<https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-1-21-29>

Опыт применения N-ацетилцистеина в комплексном лечении среднетяжелой COVID-ассоциированной пневмонии

В.В.Гайнитдинова¹✉, С.Н.Авдеев^{1,3}, З.М.Мержоева^{1,2}, З.Г.-М.Берикханов², И.В.Медведева², Т.Л.Горбачева²

¹ 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

² Университетская клиническая больница № 4 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Минздрава России: 119991, Россия, Москва; ул. Доватора, 15, стр. 2

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

Резюме

Потребность в безопасном и эффективном лечении COVID-19 становится все более актуальной из-за высоких показателей смертности в мире. Выбор лекарственных средств (ЛС), входящих в схемы лечения COVID-19, основан на данных об их эффективности и безопасности, механизме их действия и потенциальных взаимодействиях. Фармакологическая активность N-ацетилцистеина (НАС) и потенциально возможное действие в подавлении прогрессирования COVID-19 делают его многообещающим терапевтическим средством при COVID-19. **Целью** исследования явилась оценка эффективности НАС в комплексном лечении среднетяжелой COVID-ассоциированной пневмонии. **Материалы и методы.** В исследование включены взрослые пациенты ($n = 46$; возраст – 57 (51; 71) лет, индекс массы тела – 30 (27,1; 32,3) кг / м², продолжительность заболевания до госпитализации – 7 (6; 8) дней, температура тела на момент госпитализации – 37,5 (37,1; 37,8) °С) со среднетяжелой (II степень по данным компьютерной томографии) COVID-ассоциированной пневмонией. Случайным образом сформированы 2 группы: пациенты 1-й группы ($n = 22$) получали стандартное лечение COVID-19; больные 2-й ($n = 24$) группы дополнительно получали НАС 1 200–1 500 мг в сутки внутривенно капельно. НАС назначался одновременно с началом стандартной терапии. **Результаты.** По данным исследования показано, что при включении в комплексное лечение среднетяжелой COVID-ассоциированной пневмонии НАС статистически значимо повысился уровень насыщения крови кислородом, индекс оксигенации, различия разности дельта (Δ), индекс оксигенации, скорость снижения объема поражения легких и межгрупповое различие Δ уменьшения данного показателя. Отмечены статистически значимо более интенсивная, чем в группе стандартного лечения, скорость снижения уровня С-реактивного белка, а так же сокращение продолжительности госпитализации в группе пациентов, получавших НАС. **Заключение.** Результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективности включения НАС в комплексное лечение среднетяжелой COVID-ассоциированной пневмонии.

Ключевые слова: COVID-ассоциированная пневмония, лечение, N-ацетилцистеин.

Благодарности. Статья подготовлена при финансовой поддержке компании ООО «Замбон Фарма». ООО «Замбон Фарма» не несет ответственности за содержание статьи. В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ООО «Замбон Фарма».

Для цитирования: Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н., Мержоева З.М., Берикханов З.Г.-М., Медведева И.В., Горбачева Т.Л. Опыт применения N-ацетилцистеина в комплексном лечении среднетяжелой COVID-ассоциированной пневмонии. *Пульмонология*. 2021; 31 (1): 21–29. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-21-29

N-acetylcysteine as a part of complex treatment of moderate COVID-associated pneumonia

Viliya V. Gaynitdinova¹✉, Sergey N. Avdeev^{1,3}, Zamira M. Merzhoeva^{1,2}, Zelimkhan G.-M. Berikhanov², Inna V. Medvedeva², Tat'yana L. Gorbacheva²

¹ I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

² University Clinical Hospital No.4, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Dovatora 15, build. 2, Moscow, 119991, Russia

³ Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

Abstract

The need for safe and effective treatment is becoming increasingly urgent due to the high COVID-19 mortality rates observed worldwide. The choice of drug products for COVID-19 treatment regimens is based on the efficacy and safety data, the mechanism of action, and potential interactions. N-acetylcysteine's (NAC) pharmacological activity and its potential to suppress the progression of COVID-19 make it a promising therapeutic agent for COVID-19. **Aim** of the study was to evaluate the efficacy of NAC in the complex treatment of moderate COVID-associated pneumonia. **Methods.** The study included adult patients ($n = 46$) with moderate COVID-associated (the 2nd degree on CT) pneumonia (age 57 (51; 71) years, body mass index – 30 (27.1; 32.3) kg/m², duration of the disease before hospitalization – 7 (6; 8) days, body temperature at the admission – 37.5 (37.1; 37.8)°C). The patients were randomized into two study groups. The 1st group ($n = 22$) received standard COVID-19 treatment [1]. The 2nd group ($n = 24$) additionally received NAC 1,200 – 1,500 mg/day intravenously. Treatment with NAC was started together with the standard therapy. **Results.** Our study showed that the inclusion of NAC in the complex treatment of moderate COVID-associated pneumonia led to a statistically significant increase in blood oxygen saturation, oxygenation index, the difference in delta increase in oxygenation index, a quicker reduction in the volume of lung damage,

and the difference between the groups in delta reduction of this index. Also, the rate of reduction of C-reactive protein and reduction of the duration of hospitalization in the group of patients who received NAC was statistically significantly more profound than in the standard treatment group. **Conclusion.** The study confirmed the effectiveness of NAC as a part of the complex treatment of moderate COVID-associated pneumonia.

Key words: COVID-associated pneumonia, treatment, N-acetylcysteine.

Acknowledgements. Zambon Pharma LLC provided financial support for this publication. Zambon Pharma LLC is not responsible for the contents of the article. The article reflects the authors' position, which may differ from that of Zambon Pharma LLC.

For citation: Gaynitdinova V.V., Avdeev S.N., Merzhoeva Z.M., Berikhanov Z.G.-M., Medvedeva I.V., Gorbacheva T.L. N-acetylcysteine as a part of complex treatment of moderately severe COVID-associated pneumonia. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (1): 21–29 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-21-29

Ведущими клиническими проявлениями новой коронавирусной инфекции COVID-19 являются вирусное повреждение легких (вирусная пневмония) и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) с развитием острой дыхательной недостаточности (ДН) [1]. Вирусная пневмония и ОРДС обычно развиваются на поздних стадиях инфекции, между 5-м и 10-м днями от появления первых симптомов [2].

Повреждение легких при COVID-19 связаны с неконтролируемой активацией иммунной системы, подобно той, которая наблюдается при гемофагocитарном лимфогистиоцитозе [3] или синдроме высвобождения цитокинов при сепсисе [4]. В тяжелых случаях COVID-19 истощение Т-клеток, повышение уровня интерлейкинов (IL)-6, -10, фактора некроза опухоли- α (TNF- α) приводит к развитию «цитокинового шторма» [5] и вызывает значительное повреждение ткани легких [6]. Также в патогенный каскад болезни вовлечены такие цитокины, как IL-1 β , IL-8, IL-12, интерферон- γ -индуцибельный белок (IP10), воспалительный белок макрофагов 1A (MIP1A) и хемоаттрактантный белок моноцитов 1 (MCP1).

Доказано, что связывание вируса SARS-CoV-2 с Toll-подобным рецептором индуцирует высвобождение про-IL-1 β , который расщепляется на активный зрелый IL-1 β , опосредующий воспаление легких, до фиброза [7, 8].

Повышение содержания IL-6 – основного цитокина, вызывающего воспаление при COVID-19, способствует развитию митохондриального окислительного стресса и дисбаланса в системе «оксиданты / антиоксиданты». Окислительно-восстановительный дисбаланс в клетках альвеолярного эпителия, их апоптоз, усиление воспаления и, как следствие, нарушение газообмена вызывает и местное повышение уровня ангиотензина-2 после инактивации ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ-2) вирусом SARS-CoV-2 [9, 10].

Оксиданты активируют транскрипционные факторы и передачу клеточного сигнала, инициируют экспрессию провоспалительных генов, приводя к выраженному воспалению в легочной ткани и системному воспалению [11, 12]. Эндогенная недостаточность основного внутриклеточного антиоксиданта – глутатиона и повышение глутатионредуктазы могут лежать в основе серьезных проявлений и смерти от COVID-19 [9, 10]. Согласно литературным данным, ослабление оксидативного стресса может приводить к уменьшению повреждения легких [13].

Потребность в безопасном и эффективном лечении становится все более актуальной из-за высоких

показателей смертности от COVID-19, наблюдаемых во всем мире. Выбор лекарственных средств (ЛС) для схем лечения COVID-19 основывается на данных об эффективности и безопасности, их механизме действия и потенциальных взаимодействиях. Также учитывается не только способность ЛС усиливать физиологический ответ человеческого организма на воспаление, их потенциал способствует гомеостазу клинических маркеров воспаления, но и возможность действовать на ранних стадиях заболевания. Фармакологическая активность N-ацетилцистеина (NAC) и потенциально возможное действие в подавлении прогрессирования COVID-19 делают его многообещающим терапевтическим средством при COVID-19 [14].

NAC подавляет окислительный стресс, выступая в качестве проникаемого для клеток аминокислотного предшественника глутатиона и разрывая дисульфидные связи внутри АПФ-2 – клеточного рецептора для SARS-CoV-2 [12]. Кроме того, NAC подавляет формирование провоспалительных цитокинов, таких как IL-8 и TNF- α [15]. По данным многочисленных исследований показано, что NAC с успехом может использоваться при различных заболеваниях легких [16, 17]. Протективные эффекты NAC при ОРДС продемонстрированы во многих экспериментальных и клинических исследованиях [18–21].

Благодаря механизму действия, направленному на увеличение глутатиона, улучшение ответа Т-лимфоцитов и модулирование воспаления, NAC может выступать в качестве потенциального ЛС при лечении COVID-19 [6, 22]. Принимая во внимание наличие системного воспаления, NAC может выступать в качестве защитного средства от вызванного окислительным стрессом эндотелиального повреждения, которое активирует высокотромботический подтип синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, наблюдаемого при COVID-19 [23].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности NAC в комплексном лечении среднетяжелой COVID-ассоциированной пневмонии.

Материалы и методы

В исследование включены взрослые пациенты ($n = 46$; медиана возраста – 57 (51; 71) лет; индекс массы тела (ИМТ) – 30 (27,1; 32,3) кг / м²; продолжительность заболевания до госпитализации – 7 (6; 8) дней) с COVID-ассоциированной пневмонией среднетяжелой (II степень по данным компьютерной томографии – КТ) степени. Пациенты находились на

лечения в COVID-госпитале, функционирующем на базе Университетской клинической больницы № 4 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Температура у пациентов на момент госпитализации составляла 37,5 (37,1; 37,8) °С.

Случайным образом сформированы 2 группы исследования: пациенты 1-й ($n = 22$; контроль) группы получали стандартное лечение [1] – гидроксихлорохин 200 мг (800 мг в сутки в 1 день); 400 мг в сутки – 2–7-й дни; азитромицин 500 мг в сутки 5 дней; эноксапарин 0,4 мг в сутки подкожно; дексаметазон 8–12 мг в сутки; при уровне С-реактивного белка (СРБ) ≥ 60 мг / л – тоцилизумаб 400 мг в сутки; больные 2-й группы ($n = 24$) дополнительно получали NAC (Флуимуцил) (*Zambon Switzerland, Ltd.* Швейцария) 1 200–1 500 мг в сутки внутривенно капельно № 8–10. NAC назначался одновременно с началом стандартной терапии.

Наличие COVID-19 подтверждалось по результатам лабораторных исследований (мазок на РНК вируса SARS-CoV-2 из верхних дыхательных путей методом полимеразной цепной реакции) и / или клинико-рентгенологически (наличие характерной клинической картины и характерных признаков полисегментарной вирусной пневмонии COVID-19). При установлении диагноза и назначении лечения COVID-ассоциированной пневмонии руководствовались Временными рекомендациями профилактики, диагностики и лечения COVID-19 Министерства здравоохранения Российской Федерации, версия 9 (26.10.20).

Критерии включения в исследование:

- температура тела > 38 °С;
- частота дыхательных движений (ЧДД) > 22 в минуту;
- одышка при физических нагрузках;
- изменения при КТ, типичные для вирусного поражения (объем поражения – средний (25–50 %) – II степень по данным КТ);
- насыщение крови кислородом (SpO_2) < 95 %;
- содержание СРБ в сыворотке крови > 10 мг / л.

Критерии исключения из исследования:

- несоответствие критериям включения;
- неспособность соблюдения пациентом условий протокола;
- отказ пациента от исследования.

У всех больных оценивались демографические показатели, ИМТ, альтернативный индекс оксигенации (SpO_2 / FiO_2), симптомы заболевания, данные объективного, лабораторного (общий анализ крови, СРБ, коагулография) и инструментального (КТ органов грудной клетки – ОГК) исследований, сопутствующие заболевания. Для выявления ДН и оценки выраженности гипоксемии использовалась пульсоксиметрия с измерением насыщения крови кислородом.

ДН определялась в соответствии с классификацией по степени тяжести, основанной на показателях пульсоксиметрии (SpO_2). Для оценки питательного статуса пациентов использовался показатель ИМТ, который рассчитывался по общепринятой формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2.$$

Индекс оксигенации SpO_2 / FiO_2 (отношение насыщения крови кислородом к фракции вдыхаемого кислорода) рассчитывался по формуле:

$$SpO_2 / 21 + 4 \times \text{скорость потока кислорода [24]}.$$

Пульсоксиметрия проводилась с помощью пульсоксиметра серии MD300С.

КТ легких проводилась на спиральном компьютерном томографе *Aquillion TSX-101A* (*Toshiba Medical Medical Systems*, толщина среза – 1 мм, *pitch* – 1,5) при поступлении и через 10 дней от начала лечения.

Количественное определение СРБ в сыворотке крови рассчитывалось латексным иммунотурбидиметрическим методом (анализатор *Beckman Coulter ceruu AU* с использованием реагентов *CRP Latex*, Россия) в 1-й, 3-й и 10-й дни наблюдения.

Уровень фибриногена определялся в плазме крови (анализатор АСК 2-01 «Астра» с использованием наборов НПО «Ренам»), уровень D-димеров – методом микролатексной агглютинации с фотометрической регистрацией реакции (иммунотурбидиметрия) с использованием наборов РеДимер-латекс тест (НПО «Ренам»).

Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета прикладных программ *IBM SPSS Statistics Version 22* (лицензия 20160413-1). Описательная статистика исходных количественных признаков представлена медианой и интерквартильным размахом. Помимо исходных признаков, анализировались дельта (Δ) изменения каждого показателя (разница до и после лечения) и интенсивность темпа изменения показателя (Δ изменения относительно исходного уровня, %). Описательная статистика дельты и интенсивности изменений представлена средним и стандартным отклонением. Сравнение 2 независимых выборок (экспериментальная и контрольная группы) по количественному показателю проводилось с применением критерия Манна–Уитни (U), зависимых (до / после лечения) – критерия Уилкоксона для связанных выборок (W). Сравнение 3 независимых выборок по количественному показателю (в разные моменты исследования) проводилось при использовании критерия Фридмана, апостериорные сравнения – критерия Немени. Оценка различий срока госпитализации пациентов (число койко-дней в стационаре) 2 групп проводилась с использованием техники Каплана–Мейера и критерия Тарона–Вэра.

Результаты

Исследуемые группы были сопоставимы по всем рассматриваемым показателям, в т. ч. ЧДД ($p = 0,11$) – 24 (24; 24) и 24 (22; 25) в минуту соответственно, частоте сердечных сокращений (ЧСС) ($p = 0,11$) – 89

(85; 100) и 88 (82; 100) в минуту, уровень SpO₂ ($p = 0,42$) – 92,5 (92; 93) и 93 (92; 95) %, SpO₂ / FiO₂ ($p = 0,39$) – 251 (247; 266) и 251 (248; 272), концентрации СРБ ($p = 0,08$) – 80,5 (57; 96) и 54 (28; 91,5) мг/л и уровню фибриногена – 5,6 (4,8; 6,1) и 5,1 (4,4; 5,7) г / л соответственно. Объем поражения легких

по данным КТ ОГК составил 45,5 (44,5; 50) и 39 (35; 52) % соответственно ($p = 0,06$); табл. 1.

В результате лечения в обеих группах продемонстрировано статистически значимое изменение всех рассматриваемых показателей, за исключением уровня лейкоцитов. Однако стоит отметить, что

Таблица 1
Исходная клиническая характеристика обследуемых пациентов
Table 1
Initial clinical characteristics of the patients under study

Показатели	Вся выборка		1-я группа (стандартное лечение)		2-я группа (стандартное лечение + NAC)		p***
	n = 46		n = 22		n = 24		
	M ± SD*	Me (Q1; Q3)**	M ± SD	Me (Q1; Q3)	M ± SD	Me (Q1; Q3)	
Возраст, годы	57,90 ± 12,73	57 (51; 71)	54,5 ± 12,1	57 (46; 58)	61,0 ± 12,8	66 (52; 71)	0,08
ИМТ, кг / м ²	29,50 ± 3,01	30 (27,1; 32,3)	28,60 ± 3,62	28,8 (26,4; 31,2)	30,4 ± 2,0	31,2 (28,5; 32,3)	0,07
Длительность заболевания до госпитализации, дни	7,30 ± 1,64	7 (6; 8)	7,00 ± 1,51	7 (6; 8)	7,5 ± 1,7	7,5 (6; 9)	0,37
Длительность лихорадки, дни	9,30 ± 1,87	9 (7; 10)	9,20 ± 2,38	9 (7; 10)	9,3 ± 1,3	9,5 (9; 10)	0,28
Температура тела, °С	37,50 ± 0,43	37,5 (37,1; 37,8)	37,40 ± 0,37	37,4 (37,3; 37,5)	37,6 ± 0,5	37,7 (37,1; 38)	0,08
Частота дыхательных движений в минуту	23,70 ± 1,25	24 (23; 24)	23,20 ± 1,62	24 (22; 25)	24,1 ± 0,5	24 (24; 24)	0,11
Частота сердечных сокращений в минуту	89,80 ± 7,94	88 (82; 100)	88,70 ± 8,63	88 (82; 100)	90,8 ± 7,3	89 (85; 100)	0,48
SpO ₂ , %	92,80 ± 1,01	92,5 (92; 93)	93,10 ± 1,32	93 (92; 95)	92,6 ± 0,5	92,5 (92; 93)	0,42
SpO ₂ / FiO ₂	253,0 ± 19,4	251 (248; 272)	254,0 ± 20,5	251 (248; 272)	254,0 ± 18,8	251 (247; 266)	0,93
Лейкоциты, × 10 ⁹ / л	6,5 ± 2,8	6,0 (4,3; 7,5)	6,5 ± 2,1	6,3 (5,1; 8,3)	6,5 ± 3,4	5,9 (3,6; 7,5)	0,54
Тромбоциты, × 10 ⁹ / л	213,90 ± 78,39	189 (150; 270)	197,80 ± 40,54	189 (177; 242)	228,7 ± 100,2	220,5 (127; 280)	0,72
Лимфоциты, × 10 ⁹ / л	0,90 ± 0,37	0,8 (0,7; 0,9)	0,80 ± 0,11	0,8 (0,7; 0,9)	1,0 ± 0,5	0,8 (0,7; 0,8)	0,66
Лимфоциты, %	15,30 ± 6,1	15,6 (11,9; 21,8)	16,20 ± 4,18	16,4 (12; 20,3)	14,4 ± 7,4	13,1 (11; 23,1)	0,43
СРБ, мг / л	66,70 ± 27,85	74 (42; 96)	59,30 ± 27,85	54 (28; 91,5)	73,50 ± 24,25	80,5 (57; 96)	0,08
Фибриноген, г / л	5,40 ± 1,37	5,4 (4,4; 5,7)	5,20 ± 1,41	5,1 (4,4; 5,7)	5,6 ± 1,4	5,6 (4,8; 6,1)	0,07
D-димеры	0,60 ± 0,33	0,6 (0,4; 0,9)	0,50 ± 0,32	0,6 (0,2; 0,7)	0,7 ± 0,3	0,8 (0,6; 0,9)	0,07
КТ, % поражения легких	44,00 ± 6,46	45 (39; 50)	41,90 ± 8,23	39 (35; 52)	46,0 ± 3,4	45,5 (44,5; 50)	0,06

Примечание: NAC – N-ацетилцистеин; ИМТ – индекс массы тела; SpO₂ – насыщение крови кислородом; ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; SpO₂ – насыщение крови кислородом; FiO₂ – фракция кислорода, поступающего в организм при вдохе; СРБ – С-реактивный белок; КТ – компьютерная томография; * – среднее и стандартное отклонение; ** – медиана и интерквартильный размах; *** – статистическая значимость различий между экспериментальной и контрольной группой. Применялся критерий Манна–Уитни.

Note: *, mean and standard deviation; **, median and interquartile range; ***, the statistical significance of the differences between the experimental and control groups. The Mann–Whitney test was applied.

Таблица 2
Значения анализируемых показателей после лечения
Table 2
Values of the analyzed indicators after treatment

Показатели	1-я группа (стандартное лечение)		2-я группа (стандартное лечение + NAC)		p***
	n = 22		n = 24		
	M ± SD*	Me (Q1; Q3)**	M ± SD	Me (Q1; Q3)	
Температура тела, °С	36,60 ± 0,15	36,6 (36,4; 36,7)	36,5 ± 0,1	36,5 (36,4; 36,5)	0,07
Частота дыхательных движений в минуту	18,40 ± 0,73	18 (18; 18)	18,8 ± 0,9	18,5 (18; 20)	0,06
Частота сердечных сокращений в минуту	76,70 ± 8,14	76 (74; 78)	80,2 ± 6,0	80 (75; 84)	0,08
SpO ₂ , %	96,10 ± 1,11	96 (96; 97)	97,0 ± 0,9	97 (96; 98)	0,02
SpO ₂ / FiO ₂	398,0 ± 57,8	401 (331; 451)	429,0 ± 58,0	459 (399; 476)	0,03
Лейкоциты, × 10 ⁹ / л	7,60 ± 2,32	6,7 (6,1; 9,9)	8,4 ± 3,0	8,4 (5,2; 9,5)	0,72
Тромбоциты, × 10 ⁹ / л	283,5 ± 105,64	264 (191; 375)	308,5 ± 70,7	310,5 (239; 353)	0,16
Лимфоциты, × 10 ⁹ / л	1,60 ± 0,52	1,5 (1,1; 1,8)	1,5 ± 0,3	1,4 (1,4; 1,8)	0,86
Лимфоциты, %	20,20 ± 4,52	21,2 (16,5; 23,3)	22,6 ± 14,2	16,8 (14,6; 19,6)	0,06
КТ, % поражения легких	35,00 ± 7,42	35 (30; 45)	31,7 ± 4,3	35 (27,5; 35)	0,17

Примечание: * – среднее и стандартное отклонение; ** – медиана и интерквартильный размах; *** – статистическая значимость различий между экспериментальной и контрольной группой. Применялся критерий Манна–Уитни.

Note: *, mean and standard deviation; **, median and interquartile range; ***, the statistical significance of the differences between the experimental and control groups. The Mann–Whitney test was applied.

в ходе анализа выявлены межгрупповые различия интенсивности изменения ряда показателей (табл. 2).

Уровень SpO_2 у каждого пациента группы стандартного лечения возрос в среднем на $3,0 \pm 1,5 \%$ исх. – с 93 (92; 95) до 96 (96; 97) % (изменение статистически значимо – $p < 0,001$), в то же время прирост данного показателя в группе НАС составил в среднем $4,6 \pm 1,1 \%$ – с 92,5 (92; 93) до 97 (96; 98) % ($p < 0,001$). Разница между интенсивностью прироста статистически значима ($p = 0,001$). В результате разной интенсивности прироста показатель SpO_2 после лечения у пациентов группы НАС стал статистически значимо выше по сравнению с группой контроля – 97 (96; 98) % vs 96 (96; 97) % ($p = 0,02$).

Индекс оксигенации у пациентов группы НАС возрос в среднем на $88 \pm 16,6 \%$ исх. – с 251 (247; 266) до 459 (399; 476) % ($p < 0,001$) и на $70 \pm 28,9 \%$ – в группе пациентов, получающих стандартное лечение – с 251 (248; 272) до 401 (331; 451) % ($p < 0,001$), разница между интенсивностью прироста статистически значима ($p = 0,04$). После лечения индекс оксигенации у пациентов группы НАС статистически значимо повысился по сравнению с таковым

у лиц контрольной группы – 459 (399; 476) vs 401 (331; 451) ($p = 0,03$); рис. 1.

Дельта прироста индекса оксигенации у пациентов группы НАС статистически значимо повысилась по сравнению с таковой у лиц, получающих стандартное лечение – $175 \pm 54,3$ vs $144 \pm 54,4$ ($p = 0,02$); рис. 2.

Объем поражения легких по данным КТ до лечения составил $45,5$ (44,5; 50) % у пациентов группы НАС и 39 (35; 52) % – в группе стандартного лечения. В результате лечения данный показатель достиг значений 35 (27,5; 36) % – в 1-й группе (снижение относительно уровня до лечения статистически значимо $p < 0,001$) и 35 (30; 45) % – во 2-й ($p < 0,001$) (рис. 3). Средняя интенсивность изменения данного показателя (разница между показателем после и до лечения (% от значений показателя до лечения)) у больных исследуемых групп составил $31,0 \pm 8,3$ и $17,0 \pm 6,2 \%$ соответственно; различия статистически значимы ($p < 0,001$); рис. 3.

Обращает на себя внимание статистически высокозначимое различие показателя Δ уменьшения объема поражения легких по данным КТ – у па-

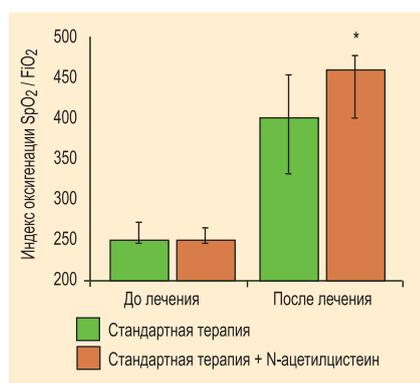


Figure 1. SpO_2/FiO_2 oxygenation index before and after treatment in the study groups, MD (IQR)
Note: *, the difference versus the standard treatment group was statistically significant ($p \leq 0.05$).

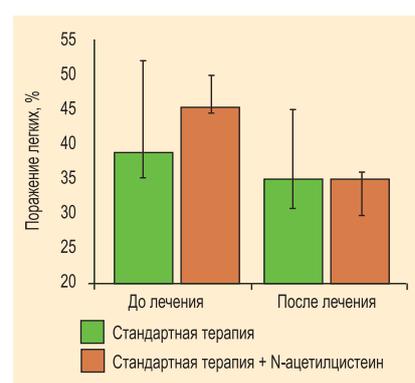


Figure 3. Percentage of lung damage (shown by computed tomography) before and after treatment in the study groups; MD (IQR)
Note: IQR, InterQuartile range.

Рис. 1. Индекс оксигенации SpO_2 / FiO_2 до и после лечения в группах исследования; MD (IQR)

Примечание: SpO_2 – насыщение крови кислородом; FiO_2 – фракция кислорода, поступающего в организм при вдохе; IQR (InterQuartile range) – интерквартильный интервал; * – статистически значимые различия с группой стандартного лечения на уровне $p \leq 0,05$.

Рис. 3. Процент поражения легких (по данным компьютерной томографии) до и после лечения в группах исследования; MD (IQR)

Примечание: IQR (InterQuartile range) – интерквартильный интервал.

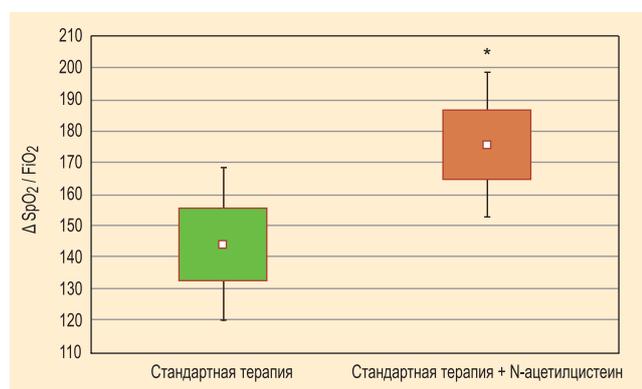


Рис. 2. Дельта SpO_2 / FiO_2 до и после лечения в группах исследования; M (SE); 95%-ный доверительный интервал

Примечание: SpO_2 – насыщение крови кислородом; FiO_2 – фракция кислорода, поступающего в организм при вдохе; * – статистически значимые различия с группой стандартного лечения на уровне $p \leq 0,05$.

Figure 2. Delta of SpO_2/FiO_2 ratio before and after treatment in the study groups; M (SE); 95% CI

Note: IQR, InterQuartile range; *, the difference versus the standard treatment group was statistically significant ($p \leq 0.05$).

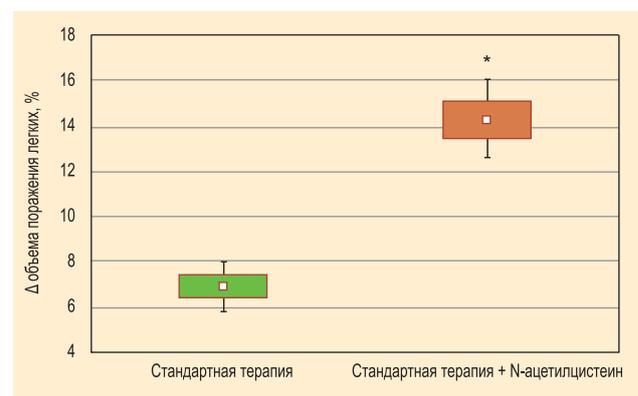


Рис. 4. Дельта объема поражения легких (по данным компьютерной томографии) до и после лечения в группах исследования; M (SE); 95%-ный доверительный интервал

Примечание: * – статистически значимые различия с группой стандартного лечения на уровне $p \leq 0,05$.

Figure 4. Delta of the lung damage volume (shown by computed tomography) before and after treatment in the study groups; M (SE); 95% CI

Note: *, the difference against the standard treatment group was statistically significant ($p \leq 0.05$).

пациентов группы НАС показатель Δ составил $14,00 \pm 3,94$, в то время как в группе пациентов, получающих стандартное лечение – $6,90 \pm 2,56$ ($p < 0,001$) (рис. 4).

Проведен анализ течения воспалительного процесса на основе концентрации. На 3-й день лечения только в экспериментальной группе продемонстрировано статистически значимое ($p = 0,002$) снижение изначально сопоставимого в группах исследования уровня СРБ – с 81 (57; 96) до 44 (40; 57) мг/л. На 10-й день лечения отмечено статистически значимое снижение уровня СРБ в обеих группах исследования – значение показателя составило 6 (4; 13) мг/л в группе контроля (снижение статистически значимо относительно 1-го ($vs < 0,001$) и 3-го дня ($p < 0,001$)) и 5 (2; 6) мг/л – в экспериментальной группе (снижение статистически значимо относительно 1-го ($vs < 0,001$) и 3-го ($vs = 0,002$) дня). Между группами исследования не выявлено статистически значимых различий уровня СРБ ни в один из периодов исследования, но отмечается статистически значимо более интенсивное, чем в группе контроля, снижение уровня СРБ в экспериментальной группе на 10-й день относительно 1-го дня – $90,0 \pm 10,2\% vs 82,0 \pm 13,9\%$ ($p = 0,03$).

По результатам анализа сроков госпитализации пациентов (число койко-дней) показано, что при добавлении к стандартной терапии НАС статистически значимо снижается продолжительность госпитализации ($vs < 0,001$). В группе пациентов, получавших только стандартную терапию, медиана продолжительности госпитализации в стационаре составила 13 (11; 16) койко-дней, тогда как в группе получавших препарат – 11 (10; 12) койко-дней (рис. 5).

Обсуждение

На фоне лечения в обеих группах продемонстрировано статистически значимое изменение всех рассматриваемых показателей, за исключением уровня лейкоцитов, однако стоит отметить, что по результатам анализа выявлены межгрупповые различия в интенсивности изменения ряда показателей.

В частности, показатель насыщения крови кислородом после лечения у пациентов группы НАС стал

статистически значимо выше, чем в группе контроля. Соответственно, после лечения индекс оксигенации у пациентов группы НАС стал также статистически значимо выше такового в группе пациентов, получающих стандартное лечение, статистически значимой являлась дельта увеличения данного показателя.

Обращает на себя внимание характер изменения объема поражения легких по данным КТ после проведенной терапии. Установлено, что средняя интенсивность уменьшения объема поражения легких была статистически значимо выше в группе пациентов, дополнительно получавших НАС. Статистически значимой в этой группе являлась также дельта снижения данного показателя.

Между группами исследования не выявлено статистически значимых различий уровня СРБ ни в один из периодов исследования, но отмечается статистически значимо более интенсивный, чем в группе контроля, темп снижения уровня СРБ в группе НАС.

При анализе сроков госпитализации пациентов (число койко-дней) показано, что при добавлении НАС к стандартной терапии статистически значимо снижается продолжительность госпитализации.

По данным исследований отмечена активность НАС в различных потенциальных терапевтических путях-мишенях, вовлеченных в патофизиологию инфекции SARS-CoV-2. Патогенными факторами SARS-CoV-2, которые могут быть опосредованы НАС, являются истощение Т-лимфоцитов, которое проявляется в снижении количества клеток и функциональной способности CD4⁺- и CD8⁺-клеток; провоспалительное состояние через увеличение уровня TNF- α , IL-1, IL-18 и модуляция вирусной активности вследствие увеличения уровня глутатиона [20].

Согласно результатам рандомизированного контролируемого исследования, НАС связывается с глутамином и глицином, образуя мощный антиоксидант, известный как глутатион, который противодействует воспалительной реакции при внебольничной пневмонии [22, 23]. При добавлении к стандартной терапии НАС у пациентов с внебольничной пневмонией отмечено снижение концентрации малонового диальдегида, супероксиддисмутазы, TNF- α , повышение общей антиоксидантной активности. Сделан вывод о том, что при лечении НАС у пациентов с пневмонией может уменьшиться окислительное и воспалительное повреждение [22]. Обнаружено, что при добавлении НАС снижается уровень IL-6-зависимого СРБ при пневмонии, вызванной гриппом А/Н1N1 [25].

Применение НАС способствует уменьшению активности воспаления в легочной ткани. На фоне лечения НАС происходит увеличение содержания нейтрофилов в периферической крови на фоне уменьшения их представительства в ткани респираторного тракта, снижения активности фактора транскрипции NF- κ B в клетках респираторного тракта и снижения концентрации эозинофильных катионных белков в мокроте [26, 27].

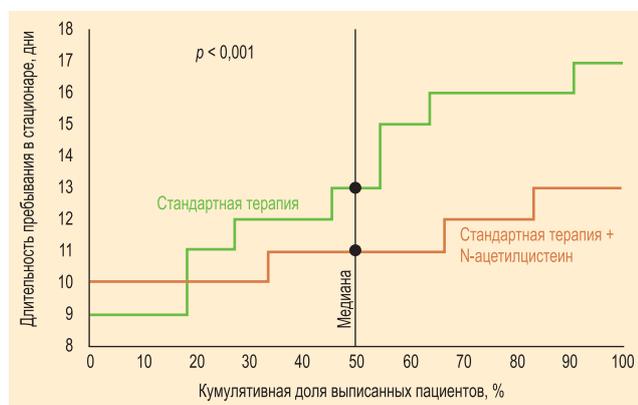


Рис. 5. Кривые Каплана–Мейера продолжительности госпитализации в группах исследования
Figure 5. Kaplan–Meier curves of hospitalization duration in the study groups

Известно, что НАС предотвращает действие трансформирующего гранулоцитарного фактора (TGF)- β_1 , которое способствует эпителиально-мезенхимальной трансдифференцировке и индуцирует фиброзирование, уменьшает активность TGF- β_1 -индуцированной продукции фибронектина, васкулярного эндотелиального гранулоцитарного фактора и коллагена. Также НАС подавляет фосфорилирование фактора *Smad 2/3*, препятствует димеризации мономеров TGF- β_1 , ингибирует функционирование TGF- β_1 -индуцированного гена-репортера [28].

В исследовании, проведенном *H.Ibrahim et al.* (2020), НАС вводился 9 пациентам с тяжелой формой COVID-19 и ДН. На фоне лечения НАС отмечены клиническое улучшение, заметное снижение уровня СРБ у всех пациентов и уровня ферритина у 9 из 10 больных. Предполагается, что механизм действия НАС может включать блокаду вирусной инфекции и последующий «цитокиновый шторм», однако для подтверждения требуются дальнейшие исследования в рамках контролируемых клинических испытаний [12].

В то же время по данным двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого одноцентрового исследования, проведенного в Бразилии, изучено влияние высоких доз НАС на потребность и продолжительность искусственной вентиляции легких, лечение и продолжительность в условиях отделения интенсивной терапии и смертность. Показано, что прием НАС в высоких дозах не оказал влияния на тяжесть течения COVID-19 [29].

Таким образом, для оценки эффективности НАС при COVID-19 необходимы дальнейшие исследования.

Заключение

Показано, что при включении НАС в комплексное лечение среднетяжелой COVID-ассоциированной пневмонии статистически значимо повысились уровень SpO_2 , индекс оксигенации, различие разности (Δ) увеличения индекса оксигенации, интенсивность снижения объема поражения легких и межгрупповое различие (Δ) уменьшения данного показателя. Также отмечены статистически значимо более интенсивный, чем в группе контроля, темп снижения уровня СРБ и сокращение продолжительности госпитализации в группе больных, дополнительно получавших НАС. Результаты исследования свидетельствуют об эффективности включения НАС в комплексное лечение среднетяжелой COVID-ассоциированной пневмонии.

Литература

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 9 (26.10.2020). Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v9%29.pdf?1603788097
2. Rivellese F., Prediletto E. ACE2 at the centre of COVID-19 from paucisymptomatic infections to severe pneumonia. *Autoimmun. Rev.* 2020; 19 (6): 102536. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102536.
3. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395 (10229): 1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
4. Chousterman B.G., Swirski F.K., Weber G.F. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin. Immunopathol.* 2017; 39 (5): 517–528. DOI: 10.1007/s00281-017-0639-8.
5. Pedersen S.F., Ho Y.C. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J. Clin. Invest.* 2020; 130 (5): 2202–2205. DOI: 10.1172/JCI137647.
6. Poe F.L., Corn J. N-acetylcysteine: A potential therapeutic agent for SARS-CoV-2. *Med. Hypotheses.* 2020; 143: 109862. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109862.
7. Cascella M., Rajnik M., Cuomo A. et al. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19) [Updated 2020, Mar. 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
8. Conti P., Ronconi G., Caraffa A. et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2020; 34 (2): 327–331. DOI: 10.23812/CONTI-E.
9. Polonikov A. Endogenous deficiency of glutathione as the most likely cause of serious manifestations and death in COVID-19 patients. *ACS Infect. Dis.* 2020; 6 (7): 1558–1562. DOI: 10.1021/acscinfecdis.0c00288.
10. Cao M., Zhang D., Wang Y. et al. Clinical features of patients infected with the 2019 novel coronavirus (COVID-19) in Shanghai, China. *medRxiv.* [Posted: Mar. 06, 2020]. DOI: 10.1101/2020.03.04.20030395.
11. Абатуров А.Е., Волосовец А.П., Борисова Т.П. Медикаментозное управление окислительно-восстановительным состоянием организма при заболеваниях органов дыхания (часть 2). *Здоровье ребенка.* 2018; 13 (3): 334–337. DOI: 10.22141/2224-0551.13.3.2018.132918.
12. Ibrahim H., Perl A., Smith D. et al. Therapeutic blockade of inflammation in severe COVID-19 infection with intravenous N-acetylcysteine. *Clin. Immunol.* 2020; 219: 108544. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108544.
13. Rahman I., MacNee W. Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (3): 534–554. DOI: 10.1034/j.1399-3003.2000.016003534.x.
14. Luo P., Liu Y., Liu D., Li J. Perspectives for the use of N-acetylcysteine as a candidate drug to treat COVID-19. *Med. Chem.* 2021; 21 (3): 268–272. DOI: 10.2174/1389557520666201027160833.
15. Olsson B., Johansson M., Gabrielsson J., Bolme P. Pharmacokinetics and bioavailability of reduced and oxidized N-acetylcysteine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1988; 34 (1): 77–82. DOI: 10.1007/BF01061422.
16. Kelly G.S. Clinical application of N acetylcysteine. *Altern. Med. Rev.* 1998; 3 (2): 114–127.
17. Авдеев С.Н. Влияние длительного приема N-ацетилцистеина на частоту обострений ХОБЛ. Атмосфера. *Пульмонология и аллергология.* 2007; (1): 12–16.
18. Bernard G.R., Lucht W.D., Niedermeyer M.E. et al. Effect of N-acetylcysteine on the pulmonary response to endotoxin in the awake sheep and upon in vitro granulocyte function. *J. Clin. Invest.* 1984; 73 (6): 1772–1784. DOI: 10.1172/JCI111386.

19. Davreux C.J., Soric I., Nathens A.B. et al. N-acetyl cysteine attenuates acute lung injury in the rat. *Shock*. 1997; 8 (6): 432–438.
 20. Adhikari N., Burns K.E., Meade M.O. Pharmacologic therapies for adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; (4): CD004477. DOI: 10.1002/14651858.CD004477.pub2.
 21. Авдеев С.Н., Батын С.З., Мерзоева З.М., Чучалин А.Г. Высокие дозы N-ацетилцистеина при остром респираторном дистресс-синдроме. *Пульмонология*. 2010; (3): 31–38.
 22. Zhang Q., Ju Y., Ma Y., Wang T. N-acetylcysteine improves oxidative stress and inflammatory response in patients with community acquired pneumonia: A randomized controlled trial. *Medicine* (Baltimore). 2018; 97 (45): e13087. DOI: 10.1097/MD.00000000000013087.
 23. Guglielmetti G., Quaglia M., Sainaghi P.P. et al. “War to the knife” against thromboinflammation to protect endothelial function of COVID-19 patients. *Crit. Care*. 2020; 24 (1): 365. DOI: 10.1186/s13054-020-03060-9.
 24. Pandharipande P.P., Shintani A.K., Hagerman H.E. et al. Derivation and validation of SpO₂/FiO₂ ratio to impute for PaO₂/FiO₂ ratio in the respiratory component of the Sequential Organ Failure Assessment score. *Crit. Care Med.* 2009; 37 (4): 1317–1321. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31819cefa9.
 25. Lai K.Y., Ng W.Y., Osburga Chan P.K. et al. High-dose N-acetylcysteine therapy for novel H1N1 influenza pneumonia. *Ann. Intern. Med.* 2010; 152 (10): 687–688. DOI: 10.7326/0003-4819-152-10-201005180-00017.
 26. Zafarullah M., Li W.Q., Sylvester J., Ahmad M. Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions. *Cell. Mol. Life Sci.* 2003; 60 (1): 6–20. DOI: 10.1007/s000180300001.
 27. Sadowska A.M., Manuel-y-Keenoy B., De Backer W.A. Antioxidant and anti-inflammatory efficacy of NAC in the treatment of COPD: discordant in vitro and in vivo dose-effects: A review. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2007; 20 (1): 9–22. DOI: 10.1016/j.pupt.2005.12.007.
 28. Todd N.W., Luzina I.G., Atamas S.P. Molecular and cellular mechanisms of pulmonary fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2012; 5 (1): 11. DOI: 10.1186/1755-1536-5-11.
 29. de Alencar J.C.C., Moreira C.L., Müller A.D. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial with N-acetylcysteine for treatment of severe acute respiratory syndrome caused by Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin. Infect. Dis.* 2020; ciaa1443 [Preprint. Posted: Sep. 23, 2020]. DOI: 10.1093/cid/ciaa1443.
- Поступила 12.03.20

References

1. Ministry of Health of the Russian Federation. [Temporary guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 7. (03.06.2020)”. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v9%29.pdf?1603788097 (in Russian).
2. Rivellese F., Prediletto E. ACE2 at the centre of COVID-19 from paucisymptomatic infections to severe pneumonia. *Autoimmun. Rev.* 2020; 19 (6): 102536. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102536.
3. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395 (10229): 1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
4. Chousterman B.G., Swirski F.K., Weber G.F. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin. Immunopathol.* 2017; 39 (5): 517–528. DOI: 10.1007/s00281-017-0639-8.
5. Pedersen S.F., Ho Y.C. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J. Clin. Invest.* 2020; 130 (5): 2202–2205. DOI: 10.1172/JCI137647.
6. Poe F.L., Corn J. N-acetylcysteine: A potential therapeutic agent for SARS-CoV-2. *Med. Hypotheses*. 2020; 143: 109862. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109862.
7. Cascella M., Rajnik M., Cuomo A. et al. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19) [Updated 2020, Mar. 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
8. Conti P., Ronconi G., Caraffa A. et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2020; 34 (2): 327–331. DOI: 10.23812/CONTI-E.
9. Polonikov A. Endogenous deficiency of glutathione as the most likely cause of serious manifestations and death in COVID-19 patients. *ACS Infect. Dis.* 2020; 6 (7): 1558–1562. DOI: 10.1021/acsinfecdis.0c00288.
10. Cao M., Zhang D., Wang Y. et al. Clinical features of patients infected with the 2019 novel coronavirus (COVID-19) in Shanghai, China. *medRxiv*. [Posted: Mar. 06, 2020]. DOI: 10.1101/2020.03.04.20030395.
11. Abaturon A.E., Volosovets A.P., Borysova T.P. [Drug management of oxidation-reduction state of the body in respiratory tract diseases (part 2)]. *Zdorov’e rebenka*. 2018; 13 (3): 334–337. DOI: 10.22141/2224-0551.13.3.2018.132918 (in Russian).
12. Ibrahim H., Perl A., Smith D. et al. Therapeutic blockade of inflammation in severe COVID-19 infection with intravenous N-acetylcysteine. *Clin. Immunol.* 2020; 219: 108544. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108544.
13. Rahman I., MacNee W. Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (3): 534–554. DOI: 10.1034/j.1399-3003.2000.016003534.x.
14. Luo P., Liu Y., Liu D., Li J. Perspectives for the use of N-acetylcysteine as a candidate drug to treat COVID-19. *Med. Chem.* 2021; 21 (3): 268–272. DOI: 10.2174/1389557520666201027160833.
15. Olsson B., Johansson M., Gabrielsson J., Bolme P. Pharmacokinetics and bioavailability of reduced and oxidized N-acetylcysteine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1988; 34 (1): 77–82. DOI: 10.1007/BF01061422.
16. Kelly G.S. Clinical application of N acetylcysteine. *Altern. Med. Rev.* 1998; 3 (2): 114–127.
17. Avdeev S.N. [Effect of prolonged N-acetylcysteine administration on COPD exacerbation rates]. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2007; (1): 12–16 (in Russian).
18. Bernard G.R., Lucht W.D., Niedermeyer M.E. et al. Effect of N-acetylcysteine on the pulmonary response to endotoxin in the awake sheep and upon in vitro granulocyte function. *J. Clin. Invest.* 1984; 73 (6): 1772–1784. DOI: 10.1172/JCI111386.
19. Davreux C.J., Soric I., Nathens A.B. et al. N-acetyl cysteine attenuates acute lung injury in the rat. *Shock*. 1997; 8 (6): 432–438.
20. Adhikari N., Burns K.E., Meade M.O. Pharmacologic therapies for adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; (4): CD004477. DOI: 10.1002/14651858.CD004477.pub2.
21. Avdeev S.N., Batyn S.Z., Merzhoeva Z.M., Chuchalin A.G. [High doses of N-acetylcysteine in acute respiratory distress syndrome]. *Pul'monologiya*. 2010; (3): 31–38 (in Russian).

22. Zhang Q., Ju Y., Ma Y., Wang T. N-acetylcysteine improves oxidative stress and inflammatory response in patients with community acquired pneumonia: A randomized controlled trial. *Medicine* (Baltimore). 2018; 97 (45): e13087. DOI: 10.1097/MD.00000000000013087.
23. Guglielmetti G., Quaglia M., Sainaghi P.P. et al. “War to the knife” against thromboinflammation to protect endothelial function of COVID-19 patients. *Crit. Care*. 2020; 24 (1): 365. DOI: 10.1186/s13054-020-03060-9.
24. Pandharipande P.P., Shintani A.K., Hagerman H.E. et al. Derivation and validation of SpO₂/FiO₂ ratio to impute for PaO₂/FiO₂ ratio in the respiratory component of the Sequential Organ Failure Assessment score. *Crit. Care Med*. 2009; 37 (4): 1317–1321. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31819cefa9.
25. Lai K.Y., Ng W.Y., Osburga Chan P.K. et al. High-dose N-acetylcysteine therapy for novel H1N1 influenza pneumonia. *Ann. Intern. Med*. 2010; 152 (10): 687–688. DOI: 10.7326/0003-4819-152-10-201005180-00017.
26. Zafarullah M., Li W.Q., Sylvester J., Ahmad M. Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions. *Cell. Mol. Life Sci*. 2003; 60 (1): 6–20. DOI: 10.1007/s000180300001.
27. Sadowska A.M., Manuel-y-Keenoy B., De Backer W.A. Antioxidant and anti-inflammatory efficacy of NAC in the treatment of COPD: discordant in vitro and in vivo dose-effects: A review. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2007; 20 (1): 9–22. DOI: 10.1016/j.pupt.2005.12.007.
28. Todd N.W., Luzina I.G., Atamas S.P. Molecular and cellular mechanisms of pulmonary fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2012; 5 (1): 11. DOI: 10.1186/1755-1536-5-11.
29. de Alencar J.C.C., Moreira C.L., Müller A.D. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial with N-acetylcysteine for treatment of severe acute respiratory syndrome caused by Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin. Infect. Dis*. 2020; ciaa1443 [Preprint. Posted: Sep. 23, 2020]. DOI: 10.1093/cid/ciaa1443.

Received: March 12, 2020

Информация об авторах / Authors Information

Гайнитдинова Вилия Вилевна – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: ivv_08@mail.ru

Viliya V. Gaynitdinova, Doctor of Medicine, Professor of Pulmonology Department, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: ivv_08@mail.ru

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Pulmonology Department, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Мержоева Замира Магомедовна – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), заведующая пульмонологическим отделением Университетской клинической больницы № 4 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: zamira.merzoeva@bk.ru

Zamira M. Merzoeva, Candidate of Medicine, Associate Professor of Pulmonology Department, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University,

Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Head of Pulmonology Department, University Clinical Hospital No.4, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: zamira.merzoeva@bk.ru

Берикханов Зелымхан Гези-Махмаевич – врач торакального отделения Университетской клинической больницы № 4 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 246-47-42; e-mail: bzelim@yandex.ru
Zelimkhan G.-M. Berikhanov, Thoracic Doctor, Thoracic Department, University Clinical Hospital No.4, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (499) 246-47-42; e-mail: bzelim@yandex.ru

Медведева Инна Валерьевна – врач-пульмонолог пульмонологического отделения Университетской клинической больницы № 4 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 246-75-18; e-mail: pulmonologia61@mail.ru

Inna V. Medvedeva, Pulmonologist, Pulmonology Department, University Clinical Hospital No.4, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (499) 246-75-18, e-mail: pulmonologia61@mail.ru

Горбачева Татьяна Львовна – врач-пульмонолог пульмонологического отделения Университетской клинической больницы № 4 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 246-75-18; e-mail: T9201553@mail.ru

Tat'yana L. Gorbacheva, Pulmonologist, Pulmonology Department, University Clinical Hospital No.4, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (499) 246-75-18; e-mail: T9201553@mail.ru