекций опосредована различными медиаторами, влияющими на транскрипционную регуляцию экспрессии гена муцина в секреторных клетках. Множественные компоненты (интерфероны, TNF- α , IL) индуцируют нисходящую сигнализацию, которая приводит к экспрессии муцинов с последующей гиперсекрецией слизи и клиническими проявлениями острого бронхита (ОБ) [11].

ОБ является одной из самых распространенных амбулаторных патологий и сопровождается остро / подостро возникшим воспалением нижних отделов ДП преимущественно вирусной этиологии. Среди наиболее частых симптомов ОБ встречается кашель (92 %) и продукция мокроты (62 %) [46]. По результатам анализа эффективности терапии эрдостеином российскими исследователями в условиях реальной клинической практики показано, что у больных ОБ на фоне терапии эрдостеином по сравнению с другими мукоактивными препаратами быстрее разрешаются симптомы заболевания. Так, в группе пациентов, принимавших эрдостеин ($n = 50$), продолжительность мукоактивной терапии была в среднем на 3 дня короче и составила $5,32 \pm 0,82$ дня vs $8,5 \pm 1,4$ дня ($p < 0,05$) у пациентов 2-й группы ($n = 50$). Число больных ОБ, у которых значительно уменьшилась выраженность продуктивного кашля (1 балл по шкале тяжести кашля) на 6-е сутки от начала лечения в 1-й группе (эрдостеин) составило 32 (64 %), во 2-й группе – 27 (54 %). Удовлетворенность лечением также была выше в группе принимавших эрдостеин: по показателям «очень удовлетворен» и «крайне удовлетворен» лидировали пациенты группы эрдостеина (42 пациента vs 28 пациентов 2-й группы) [47]. Следует отметить, что преимущество удовлетворенности терапией эрдостеином обусловлено как выраженным терапевтическим эффектом, так и более благоприятным профилем безопасности среди всех тиол-содержащих муколитических препаратов [18, 19].

Оценка клинической эффективности эрдостеина в дозе 300 мг 2 раза в сутки в течение 21 дня у пациентов с ХБ стабильного течения ($n = 170$) свидетельствует о статистически значимом уменьшении частоты и тяжести кашля, затрудненного дыхания и одышки по сравнению с плацебо [48].

Во время обострений хронических заболеваний ДП при гиперсекреции слизи усугубляется воспаление, нарушается проходимость ДП, что способствует бактериальной адгезии, формируя «порочный круг» [23]. При воздействии муколитических препаратов разрывается «порочный круг» путем регуляции вязкоэластических свойств мокроты и облегчения ее экспекторации, что способствует скорейшему купированию эпизодов обострения [49]. При сравнении

выраженности муколитического эффекта ацетицистеина и эрдостеина у 50 больных с обострением ХОБЛ продемонстрировано преимущество эрдостеина, на фоне применения которого отмечалось значительное снижение вязкости мокроты и улучшение ее экспекторации уже со 2-го дня терапии по сравнению с ацетицистеином ($p < 0,01$), что сопровождалось клинически более выраженным снижением частоты кашля на 2-й день терапии [19]. Преимущество муколитической активности эрдостеина у больных с обострением ХОБЛ также продемонстрировано при сравнении с амброксолом [50].

У пациентов с инфекционным обострением ХБ ($n = 226$) показано клиническое преимущество комбинации амоксициллина с эрдостеином по сравнению с монотерапией амоксициллином. Так, при добавлении к антибактериальной терапии эрдостеина 300 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней отмечено более выраженное уменьшение одышки, кашля, вязкости мокроты в сравнении с динамикой симптомов в группе пациентов, принимавших амоксициллин [51]. Аналогичные данные, подтверждающие повышение концентрации амоксициллина в мокроте при одновременном применении с эрдостеином и соответствующим клиническим преимуществом по сравнению с монотерапией амоксициллином, представлены и другими исследователями [50].

Гиперпродукция бронхиального секрета у больных ХОБЛ характеризуется значительным клиническим бременем и увеличением риска неблагоприятных исходов заболевания [49, 52]. Показано, что избыточная продукция мокроты у больных ХОБЛ в стабильном состоянии ассоциируется со снижением функции легких, ухудшением качества жизни, увеличением риска госпитализации и смерти [53, 54].

Необходимо отметить, что частота обострений ХОБЛ увеличивается по мере повышения тяжести заболевания и характеризуется усилением риска неблагоприятных клинических исходов и растущим социально-экономическим бременем заболевания [55]. При этом более длительный период обострения ассоциируется с увеличением вероятности госпитализации, риска рецидива обострений и прогрессированием функциональных нарушений [52]. В связи с этим профилактика обострений, а в случае его развития — быстрое его купирование являются приоритетными целями терапии ХОБЛ [56].

По результатам 10 опубликованных исследований, 6 из которых касались терапии ХБ, показано, что при назначении эрдостеина улучшалась клиническая характеристика пациентов с ХБ и ХОБЛ, а также уменьшался риск обострений этих заболеваний. Кроме того, данные метаанализа свидетельствуют о том, что при приеме эрдостеина увеличивается период до первого обострения ХОБЛ, сокращается продолжительность обострений и снижается риск госпитализации при обострении ХОБЛ [18].

По данным рандомизированного клинического исследования RESTORE, где конечными точками являлись частота обострений, длительность обострений и время до первого обострения ХОБЛ в течение

12 мес., у пациентов с ХОБЛ средней и тяжелой степени ($n = 445$) продемонстрировано положительное влияние эрдостеина, добавленного к обычной терапии, по сравнению с плацебо. В частности, при приеме эрдостеина отмечено снижение частоты обострений ХОБЛ на 19,4 % (0,91 обострения на 1 пациента в год vs 1,13 обострения на 1 пациента в год для эрдостеина и плацебо соответственно; $p = 0,01$). Применение эрдостеина сопровождалось 24,6%-ным сокращением продолжительности всех обострений — $9,5 \pm 7,2$ дня vs $12,6 \pm 9,7$ дня в группе эрдостеина и плацебо соответственно ($p = 0,023$). Кроме сокращения продолжительности периода обострений отмечено уменьшение клинического бремени обострения. Так, число больных, нуждающихся в увеличении использования бронходилататоров по потребности, составило 10,2 % в группе эрдостеина и 33,7 % — в группе плацебо ($p < 0,001$). Кроме того, терапия эрдостеином у больных ХОБЛ ассоциировалась с более длительным временем до первого обострения (в среднем 182 дня по сравнению с группой плацебо — 169 дней; $p < 0,001$). Важно отметить, что эффект эрдостеина в отношении частоты и продолжительности обострений, а также времени наступления следующего обострения отмечался и в группе пациентов, получающих ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), и не зависел от уровня эозинофилов в крови. В частности, среди пациентов, получающих ИГКС и эрдостеин, частота обострений ХОБЛ была ниже на 19,5 % ($p = 0,02$) [57]. Полученные данные позволяют рассматривать назначение эрдостеина для профилактики и снижения продолжительности обострений ХОБЛ независимо от применения ИГКС.

В литературе представлены многочисленные данные, свидетельствующие об увеличении риска обострений ХОБЛ в холодное время года [58, 59]. Так, по данным анализа сезонных колебаний обострений и смертей у пациентов с ХОБЛ в исследовании TIOSPIR показаны увеличение в 1,65 раза средней частоты обострений в зимнее время по сравнению с летним периодом в северном полушарии, а также сезонная вариабельность случаев смерти от респираторных причин — 33,0 % летальных исходов зимой и 18,2 % — летом [59]. Эти данные свидетельствуют о том, что сезонная интенсификация профилактического лечения может влиять на заболеваемость и смертность от ХОБЛ, что крайне важно для большинства климатических зон Российской Федерации.

По результатам исследования EQUALIFE проанализирована эффективность 8-месячного применения эрдостеина в дозе 300 мг 2 раза в сутки у 124 пациентов со среднетяжелой ХОБЛ в зимний сезон. По сравнению с плацебо терапия эрдостеином способствовала снижению количества обострений ХОБЛ на 30 %, а число дней госпитализации — на 58 % ($p < 0,05$), сопровождаемая улучшением качества жизни, связанного со здоровьем ($p < 0,01$) и снижением связанных с ХОБЛ экономических затрат на 1 пациента [60].

При сравнении муколитической терапии у пациентов с ХОБЛ ($n = 2\,753$; 11,15 % лечились эрдостеином, 18,27 % — карбоцистеином, 20,41 % —

ацетилцистеином, 50,16 % — плацебо) по данным метаанализа 7 рандомизированных клинических исследований продемонстрировано преимущество эрдостеина среди других муколитических препаратов. Так, эрдостеин был более эффективен, чем карбоцистеин и ацетилцистеин, при снижении числа обострений, их продолжительности и связанных с ними госпитализаций. Статистически значимый превентивный эффект в отношении обострений ХОБЛ показан только для эрдостеина — снижение риска возникновения по крайней мере 1 обострения ХОБЛ ($p < 0,01$) и риска госпитализации по поводу обострения ХОБЛ ($p < 0,05$).

По результатам статистического анализа числа пациентов, нуждающихся в лечении (*Number needed to treat* — NNT), показано, что для предотвращения 1 эпизода обострения ХОБЛ 10,11 пациентов должны быть пролечены эрдостеином в течение 1 года по сравнению с плацебо. Значения NNT для карбоцистеина и ацетилцистеина существенно не отличались от плацебо и составили 30,92 и 15,69 пациентов соответственно. Следует отметить, что ацетилцистеин

применялся в дозах, в 2 раза превышающих зарегистрированную в России терапевтическую дозу [27].

По данным объединенного анализа профиля безопасности терапии эрдостеином показано, что нежелательные явления по степени тяжести были легкими и, как правило, хорошо переносились. Среди наиболее частых нежелательных явлений были инфекции ДП (при лечении ацетилцистеином — 10,85 %, карбоцистеином — 0,56 %, эрдостеином — 0 %) [61].

Среди участников научного форума проведено голосование, по итогам которого определен уровень согласия с основными положениями по мукоактивным препаратам (см. таблицу).

По данным анализа результатов голосования экспертов научного форума и сравнения эффективности и безопасности мукоактивных препаратов (эрдостеина, ацетилцистеина, карбоцистеина, амброксола) у пациентов с заболеваниями органов дыхания показано, что наибольшая степень согласия среди экспертов достигнута для эрдостеина в отношении как муколитической активности, так и других фармакологических возможностей, а также при обсуждении спектра безопасности

Таблица
Результаты голосования членов научного форума по применению мукоактивных препаратов по принципу Дельфийского консенсуса

Table
Results of voting of the scientific forum members on the use of mucoactive drugs according to the principle of the Delphic consensus

№	Основные положения	Уровень согласия экспертов научного форума, %			
		эрдостеин	ацетилцистеин	карбоцистеин	амброксол
1	По данным исследований* продемонстрировано, что муколитические препараты (в дозировках, зарегистрированных в инструкциях по применению) имеют комбинированный механизм влияния на мокроту (муколитический, мукорегуляторный, мукокинетический)	79	50	55	45
2	По данным исследований* продемонстрировано, что муколитические препараты (в дозировках, зарегистрированных в инструкциях по применению) обладают и другими фармакологическими свойствами (противовоспалительной активностью)	77	53	56	43
3	По данным исследований* продемонстрировано, что муколитические препараты (в дозировках, зарегистрированных в инструкциях по применению) обладают и другими фармакологическими свойствами (антиоксидантной активностью)	80	58	58	42
4	По данным исследований* продемонстрировано, что муколитические препараты (в дозировках, зарегистрированных в инструкциях по применению) обладают и другими фармакологическими свойствами (повышение эффективности антибактериальных препаратов)	81	54	55	49
5	По данным исследований* продемонстрировано, что муколитические препараты (в дозировках, зарегистрированных в инструкциях по применению) в составе комбинированной терапии эффективны для снижения частоты обострений у пациентов с ХОБЛ	76	58	57	45
6	По данным исследований* продемонстрировано, что муколитические препараты (в дозировках, зарегистрированных в инструкциях по применению) в составе комбинированной терапии эффективны в отношении снижения продолжительности обострений у пациентов с ХОБЛ	79	55	60	45
7	По данным метаанализов клинических исследований муколитических препаратов подтверждена их эффективность в снижении риска госпитализации у пациентов с ХОБЛ при длительном применении в составе комбинированной терапии	76	56	54	44
8	Муколитические препараты могут иметь благоприятный уровень безопасности при длительном применении у пациентов с ХОБЛ	83	50	55	49

Примечание: ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; * — по всем опубликованным исследованиям.

Note: *, for all published studies.

сравнимых препаратов в дозировках, зарегистрированных в инструкциях по применению. Согласно официальной медицинской инструкции к препарату, рекомендуемые дозы эрдостеина при ОБ и обострении хронических заболеваний, сопровождающихся бронхитическим синдромом, могут быть увеличены до 900 мг в сутки (в 3 приема), тогда как при длительной превентивной терапии для большинства пациентов рекомендована доза 600 мг в сутки (в 2 приема).

Отмечен наибольший уровень согласия по преимуществам эффективности эрдостеина у больных ХОБЛ в отношении снижения частоты и продолжительности обострений заболевания, а также уменьшения риска госпитализации пациентов с ХОБЛ при длительном применении в составе комбинированной терапии, демонстрируя наиболее благоприятный профиль безопасности по сравнению с другими мукоактивными препаратами.

Заключение

Эльмуцин® (эрдостеин) относится к муколитическим препаратам с плейотропными эффектами, такими как мощная антиоксидантная, противовоспалительная и антибактериальная активность с антиадгезивным эффектом для патогенов, что определяет его клиническую эффективность при лечении острых и хронических заболеваний ДП. При острых состояниях и обострении хронических заболеваний ДП применение эрдостеина сопровождается скорейшим купированием клинических проявлений бронхитического синдрома и сокращением временного интервала острого периода. Применение эрдостеина у пациентов с ОБ сопровождается более быстрым регрессом кашля по сравнению с другой мукоактивной терапией и более высокой удовлетворенностью терапией по сравнению с другими мукоактивными препаратами. При долгосрочном применении эрдостеина у пациентов с ХОБЛ продемонстрировано преимущество эффективности и безопасности по сравнению с другими муколитическими препаратами, а также снижение частоты обострений, увеличение периода до первого обострения ХОБЛ, сокращение продолжительности обострений и риска госпитализации по причине обострения ХОБЛ, в т. ч. у пациентов, получающих ИГКС. Отмечено, что снижению риска обострений ХОБЛ может способствовать сезонная интенсификация превентивной терапии эрдостеином с учетом продолжительных сезонных колебаний низких температур воздуха в большинстве регионов Российской Федерации.

Литература

- Dal Negro R., Pozzi E., Cella S.G. Erdosteine: Drug exhibiting polypharmacy for the treatment of respiratory diseases. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2018; 53: 80–85. DOI: 10.1016/j.pupt.2018.10.005.
- Hocquigny A., Hugerot H., Ghanem R. et al. Mucoactive drugs and multiple applications in pulmonary disease therapy. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2024; 194: 110–117. DOI: 10.1016/j.ejpb.2023.12.001.
- Fahy J.V., Dickey B.F. Airway mucus function and dysfunction. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (23): 2233–2247. DOI: 10.1056/NEJMrar0910061.
- Ridley C., Thornton D.J. Mucins: the frontline defence of the lung. *Biochem. Soc. Trans.* 2018; 46 (5): 1099–1106. DOI: 10.1042/BST20170402.
- Shen Y., Huang S., Kang J. et al. Management of airway mucus hypersecretion in chronic airway inflammatory disease: Chinese expert consensus (English edition). *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 399–407. DOI: 10.2147/COPD.S144312.
- Hatrup C.L., Gendler S.J. Structure and function of the cell surface (tethered) mucins. *Annu. Rev. Physiol.* 2008; 70: 431–457. DOI: 10.1146/annurev.physiol.70.113006.100659.
- Thornton D.J., Rousseau K., McGuckin M.A. Structure and function of the polymeric mucins in airways mucus. *Annu. Rev. Physiol.* 2008; 70: 459–486. DOI: 10.1146/annurev.physiol.70.113006.100702.
- Abrami M., Biasin A., Tescione F. et al. Mucus structure, viscoelastic properties, and composition in chronic respiratory diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (3): 1933. DOI: 10.3390/ijms25031933.
- Samsuzzaman M., Uddin M.S., Shah M.A., Mathew B. Natural inhibitors on airway mucin: molecular insight into the therapeutic potential targeting MUC5AC expression and production. *Life Sci.* 2019; 231: 116485. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.05.041.
- Lillehoj E.P., Kato K., Lu W., Kim K.C. Cellular and molecular biology of airway mucins. *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* 2013; 303: 139–202. DOI: 10.1016/B978-0-12-407697-6.00004-0.
- Li Y., Tang X.X. Abnormal airway mucus secretion induced by virus infection. *Front. Immunol.* 2021; 12: 701443. DOI: 10.3389/fimmu.2021.701443.
- Nishida Y., Yagi H., Ota M. et al. Oxidative stress induces MUC5AC expression through mitochondrial damage-dependent STING signaling in human bronchial epithelial cells. *FASEB Bioadv.* 2023; 5 (4): 171–181. DOI: 10.1096/fba.2022-00081.
- Cerveri I., Brusasco V. Revisited role for mucus hypersecretion in the pathogenesis of COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2010; 19 (116): 109–112. DOI: 10.1183/09059180.00002710.
- Yang R., Wu X., Gounni A.S., Xie J. Mucus hypersecretion in chronic obstructive pulmonary disease: From molecular mechanisms to treatment. *J. Transl. Int. Med.* 2023; 11 (4): 312–315. DOI: 10.2478/jtim-2023-0094.
- Cone R.A. Barrier properties of mucus. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2009; 61 (2): 75–85. DOI: 10.1016/j.addr.2008.09.008.
- Balsamo R., Lanata L., Egan C.G. Mucoactive drugs. *Eur. Respir. Rev.* 2010; 19 (116): 127–233. DOI: 10.1183/09059180.00003510.
- Kim V., Evans C.M., Dickey B.F. Dawn of a new era in the diagnosis and treatment of airway mucus dysfunction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199 (2): 133–134. DOI: 10.1164/rccm.201808-1444ED.
- Cazzola M., Calzetta L., Page C. et al. Impact of erdosteine on chronic bronchitis and COPD: a meta-analysis. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2018; 48: 185–194. DOI: 10.1016/j.pupt.2017.11.009.
- Zanasi A., Menarni A. Erdosteine versus N-acetylcysteine in the treatment of exacerbation of chronic bronchopneumopathies. *Med. Praxis.* 1991; 12 (4): 207–217. Available at: https://karat-expert.ru/wp-content/uploads/YEdomari_-_ORVI_u_vzroslykh.pdf?ysclid=m17vv0a4z0671423745
- Hattori M. Mucociliary function of chronic inflammation in upper and lower airways. *Auris. Nasus. Larynx.* 1994; 21 (4): 219–225. DOI: 10.1016/s0385-8146(12)80084-8.
- Hosoe H., Kaise T., Ohmori K. Erdosteine enhances mucociliary clearance in rats with and without airway inflammation. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods.* 1998; 40 (3): 165–171. DOI: 10.1016/s1056-8719(98)00053-7.
- Del Donno M., Bittesnich D., Chetta A. et al. The effect of inflammation on mucociliary clearance in asthma: an overview. *Chest.* 2000; 118 (4): 1142–1149. DOI: 10.1378/chest.118.4.1142.
- Cazzola M., Page C., Rogliani P. et al. Multifaceted beneficial effects of erdosteine: more than a mucolytic agent. *Drugs.* 2020; 80 (17): 1799–1809. DOI: 10.1007/s40265-020-01412-x.
- Braga P.C., Dal S.M., Sala M.T., Gianelle V. Effects of erdosteine and its metabolites on bacterial adhesiveness. *Arzneimittelforschung.* 1999; 49 (4): 344–350. DOI: 10.1055/s-0031-1300425.
- Braga P.C., Zuccotti T., Dal Sasso M. Bacterial adhesiveness: effects of the SH metabolite of erdosteine (mucoactive drug) plus clarithromycin versus clarithromycin alone. *Chemotherapy.* 2001; 47 (3): 208–214. DOI: 10.1159/000063223.
- Dal S.M., Bovio C., Culici M. et al. The combination of the SH metabolite of erdosteine (a mucoactive drug) and ciprofloxacin

- increases the inhibition of bacterial adhesiveness achieved by ciprofloxacin alone. *Drugs Exp. Clin. Res.* 2002; 28 (2-3): 75–82. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/The-combination-of-the-SH-metabolite-of-erdosteine-Dal-Bovio/589d5f-f0769ec09243493bf2344f7e8051af7cf9>
27. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению лекарственного препарата ацетилцистеин. Доступно на: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?isf=0®type=1%2c6&pageSize=10&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1&MnnR=ацетилцистеин> [Дата обращения: 03.07.24].
 28. Ricevuti G., Mazzone A., Uccelli E. et al. Influence of erdosteine, a mucolytic agent, on amoxycillin penetration into sputum in patients with an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax.* 1988; 43 (8): 585–590. DOI: 10.1136/thx.43.8.585.
 29. Mohanty K.C., Thiappanna G., Singh V., Mancini C. Evaluation of efficacy and safety of erdosteine in patients affected by exacerbation of chronic bronchitis and receiving ciprofloxacin as basic treatment. *J. Clin. Res.* 2001; 4: 35–39.
 30. Braga P.C., Culici M., Dal Sasso M. et al. Free radical scavenging activity of erdosteine metabolite I investigated by electron paramagnetic resonance spectroscopy. *Pharmacology.* 2010; 85 (4): 195–202. DOI: 10.1159/000275063.
 31. Erdem A., Gedikli E., Yersal N. et al. Protective role of erdosteine pretreatment on oleic acid-induced acute lung injury. *J. Surg. Res.* 2017; 213: 234–242. DOI: 10.1016/j.jss.2017.02.061.
 32. Braga P.C., Dal Sasso M., Zuccotti T. Assessment of the antioxidant activity of the SH metabolite I of erdosteine on human neutrophil oxidative bursts. *Arzneimittelforschung.* 2000; 50 (8): 739–746. DOI: 10.1055/s-0031-1300281.
 33. Demiralay R., Gürsan N., Ozbilim G. et al. Comparison of the effects of erdosteine and N-acetylcysteine on apoptosis regulation in endotoxin-induced acute lung injury. *J. Appl. Toxicol.* 2006; 26 (4): 301–308. DOI: 10.1002/jat.1133.
 34. Moretti M., Marchioni C.F. An overview of erdosteine antioxidant activity in experimental research. *Pharmacol. Res.* 2007; 55 (4): 249–254. DOI: 10.1016/j.phrs.2006.12.006.
 35. Demiralay R., Gürsan N., Erdem H. Regulation of sepsis-induced apoptosis of pulmonary cells by posttreatment of erdosteine and N-acetylcysteine. *Toxicology.* 2006; 228 (2–3): 151–161. DOI: 10.1016/j.tox.2006.08.027.
 36. Jang Y.Y., Song J.H., Shin Y.K. et al. Depressant effects of ambroxol and erdosteine on cytokine synthesis, granule enzyme release, and free radical production in rat alveolar macrophages activated by lipopolysaccharide. *Pharmacol. Toxicol.* 2003; 92 (4): 173–179. DOI: 10.1034/j.1600-0773.2003.920407.x.
 37. Park J.S., Park M.Y., Cho Y.J. et al. Anti-inflammatory effect of erdosteine in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 cells. *Inflammation.* 2016; 39 (4): 1573–1581. DOI: 10.1007/s10753-016-0393-4.
 38. Dal Negro R.W., Visconti M., Micheletto C., Tognella C. Changes in blood ROS, e-NO, and some pro-inflammatory mediators in bronchial secretions following erdosteine or placebo: a controlled study in current smokers with mild COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2008; 21 (2): 304–308. DOI: 10.1016/j.pupt.2007.07.004.
 39. Dal Negro R.W., Visconti M., Tognella S., Micheletto C. Erdosteine affects eicosanoid production in COPD. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2011; 49 (1): 41–45. DOI: 10.5414/cpp49041.
 40. Boyaci H., Maral H., Turan G. et al. Effects of erdosteine on bleomycin-induced lung fibrosis in rats. *Mol. Cell Biochem.* 2006; 281 (1–2): 129–137. DOI: 10.1007/s11010-006-0640-3.
 41. Sogut S., Ozyurt H., Armutcu F. et al. Erdosteine prevents bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2004; 494 (2–3): 213–220. DOI: 10.1016/j.ejphar.2004.04.045.
 42. Rijdsbergen L.C., van Dijk L.A., Engel M.F.M. et al. In vitro modelling of respiratory virus infections in human airway epithelial cells – a systematic review. *Front. Immunol.* 2021; 12: 683002. DOI: 10.3389/fimmu.2021.683002.
 43. He J., Cai S., Feng H. et al. Single-cell analysis reveals bronchoalveolar epithelial dysfunction in COVID-19 patients. *Protein Cell.* 2020; 11 (9): 680–687. DOI: 10.1007/s13238-020-00752-4.
 44. Barbier D., Garcia-Verdugo I., Pothlichet J. et al. Influenza A induces the major secreted airway mucin MUC5AC in a protease-EGFR-extracellular regulated kinase-Sp1-dependent pathway. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2012; 47 (2): 149–157. DOI: 10.1165/rccb.2011-0405OC.
 45. Mukherjee S., Lindell D.M., Berlin A.A. et al. IL-17-induced pulmonary pathogenesis during respiratory viral infection and exacerbation of allergic disease. *Am. J. Pathol.* 2011; 179 (1): 248–258. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.03.003.
 46. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Острый бронхит у взрослых. 2022. Доступно на: https://spulmo.ru/upload/kr/OB_2022.pdf [Дата обращения: 03.07.24].
 47. Зайцев А.А., Филон Е.А., Сторожева Ю.И. Острый бронхит – современные возможности мукоактивной терапии. *Терапевтический архив.* 2023; 95 (11): 943–950. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202470.
 48. Aubier M., Berdahl L. [Multicenter, controlled, double-blind study of the efficacy and tolerance of Vectrine (erdosteine) versus placebo in the treatment of stabilized chronic bronchitis with hypersecretion]. *Rev. Mal. Respir.* 1999; 16 (4): 521–528. Available at: <https://www.rev-mal-respir.com/article/143102/article/etude-multicentrique-controllee-en-double-aveugle-d> (in French).
 49. 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): 220141. DOI: 10.1183/16000617.0141-2022.
 50. Dechant K.L., Noble S. Erdosteine. *Drugs.* 1996; 52 (6): 875–881. DOI: 10.2165/00003495-199652060-00009.
 51. Marchioni C.F., Polu J.M., Taytard A. et al. Evaluation of efficacy and safety of erdosteine in patients affected by chronic bronchitis during an infective exacerbation phase and receiving amoxycillin as basic treatment (ECOBES, European Chronic Obstructive Bronchitis Erdosteine Study). *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1995; 33 (11): 612–618.
 52. Авдеев С.Н., Трушенко Н.В., Чикина С.Ю., Суворова О.А. Возможности терапии эрдостеином в снижении частоты обострений хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология.* 2022; 32 (2): 253–259. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-253-259.
 53. Vestbo J., Prescott E., Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 1530–1535. DOI: 10.1164/ajrccm.153.5.8630597.
 54. Ramos F.L., Krahne J.S., Kim V. Clinical issues of mucus accumulation in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 139–150. DOI: 10.2147/COPD.S38938.
 55. Criner G.J., Bourbeau J., Diekemper R.L. et al. Executive summary: prevention of acute exacerbation of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest.* 2015; 147 (4): 883–893. DOI: 10.1378/chest.14-1677.
 56. Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Айсанов З.Р. Новая концепция и алгоритм ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология.* 2023; 33 (5): 587–594. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-587-594.
 57. Dal Negro R.W., Wedzicha J.A., Iversen M. et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (4): 1700711. DOI: 10.1183/13993003.00711-2017.
 58. Tseng C.M., Chen Y.T., Ou S.M. et al. The effect of cold temperature on increased exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide study. *PLoS. One.* 2013; 8 (3): e57066. DOI: 10.1371/journal.pone.0057066.
 59. Wise R.A., Calverley P.M., Carter K. et al. Seasonal variations in exacerbations and deaths in patients with COPD during the TIOSPIR® trial. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 605–616. DOI: 10.2147/COPD.S148393.
 60. Moretti M., Bottrighi P., Dallari R. et al. The effect of long-term treatment with erdosteine on chronic obstructive pulmonary disease: the EQUALIFE Study. *Drugs Exp. Clin. Res.* 2004; 30 (4): 143–152. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/8172937>
 61. Rogliani P., Matera M.G., Page C. et al. Efficacy and safety profile of mucolytic/antioxidant agents in chronic obstructive pulmonary disease: a comparative analysis across erdosteine, carbocysteine, and N-acetylcysteine. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 104. DOI: 10.1186/s12931-019-1078-y.

Поступила: 02.09.24
Принята к печати: 18.09.24

References

- Dal Negro R., Pozzi E., Cella S.G. Erdosteine: Drug exhibiting polypharmacy for the treatment of respiratory diseases. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2018; 53: 80–85. DOI: 10.1016/j.pupt.2018.10.005.
- Hocquigny A., Hugerot H., Ghanem R. et al. Mucoactive drugs and multiple applications in pulmonary disease therapy. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2024; 194: 110–117. DOI: 10.1016/j.ejpb.2023.12.001.
- Fahy J.V., Dickey B.F. Airway mucus function and dysfunction. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (23): 2233–2247. DOI: 10.1056/NEJMr0910061.
- Ridley C., Thornton D.J. Mucins: the frontline defence of the lung. *Biochem. Soc. Trans.* 2018; 46 (5): 1099–1106. DOI: 10.1042/BST20170402.
- Shen Y., Huang S., Kang J. et al. Management of airway mucus hypersecretion in chronic airway inflammatory disease: Chinese expert consensus (English edition). *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 399–407. DOI: 10.2147/COPD.S144312.
- Hattrup C.L., Gendler S.J. Structure and function of the cell surface (tethered) mucins. *Annu. Rev. Physiol.* 2008; 70: 431–457. DOI: 10.1146/annurev.physiol.70.113006.100659.
- Thornton D.J., Rousseau K., McGuckin M.A. Structure and function of the polymeric mucins in airways mucus. *Annu. Rev. Physiol.* 2008; 70: 459–486. DOI: 10.1146/annurev.physiol.70.113006.100702.
- Abrami M., Biasin A., Tescione F. et al. Mucus structure, viscoelastic properties, and composition in chronic respiratory diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (3): 1933. DOI: 10.3390/ijms25031933.
- Samsuzzaman M., Uddin M.S., Shah M.A., Mathew B. Natural inhibitors on airway mucin: molecular insight into the therapeutic potential targeting MUC5AC expression and production. *Life Sci.* 2019; 231: 116485. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.05.041.
- Lillehoj E.P., Kato K., Lu W., Kim K.C. Cellular and molecular biology of airway mucins. *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* 2013; 303: 139–202. DOI: 10.1016/B978-0-12-407697-6.00004-0.
- Li Y., Tang X.X. Abnormal airway mucus secretion induced by virus infection. *Front. Immunol.* 2021; 12: 701443. DOI: 10.3389/fimmu.2021.701443.
- Nishida Y., Yagi H., Ota M. et al. Oxidative stress induces MUC5AC expression through mitochondrial damage-dependent STING signaling in human bronchial epithelial cells. *FASEB Bioadv.* 2023; 5 (4): 171–181. DOI: 10.1096/fba.2022-00081.
- Cerveri I., Brusasco V. Revisited role for mucus hypersecretion in the pathogenesis of COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2010; 19 (116): 109–112. DOI: 10.1183/09059180.00002710.
- Yang R., Wu X., Gounni A.S., Xie J. Mucus hypersecretion in chronic obstructive pulmonary disease: From molecular mechanisms to treatment. *J. Transl. Int. Med.* 2023; 11 (4): 312–315. DOI: 10.2478/jtim-2023-0094.
- Cone R.A. Barrier properties of mucus. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2009; 61 (2): 75–85. DOI: 10.1016/j.addr.2008.09.008.
- Balsamo R., Lanata L., Egan C.G. Mucoactive drugs. *Eur. Respir. Rev.* 2010; 19 (116): 127–233. DOI: 10.1183/09059180.00003510.
- Kim V., Evans C.M., Dickey B.F. Dawn of a new era in the diagnosis and treatment of airway mucus dysfunction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199 (2): 133–134. DOI: 10.1164/rcm.201808-1444ED.
- Cazzola M., Calzetta L., Page C. et al. Impact of erdosteine on chronic bronchitis and COPD: a meta-analysis. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2018; 48: 185–194. DOI: 10.1016/j.pupt.2017.11.009.
- Zanasi A., Menarri A. Erdosteine versus N-acetylcysteine in the treatment of exacerbation of chronic bronchopneumopathies. *Med. Praxis.* 1991; 12 (4): 207–217. Available at: https://karat-expert.ru/wp-content/uploads/YEdomari_-_ORVI_u_vzroslykh.pdf?ysclid=m17vv0a4z0671423745
- Hattori M. Mucociliary function of chronic inflammation in upper and lower airways. *Auris. Nasus. Larynx.* 1994; 21 (4): 219–225. DOI: 10.1016/S0385-8146(12)80084-8.
- Hosoe H., Kaise T., Ohmori K. Erdosteine enhances mucociliary clearance in rats with and without airway inflammation. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods.* 1998; 40 (3): 165–171. DOI: 10.1016/S1056-8719(98)00053-7.
- Del Donno M., Bittesnich D., Chetta A. et al. The effect of inflammation on mucociliary clearance in asthma: an overview. *Chest.* 2000; 118 (4): 1142–1149. DOI: 10.1378/chest.118.4.1142.
- Cazzola M., Page C., Rogliani P. et al. Multifaceted beneficial effects of erdosteine: more than a mucolytic agent. *Drugs.* 2020; 80 (17): 1799–1809. DOI: 10.1007/s40265-020-01412-x.
- Braga P.C., Dal S.M., Sala M.T., Gianelle V. Effects of erdosteine and its metabolites on bacterial adhesiveness. *Arzneimittelforschung.* 1999; 49 (4): 344–350. DOI: 10.1055/s-0031-1300425.
- Braga P.C., Zuccotti T., Dal Sasso M. Bacterial adhesiveness: effects of the SH metabolite of erdosteine (mucoactive drug) plus clarithromycin versus clarithromycin alone. *Chemotherapy.* 2001; 47 (3): 208–214. DOI: 10.1159/000063223.
- Dal S.M., Bovio C., Culici M. et al. The combination of the SH metabolite of erdosteine (a mucoactive drug) and ciprofloxacin increases the inhibition of bacterial adhesiveness achieved by ciprofloxacin alone. *Drugs Exp. Clin. Res.* 2002; 28 (2-3): 75–82. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/The-combination-of-the-SH-metabolite-of-erdosteine-Dal-Bovio/589d5f-f0769ec09243493bf2344f7e8051af7cf9>
- State Register of Medicines. [Instructions for use of the medicinal product acetylcysteine]. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?isfs=0®type=1%2c6&pageSize=10&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1&MnnR=aqemuaucmehh> [Accessed: July 03, 2024] (in Russian).
- Ricevuti G., Mazzone A., Uccelli E. et al. Influence of erdosteine, a mucolytic agent, on amoxycillin penetration into sputum in patients with an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax.* 1988; 43 (8): 585–590. DOI: 10.1136/thx.43.8.585.
- Mohanty K.C., Thiappanna G., Singh V., Mancini C. Evaluation of efficacy and safety of erdosteine in patients affected by exacerbation of chronic bronchitis and receiving ciprofloxacin as basic treatment. *J. Clin. Res.* 2001; 4: 35–39.
- Braga P.C., Culici M., Dal Sasso M. et al. Free radical scavenging activity of erdosteine metabolite I investigated by electron paramagnetic resonance spectroscopy. *Pharmacology.* 2010; 85 (4): 195–202. DOI: 10.1159/000275063.
- Erdem A., Gedikli E., Yersal N. et al. Protective role of erdosteine pretreatment on oleic acid-induced acute lung injury. *J. Surg. Res.* 2017; 213: 234–242. DOI: 10.1016/j.jss.2017.02.061.
- Braga P.C., Dal Sasso M., Zuccotti T. Assessment of the antioxidant activity of the SH metabolite I of erdosteine on human neutrophil oxidative bursts. *Arzneimittelforschung.* 2000; 50 (8): 739–746. DOI: 10.1055/s-0031-1300281.
- Demiray R., Gürsan N., Ozbilim G. et al. Comparison of the effects of erdosteine and N-acetylcysteine on apoptosis regulation in endotoxin-induced acute lung injury. *J. Appl. Toxicol.* 2006; 26 (4): 301–308. DOI: 10.1002/jat.1133.
- Moretti M., Marchioni C.F. An overview of erdosteine antioxidant activity in experimental research. *Pharmacol. Res.* 2007; 55 (4): 249–254. DOI: 10.1016/j.phrs.2006.12.006.
- Demiray R., Gürsan N., Erdem H. Regulation of sepsis-induced apoptosis of pulmonary cells by posttreatment of erdosteine and N-acetylcysteine. *Toxicology.* 2006; 228 (2–3): 151–161. DOI: 10.1016/j.tox.2006.08.027.
- Jang Y.Y., Song J.H., Shin Y.K. et al. Depressant effects of ambroxol and erdosteine on cytokine synthesis, granule enzyme release, and free radical production in rat alveolar macrophages activated by lipopolysaccharide. *Pharmacol. Toxicol.* 2003; 92 (4): 173–179. DOI: 10.1034/j.1600-0773.2003.920407.x.
- Park J.S., Park M.Y., Cho Y.J. et al. Anti-inflammatory effect of erdosteine in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 cells. *Inflammation.* 2016; 39 (4): 1573–1581. DOI: 10.1007/s10753-016-0393-4.
- Dal Negro R.W., Visconti M., Micheletto C., Tognella C. Changes in blood ROS, e-NO, and some pro-inflammatory mediators in bronchial secretions following erdosteine or placebo: a controlled study in current smokers with mild COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2008; 21 (2): 304–308. DOI: 10.1016/j.pupt.2007.07.004.
- Dal Negro R.W., Visconti M., Tognella S., Micheletto C. Erdosteine affects eicosanoid production in COPD. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2011; 49 (1): 41–45. DOI: 10.5414/cpp49041.
- Boyaci H., Maral H., Turan G. et al. Effects of erdosteine on bleomycin-induced lung fibrosis in rats. *Mol. Cell Biochem.* 2006; 281 (1–2): 129–137. DOI: 10.1007/s11010-006-0640-3.
- Sogut S., Ozyurt H., Armutcu F. et al. Erdosteine prevents bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2004; 494 (2–3): 213–220. DOI: 10.1016/j.ejphar.2004.04.045.

42. Rijsbergen L.C., van Dijk L.L.A., Engel M.F.M. et al. In vitro modelling of respiratory virus infections in human airway epithelial cells – a systematic review. *Front. Immunol.* 2021; 12: 683002. DOI: 10.3389/fimmu.2021.683002.
43. He J., Cai S., Feng H. et al. Single-cell analysis reveals bronchoalveolar epithelial dysfunction in COVID-19 patients. *Protein Cell.* 2020; 11 (9): 680–687. DOI: 10.1007/s13238-020-00752-4.
44. Barbier D., Garcia-Verdugo I., Pothlichet J. et al. Influenza A induces the major secreted airway mucin MUC5AC in a protease-EGFR-extracellular regulated kinase-Sp1-dependent pathway. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2012; 47 (2): 149–157. DOI: 10.1165/rcmb.2011-0405OC.
45. Mukherjee S., Lindell D.M., Berlin A.A. et al. IL-17-induced pulmonary pathogenesis during respiratory viral infection and exacerbation of allergic disease. *Am. J. Pathol.* 2011; 179 (1): 248–258. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.03.003.
46. Ministry of Health of the Russian Federation. [Clinical guidelines: Acute bronchitis in adults]. 2022. Available at: https://spulmo.ru/upload/kr/0B_2022.pdf [Accessed: July 03, 2024] (in Russian).
47. Zaitsev A.A., Filon E.A., Storozheva Y.I. [Acute bronchitis – modern possibilities of mucactive therapy]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2023; 95 (11): 943–950. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202470 (in Russian).
48. Aubier M., Berdah L. [Multicenter, controlled, double-blind study of the efficacy and tolerance of Vectrine (erdosteine) versus placebo in the treatment of stabilized chronic bronchitis with hypersecretion]. *Rev. Mal. Respir.* 1999; 16 (4): 521–528. Available at: <https://www.rev-mal-respir.com/article/143102/article/etude-multicentrique-controllee-en-double-aveugle-d> (in French).
49. 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): 220141. DOI: 10.1183/16000617.0141-2022.
50. Dechant K.L., Noble S. Erdosteine. *Drugs.* 1996; 52 (6): 875–881. DOI: 10.2165/00003495-199652060-00009.
51. Marchioni C.F., Polu J.M., Taytard A. et al. Evaluation of efficacy and safety of erdosteine in patients affected by chronic bronchitis during an infective exacerbation phase and receiving amoxycillin as basic treatment (ECOBES, European Chronic Obstructive Bronchitis Erdosteine Study). *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1995; 33 (11): 612–618.
52. Avdeev S.N., Trushenko N.V., Chikina S.Yu., Suvorova O.A. [The potential of erdosteine to reduce the rate of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya.* 2022; 32 (2): 253–259. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-253-259 (in Russian).
53. Vestbo J., Prescott E., Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 1530–1535. DOI: 10.1164/ajrcm.153.5.8630597.
54. Ramos F.L., Krahne J.S., Kim V. Clinical issues of mucus accumulation in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 139–150. DOI: 10.2147/COPD.S38938.
55. Criner G.J., Bourbeau J., Diekemper R.L. et al. Executive summary: prevention of acute exacerbation of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest.* 2015; 147 (4): 883–893. DOI: 10.1378/chest.14-1677.
56. Avdeev S.N., Leshchenko I.V., Aisanov Z.R. [New concept and algorithm for the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya.* 2023; 33 (5): 587–594. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-587-594 (in Russian).
57. Dal Negro R.W., Wedzicha J.A., Iversen M. et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (4): 1700711. DOI: 10.1183/13993003.00711-2017.
58. Tseng C.M., Chen Y.T., Ou S.M. et al. The effect of cold temperature on increased exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide study. *PLoS. One.* 2013; 8 (3): e57066. DOI: 10.1371/journal.pone.0057066.
59. Wise R.A., Calverley P.M., Carter K. et al. Seasonal variations in exacerbations and deaths in patients with COPD during the TIOSPIR® trial. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 605–616. DOI: 10.2147/COPD.S148393.
60. Moretti M., Bottrighi P., Dallari R. et al. The effect of long-term treatment with erdosteine on chronic obstructive pulmonary disease: the EQUALIFE Study. *Drugs Exp. Clin. Res.* 2004; 30 (4): 143–152. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/8172937>
61. Rogliani P., Matera M.G., Page C. et al. Efficacy and safety profile of mucolytic/antioxidant agents in chronic obstructive pulmonary disease: a comparative analysis across erdosteine, carbocysteine, and N-acetylcysteine. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 104. DOI: 10.1186/s12931-019-1078-y.

Received: September 02, 2024

Accepted for publication: September 18, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Трофименко Ирина Николаевна — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой клинической аллергологии и пульмонологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования — филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (9148) 77-80-96; e-mail: tin11@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2742-3794>)

Irina N. Trofimenko, Doctor of Medicine, Assistant Professor, Head of Department of Clinical Allergology and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education», Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (9148) 77-80-96; e-mail: tin11@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2742-3794>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Leading Researcher, Federal State Budgetary Institution «Pulmonology Scientific Research Institute» under Federal Medical and Biological Agency of Russian

Federation; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Айсанов Заурбек Рамазанович — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (SPIN-код: 2723-6685; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

Zaurbek R. Aisanov, Doctor of Medicine, Professor, Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I.Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (SPIN-код: 2723-6685; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

Зайцев Андрей Алексеевич — д. м. н., профессор, главный пульмонолог Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; заведующий кафедрой пульмонологии (с курсом аллергологии) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»; тел.: (495) 263-55-55; e-mail: a-zaitcev@yandex.ru (SPIN-код: 6549-5154; Author ID: 217005; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>)

Andrey A. Zaitcev, Doctor of Medicine, Professor, Chief Pulmonologist, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation; 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; tel.: (495) 263-55-55; e-mail: a-zaitcev@yandex.ru (SPIN: 6549-5154; Author ID: 217005; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>)

Участие авторов

Трофименко И.Н. — написание, обсуждение и редактирование текста рукописи

Авдеев С.Н. — координатор исследования, сбор и обработка данных, написание текста

Айсанов З.Р. — разработка алгоритма терапевтического континуума, поиск и анализ научных доказательных данных, научное редактирование статьи

Зайцев А.А. — сбор материала, разработка дизайна исследования

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

Authors Contribution

Trofimenko I.N. — writing, discussion and editing of the text of the manuscript

Avdeev S.N. — coordinator of the study, data collection and processing, text writing

Aisanov Z.R. — development of the therapeutic continuum algorithm, search and analysis of scientific evidence, scientific editing of the article

Zaytsev A.A. — data collection, development of the research design

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