

DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-7-473-478

Терапевтические возможности применения отхаркивающего муколитического средства с антиоксидантными свойствами при инфекции COVID-19

Г.Л. Игнатова¹, В.Н. Антонов¹, Е.В. Шекланова², М.А. Короткая², М.В. Домрачева², С.О. Зотов²

¹ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Россия

²ГБУЗ «ОКБ № 3», Челябинск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение влияния применения N-ацетилцистеина (НАС) на динамику клинических и рентгенологических изменений у пациентов с COVID-19.

Материал и методы: в исследование включены 111 пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами COVID-ассоциированной пневмонии 2-й и 3-й степени по данным компьютерной томографии (КТ). Средний возраст пациентов составил 49,25 года. Больные 1-й группы (n=55) получали стандартную терапию: фавипиравир, эноксапарин натрия по схеме, дексаметазон, антибактериальная терапия проводилась при наличии показаний. Пациентам 2-й группы (n=56) дополнительно к стандартной терапии был назначен НАС в суточной дозе 1200 мг, внутривенно, разделенный на два приема. Всем пациентам проводилось комплексное обследование: определялся уровень лейкоцитов, С-реактивного белка (СРБ), ферритина, фибриногена, мультиспиральная компьютерная томография и ультразвуковое исследование органов грудной клетки при поступлении, на 7–10-й день нахождения в стационаре, при выписке и через 8 нед. после выписки.

Результаты исследования: исходно пациенты из обеих группы были сопоставимы по демографическим показателям и тяжести состояния. Добавление НАС к стандартной терапии демонстрирует более выраженную положительную динамику и по клиническим симптомам, и по лабораторным показателям. Частота дыхательных движений, частота сердечных сокращений, температура тела были статистически значимо ниже у пациентов 2-й группы уже на 7–10-е сутки наблюдения. Уровни СРБ, ферритина и фибриногена также нормализовались быстрее у пациентов из 2-й группы. Сроки нахождения в стационаре составили у пациентов из 1-й и 2-й групп 15,3 сут и 12,2 сут соответственно ($p < 0,05$).

Заключение: раннее назначение НАС пациентам со среднетяжелым течением новой коронавирусной инфекции COVID-19 позволяет статистически значимо уменьшить объем поражения легочной ткани, добиться снижения уровня воспалительных маркеров (СРБ, ферритина, фибриногена) и способствует более ранней выписке больного.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, N-ацетилцистеин, пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, цитокиновый шторм.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Шекланова Е.В. и др. Терапевтические возможности применения отхаркивающего муколитического средства с антиоксидантными свойствами при инфекции COVID-19. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(7):473–478. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-7-473-478.

Therapeutic possibilities of using an expectorant mucolytic agent with antioxidant properties in COVID-19 infection

G.L. Ignatova¹, V.N. Antonov¹, E.V. Sheklanova², M.A. Korotkaya², M.V. Domracheva², S.O. Zotov²

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

²Regional Clinical Hospital No. 3, Chelyabinsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to study the effect of N-acetylcysteine (NAC) on the dynamics of clinical and radiological changes in patients with COVID-19.

Patients and Methods: the study included 111 patients with moderate and severe forms of COVID-19 pneumonia of the 2nd and 3rd stage according to computed tomography (CT). The median age was 49,25 years. Group 1 (n=55) received standard therapy: favipiravir, enoxaparin sodium according to the regimen, dexamethasone. Antibacterial therapy was conducted according to the indications. In addition to standard therapy, group 2 (n=56) was prescribed with NAC at a daily dose of 1200 mg, intravenously, divided into two doses. All patients underwent a comprehensive examination: WBC count, C-reactive protein (CRP), ferritin, fibrinogen, multispiral computed tomography and ultrasound of the chest organs were determined at admission, on the 7th-10th day of hospitalization, at discharge and 8 weeks after discharge.

Results: initially, patients from both groups were comparable in terms of demographic indicators and condition severity. NAC prescription to the standard therapy showed a more positive trend both in terms of clinical symptoms and laboratory indicators. Respiratory rate, heart rate, and body temperature were statistically significantly lower in group 2 already on the 7th-10th day of follow-up. The levels of CRP, ferritin and fibrinogen also normalized faster in group 2. The periods of stay in the hospital were 15.3 days and 12.2 days, respectively, in patients from groups 1 and 2 ($p < 0,05$).

Conclusions: early prescription with N-acetylcysteine to patients with a moderate course of COVID-19 allowed statistically significantly reducing the volume of lung tissue damage, reducing the level of inflammatory markers (CRP, ferritin, fibrinogen) and contributed to an earlier discharge of the patient.

KEYWORDS: COVID-19, N-acetylcysteine, pneumonia, acute respiratory distress syndrome, cytokine storm.

FOR CITATION: Ignatova G.L., Antonov V.N., Shekhanova E.V. et al. Therapeutic possibilities of using an expectorant mucolytic agent with antioxidant properties in COVID-19 infection. *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(7):473–478 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-7-473-478.

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее распространенным клиническим проявлением нового варианта коронавирусной инфекции COVID-19 является двустороннее вирусное диффузное альвеолярное повреждение с микроангиопатией и развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). В ряде случаев возникает гиперкоагуляционный синдром с тромбозами и тромбоэмболиями, возможно поражение других органов и систем, развитие сепсиса и септического шока.

ОРДС — ведущая причина смерти у пациентов с COVID-19 — включает в себя системную воспалительную реакцию и «цитокиновый шторм» в результате выброса большого количества провоспалительных цитокинов и хемокинов, которые вызывают неконтролируемую активацию иммунной системы [2].

Высокие уровни интерлейкина (ИЛ) 8, активного хемотактанта для нейтрофилов, были обнаружены на раннем этапе у инфицированных пациентов с атипичной пневмонией [3]. После активации нейтрофилы быстро рекрутируются в места воспаления в легких, где производят и выделяют цитокины, ферменты, включая нейтрофильную эластазу (НЭ), реактивные формы кислорода (РФК), и способствуют образованию нейтрофильных внеклеточных ловушек [4].

Активностью НЭ можно частично объяснить значительное увеличение уровня D-димера и появление легочных кровотечений, наблюдаемых у пациентов с COVID-19. Кроме того, НЭ может способствовать активации плазминогена, что приводит к нарушению фибринолиза. Это говорит о том, что НЭ опосредованные реакции могут служить основой активации и формирования внутрисосудистой коагуляции, что частично объясняет, почему эмболия легких обычно возникает у находящихся в критическом состоянии пациентов с COVID-19 в отделении интенсивной терапии [5].

Также для борьбы с вирусной инфекцией организму необходим клеточный иммунитет, который регулируется оксидантно-антиоксидантным балансом. Этот баланс поддерживается антиоксидантами, включая глутатион. В иммунных клетках пожилых людей или людей с ослабленным иммунитетом уровни РФК повышаются из-за снижения содержания глутатиона, что вызывает дисрегуляцию иммунных реакций, особенно функций, опосредованных Т-клетками.

Воспалительный ответ можно проследить до пути вирусного входа через его рецептор АПФ2. Ангиотензинпреобразующий фермент 2 (АПФ2) — это протеаза, которая вместе со своим спутником — ангиотензинпреобразующим ферментом (АПФ) принимает участие в ренин-ангиотензиновой системе (РАС). Они локализованы на поверхности клетки и конкурируют за одни и те же субстраты: ангиотензин I (АТII) и ангиотензин II (АТIII). АПФ2 противодействует активности АПФ, уменьшая количество АТII. Эффекты этих двух ферментов противоположны: активность АПФ при-

водит к вазоспазму, окислительному стрессу, воспалению и апоптозу, в то время как АПФ2 вызывает вазодилатацию, ангиогенез и противовоспалительное, антиоксидантное и антиапоптотическое действие [6]. Окислительный стресс, создаваемый активностью АПФ, обусловлен влиянием его продукта, АТII, который увеличивает выработку РФК за счет активации NADPH-оксидазы и генерации пероксинитритовых анионов.

Взаимодействие S-белков SARS-CoV-2 с АПФ2 является ключевым и критическим моментом в цикле репликации вируса. Домен связывания рецепторов вирусных белков и АПФ2 имеет несколько фрагментов цистеина. Молекулярное динамическое моделирование показало, что средство связывания было значительно нарушено, когда все дисульфидные связи как белка АПФ2, так и SARS-CoV-2 были сокращены до тиольных групп. Эти результаты согласуются с мнением о том, что восстановление дисульфидов в сульфгидрильные группы ухудшает связывание белка-шипа SARS-CoV-2 с АПФ2 и обеспечивает молекулярную основу тяжести протекания инфекции COVID-19 из-за окислительного стресса [7].

N-ацетил-L-цистеин (N-acetyl-L-cysteine, NAC) является предшественником восстановленного глутатиона. Благодаря своей хорошей переносимости это плейотропное лекарственное средство было предложено не только в качестве муколитического средства, но и в качестве профилактического и терапевтического препарата при различных расстройствах, связанных с истощением глутатиона и окислительным стрессом. В очень высоких дозах NAC также используется в качестве антидота при интоксикации парацетамолом. Тиолы блокируют АПФ2, тем самым препятствуя проникновению SARS-CoV-2 в клетки. Можно ожидать, что применение высоких доз NAC будет играть адъювантную роль в лечении тяжелых случаев COVID-19 [8].

Цель исследования: изучение влияния применения NAC на динамику клинических и рентгенологических изменений у пациентов с COVID-19.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 111 пациентов со средне-тяжелой и тяжелой формами COVID-ассоциированной пневмонии 2-й и 3-й степени по данным компьютерной томографии (КТ), проходившие лечение в ГБУЗ «ОКБ № 3» г. Челябинска. Средний возраст пациентов составил 49,25 года (95% доверительный интервал (ДИ) 42,6–55,9 года). Диагноз COVID-19 выставлялся при наличии положительного результата полимеразной цепной реакции (ПЦР) и/или клинико-рентгенологически при наличии характерной клинической картины и характерных признаков полисегментарной вирусной пневмонии COVID-19. Критерии включения: температура тела $>38^{\circ}\text{C}$, частота дыхательных движений (ЧДД) >22 в минуту, одышка при физических

нагрузках, изменения при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения (объем поражения минимальный или средний; КТ 2–3-й степени), периферическая кислородная сатурация (SpO_2) <95%, уровень С-реактивного белка (СРБ) сыворотки крови >10 мг/л.

Критерии исключения: несоответствие критериям включения, отказ пациента от участия в исследовании. Всем пациентам проводили комплексное обследование: определяли уровень лейкоцитов, СРБ, ферритина, фибриногена, проводили мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) и ультразвуковое исследование органов грудной клетки при поступлении, на 7–10-й день нахождения в стационаре, при выписке и через 8 нед. после выписки. Объем поражения легочной ткани по МСКТ рассчитывался на основании эмпирической визуальной шкалы, определялся в процентах [1, 9]. Ультразвуковая диагностика поражения легочной ткани проводилась по Blue protocol, далее введена балльная оценка объема поражения: 4 балла — тотальное, 3 балла — субтотальное, 2 балла — умеренное, 1 балл — минимальное, 0 баллов — нет поражения [10]. Пациенты были разделены случайным образом на 2 группы: больные 1-й группы (n=55) получали стандартную терапию согласно Временным методическим рекомендациям МЗ РФ (версия 10 от 08.02.2021): фавипиравир, эноксапарин натрия по схеме, дексаметазон, антибактериальная терапия проводилась при наличии показаний. Пациентам 2-й группы (n=56) дополнительно к стандартной терапии был назначен НАС (Флуимуцил 300 мг, Замбон) в суточной дозе 1200 мг, внутривенно, доза разделена на два приема. Эффективность лечения оценивали по динамике клинической картины, лабораторных показателей (уровень лейкоцитов, СРБ, ферритина, фибриногена), изменений показателей МСКТ и УЗИ. Для статистической обработки полученных результатов использовалась программа Statistica для Windows 13.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходные демографические характеристики пациентов представлены в таблице 1. Пациенты в группах не отличались по возрасту, полу, времени появления респираторных симптомов и объему поражения легочной ткани на момент включения в протокол.

Основные результаты обследования и их динамика представлены в таблице 2.

Назначение НАС к стандартной терапии демонстрирует более положительную динамику как по клиническим симптомам, так и по лабораторным показателям. Выраженность одышки, тахикардии, лихорадки имела достоверные статистические отличия у пациентов 2-й группы уже на 7–10-е сутки наблюдения. Данные изменения могут свидетельствовать о противовоспалительном влиянии препарата на основные патогенетические механизмы новой коронавирусной инфекции. В подтверждение этого свидетельствует и динамика лабораторных изменений: уровни СРБ, ферритина и фибриногена нормализовались существенно быстрее у пациентов, получавших НАС. Количество лейкоцитов приходило к норме к 7–10 суткам наблюдения.

Более показательны морфологические изменения в легочной ткани, определяемые при помощи рентгенологических и ультразвуковых методов исследования. У пациентов, которым НАС был назначен в ранние сроки заболевания,

отчетливо прослеживается положительная динамика восстановления легочной паренхимы, и через 8 нед. наблюдения отмечается уже практически 100% ее нормализация. У больных без назначения НАС данные процессы значительно отсрочены по времени, хотя и к 8-й неделе наблюдения не отмечается формирование легочного фиброза.

Использование УЗ-диагностики позволяет значительно снизить лучевую нагрузку, не теряя при этом диагностической значимости. На приведенной серии исследований четко прослеживается восстановление воздушности легочной ткани с уменьшением В-линий (рис. 1).

Динамика изменений легочной ткани полностью коррелирует с МСКТ-картиной (рис. 2).

При анализе сроков нахождения пациентов в стационаре отмечена статистически достоверная разница в группе получавших НАС. Сроки нахождения в стационаре составили у пациентов из 1-й и 2-й групп 15,3 (95% ДИ 14,3–16,2) и 12,2 (95% ДИ 11,1–13,2) сут соответственно ($p < 0,05$). В среднем на 3,1 сут больные были раньше выписаны из стационара на амбулаторное долечивание, что, помимо клинической, говорит и об экономической эффективности применения данного препарата в комплексном лечении COVID-19.

Вышеописанные изменения в клинической, лабораторной и инструментальной картине у пациентов с коронавирусной инфекцией показали эффективность НАС в основном при среднетяжелой форме COVID-19. При анализе историй болезни пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии, подобной динамики выявлено не было. Однако применение НАС на ранних стадиях патологического процесса позволяет добиться более легкого течения заболевания и замедляет переход в тяжелые формы.

Таблица 1. Характеристики пациентов
Table 1. Patients' characteristics

Характеристики Characteristics	1-я группа (n=55) Group 1 (n=55)	2-я группа (n=56) Group 2 (n=56)	Значение p p-value
Возраст, лет Age, years	49,1 (95% ДИ 42,6–55,6) (95% CI 42.6–55.6)	49,5 (95% ДИ 43,1–55,9) (95% CI 43.1–55.9)	$p > 0,05$
Пол / Gender Мужской / Male Женский / Female	33 22	35 21	$p > 0,05$ $p > 0,05$
Объем поражения по МСКТ Lesion volume according to MSCT			
КТ-2 / СТ-2	24	23	$p > 0,05$
КТ-3 / СТ-3	31	33	$p > 0,05$
Появление респираторных симптомов, дней Occurrence of respiratory signs, days	4,5 3,5–5,4	4,6 3,6–5,6	$p > 0,05$
Сроки нахождения в стационаре, дней Terms of hospitalisation, days	15,3 14,3–16,2	12,2 11,1–13,2	$p < 0,05$

Примечание. ДИ — доверительный интервал.

Note. CI — confidence interval; MSCT — Multispiral computed tomography.

Таблица 2. Динамика основных результатов обследования пациентов

Table 2. Time course of the main examination results of patients

Результаты исследования Examination results	1-я группа (n=55) / Group 1 (n=55)				2-я группа (n=56) / Group 2 (n=56)			
	Поступле- ние Admission	7-10-й день 7 th -10 th day	Выписка Discharge	8-я неделя Week 8	Поступле- ние Admission	7-10-й день 7 th -10 th day	Выписка Discharge	8-я неделя Week 8
	1	2	3	4	5	6	7	8
ЧДД, дыханий в минуту RR, breaths per minute	22,4 (21,3; 23,4)	21,5 (20,4; 22,6)	19,3 (18,2; 20,3)	18,9 (17,5; 20,3)	22,5 (21,4; 23,6)	19,4 ^a (18,5; 20,3)	19,1 (18,0; 20,1)	18,4 (17,2; 19,5)
ЧСС, ударов в минуту HR, beats per minute	91,9 (82,3; 101,4)	83,1 (76,8; 89,3)	69,9 (67,2; 72,6)	66,8 (61,4; 72,2)	92,6 (83,4; 102,3)	70,3 ^a (65,3; 75,3)	66,7 (62,1; 71,2)	65,9 (60,6; 71,3)
АД систолическое, мм рт. ст. Systolic blood pressure, mmHg	122,2 (118,1; 126,2)	120,4 (116,6; 124,2)	119,7 (115,2; 124,2)	119,5 (115,8; 123,2)	121,9 (118,3; 125,6)	120,3 (115,4; 125,2)	119,4 (115,6; 123,2)	119,8 (115,9; 123,6)
АД диастолическое, мм рт. ст. Diastolic blood pressure, mmHg	89,6 (86,5; 92,6)	88,8 (85,2; 92,3)	85,2 (81,1; 89,3)	84,4 (80,3; 88,5)	88,9 (85,4; 92,3)	88,9 (85,6; 92,1)	85,3 (81,5; 89,1)	85,4 (81,2; 89,5)
SpO₂, %	92,1 (89,2; 94,9)	93,3 (91,2; 95,3)	94,8 (93,6; 95,9)	95,5 (94,8; 96,1)	91,6 (89,4; 93,7)	94,9 (93,7; 96,1)	95,6 (94,6; 96,5)	95,9 (95,1; 96,8)
Температура тела, °С Body temperature, °C	37,9 (37,4; 38,5)	37,5 (37,2; 37,8)	36,5 (36,1; 36,8)	36,3 (36,1; 36,5)	38,4 (37,9; 38,8)	36,7 ^a (36,2; 37,1)	36,5 (36,1; 36,8)	36,4 (36,2; 36,6)
Уровень лейкоцитов, 10⁹/л WBC count, 10 ⁹ /L	4,2 (3,3; 5,1)	4,7 (4,1; 5,3)	5,7 (5,1; 6,2)	5,8 (5,4; 6,3)	3,7 (3,1; 4,2)	5,8 ^a (5,4; 6,1)	6,0 (5,5; 6,5)	5,9 (5,5; 6,4)
СРБ, мг/л CRP, mg/L	57,2 (46,6; 67,8)	36,9 (32,3; 41,5)	10,6 (9,9; 11,2)	5,1 (3,5; 6,6)	52,8 (47,2; 58,3)	30,1 ^a (28,5; 31,7)	5,4 (4,8; 5,9)	2,3 ^b (1,2; 3,4)
Ферритин, мкг/л Ferritin, µg/L	300,7 (255,5; 345,8)	266,1 (215,4; 316,7)	176,2 (134,6; 217,8)	105,7 (98,5; 112,9)	309,0 (265,3; 352,7)	196,5 ^a (189,2; 203,7)	143,4 ^c (121,3; 165,4)	72,9 ^b (67,4; 78,3)
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	5,4 (4,2; 6,5)	4,3 (3,9; 4,6)	3,8 (3,6; 3,9)	2,9 (2,2; 3,6)	5,5 (4,4; 6,6)	3,5 ^a (3,1; 3,8)	1,8 ^c (1,4; 2,2)	1,4 ^b (0,9; 1,8)
МСКТ, % MSCT, %	46,8 (25,8; 67,8)	38,9 (25,1; 52,6)	24,1 (15,6; 32,6)	12,1 (5,2; 18,9)	47,4 (25,9; 68,8)	33,9 (23,4; 44,3)	13,8 (6,3; 21,2)	2,7 ^b (0,5; 4,8)
Оценка поражений по УЗИ, баллов Assessment of lesions by ultrasound, score	2,7 (2,1; 3,3)	2,1 (1,8; 2,4)	1,8 (1,5; 2,0)	0,9 (0,5; 1,2)	2,8 (2,2; 3,3)	1,6 (1,2; 1,9)	0,9 ^c (0,6; 1,1)	0,2 ^b (0,1; 0,3)

Примечание. ЧДД — частота дыхательных движений; ЧСС — частота сердечных сокращений; а — $p2,6 < 0,05$; b — $p4,8 < 0,05$; c — $p3,7 < 0,05$; данные представлены как среднее (95% доверительный интервал).

Note. RR — respiratory rate; HR — heart rate; WBC — white blood cells; CRP — C-reactive protein; a — $p2,6 < 0,05$; b — $p4,8 < 0,05$; c — $p3,7 < 0,05$; the data are presented as the mean value (95% CI).

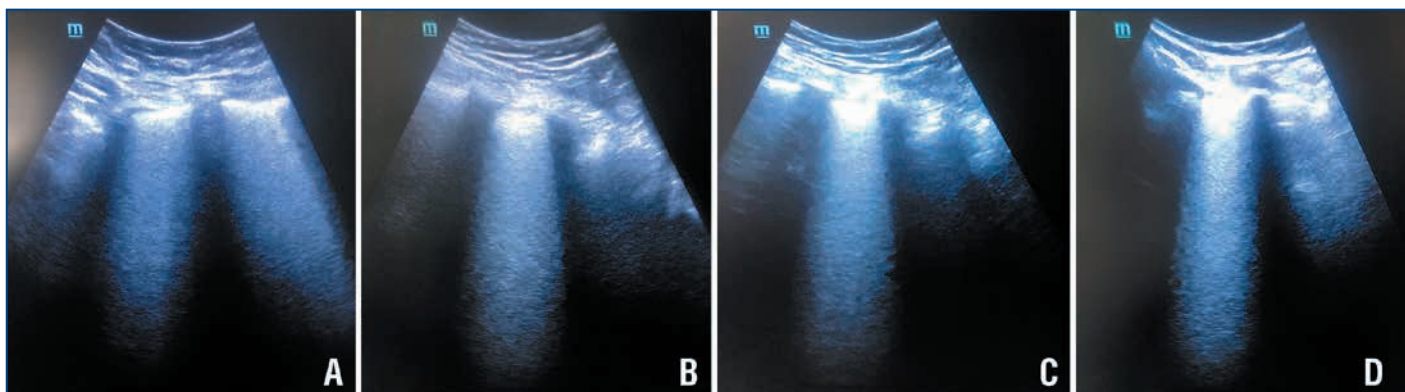


Рис. 1. Динамика УЗ-изменений легочной ткани у пациента 36 лет с диагнозом «новая коронавирусная инфекция COVID-19, тяжелая форма». А — исходно, В — 7-й день, С — 20-й день, D — 36-й день

Fig. 1. Time course of ultrasound changes in lung tissue in a 36-year-old patient, male, diagnosed with COVID-19, severe form. A — initially, B — the 7th day, C — the 20th day, D — the 36th day



Рис. 2. Динамика МСКТ-изменений у пациента 36 лет с диагнозом «новая коронавирусная инфекция COVID-19, тяжелая форма». А — исходно, В — 7-й день, С — 20-й день

Fig. 2. Time course of MSCT changes in a 36-year-old patient, male, with a diagnosis of COVID-19, severe form. A — initially, B — the 7th day, C — the 20th day

Выводы

Потенциальная возможность и целесообразность включения НАС в комплекс лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией широко обсуждаются как в международной, так и в отечественной литературе. Приводятся следующие аргументы:

1. Белки Е и S SARS-CoV-2 взаимодействуют через дисульфидные связи, НАС может их расщеплять. Это может уменьшить репликацию вируса SARS-CoV-2 [11].
2. Исследования *in vitro* показали, что НАС снижает связи АТФ с рецептором АТФ типа 1 и имеет дозозависимый эффект. Это может снизить тяжесть легочных проявлений COVID-19 [12]. В доклинических исследованиях *in vitro* и клинических исследованиях показано, что НАС блокирует рецепторы АПФ. Это говорит о том, что, блокируя АПФ, НАС может обеспечить защиту от патологического воздействия ангиотензина II, тем самым уменьшить риск заражения и воспаление в легочной ткани [13].
3. Синдром «цитокинового шторма» и высвобождение активных форм кислорода могут быть уменьшены антиоксидантным эффектом НАС [14].
4. Было показано, что НАС восстанавливает запасы тромбоцитов, что также отражается на клинических проявлениях при COVID-19 [15]. С.Н. Авдеевым было показано увеличение индекса оксигенации, более быстрое уменьшение объема поражения легких, снижение уровня СРБ и сокращение длительности госпитализации у пациентов, которым был назначен НАС [16]. Ранее назначение НАС пациентам со среднетяжелым течением новой коронавирусной инфекции COVID-19 позволяет статистически значимо уменьшить объем поражения легочной ткани, добиться снижения уровня воспалительных маркеров (СРБ, ферритина, фибриногена) и способствует более ранней выписке больного из стационара.

Благодарность

Редакция благодарит компанию «Замбон» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Aknowledgement

The technical edition is supported by Zambon.

Литература/References

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11» (утверждены Министерством здравоохранения РФ 7.05.2021) (Электронный ресурс.) URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/735/original/BMP_COVID-19.pdf (дата обращения: 25.06.2021).
- [Interim guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 11" (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on May 7, 2021) (Electronic resource.) URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/735/original/BMP_COVID-19.pdf (access date: 25.06.2021) (in Russ.)].
2. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
3. Shi Z., Puyo C.A. N-Acetylcysteine to Combat COVID-19: An Evidence Review. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:1047–1055. DOI: 10.2147/TCRM.S273700.
4. Jorge-Aarón R.M., Rosa-Ester M.P. N-acetylcysteine as a potential treatment for COVID-19. *Future Microbiol*. 2020;15:959–962. DOI: 10.2217/fmb-2020-0074.
5. Thierry A.R. Anti-protease Treatments Targeting Plasmin(ogen) and Neutrophil Elastase May Be Beneficial in Fighting COVID-19. *Physiol Rev*. 2020;100(4):1597–1598. DOI: 10.1152/physrev.00019.2020.
6. De Flora S., Balansky R., La Maestra S. Rationale for the use of N-acetylcysteine in both prevention and adjuvant therapy of COVID-19. *FASEB J*. 2020;34(10):13185–13193. DOI: 10.1096/fj.202001807.
7. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181:271–280.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
8. Wrotek S., Sobocińska J., Kozłowski H.M. et al. New insights into the role of glutathione in the mechanism of fever. *Int J Mol Sci*. 2020;21:pii: E1393.
9. Inui S., Fujikawa A., Jitsu M. et al. Chest CT Findings in Cases from the Cruise Ship "Diamond Princess" with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2020;2(2):e200110. DOI: 10.1148/rct.2020200110.
10. Lichtenstein D.A. Lung Ultrasound in the Critically Ill. *The BLUE Protocol*. Cham: Springer; 2016:376. DOI: 10.1186/2110-5820-4-1.
11. Schoeman D., Fielding B.C. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology*. 2019;16(1):69. DOI: 10.1186/s12985-019-1182-0.
12. Ullian M.E., Gelasco A.K., Fitzgibbon W.R. et al. N-acetylcysteine decreases angiotensin II receptor binding in vascular smooth muscle cells. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(8):2346–2353. DOI: 10.1681/ASN.2004060458.
13. Boesgaard S., Aldershvile J., Poulsen H.E. et al. N-acetylcysteine inhibits angiotensin converting enzyme in vivo. *J Pharmacol Exp Ther*. 1993;265(3):1239–1244.

14. McCarty M.F., DiNicolantonio J.J. Nutraceuticals have potential for boosting the type 1 interferon response to RNA viruses including influenza and coronavirus. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63(3):383–385. DOI: 10.1016/j.pcad.2020.02.007.
15. Wang B., Yee Aw. T., Stokes K.Y. N-acetylcysteine attenuates systemic platelet activation and cerebral vessel thrombosis in diabetes. *Redox Biol.* 2018;14:218–228. DOI: 10.1016/j.redox.2017.09.005.
16. Авдеев С.Н., Гайнитдинова В.В., Мерзоева З.М. и др. N-ацетилцистеин в комплексном лечении COVID-ассоциированной пневмонии. *РМЖ.* 2021;3:13–18. [Avdeev S.N., Gainitdinova V.V., Merzhoeva Z.M. et al. N-acetylcysteine in the complex treatment of COVID-19 pneumonia. *RMJ.* 2021;3:13–18 (in Russ.).]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Игнатова Галина Львовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России; 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64; ORCID iD 0000-0002-0877-6554.

Антонов Владимир Николаевич — д.м.н., профессор кафедры терапии института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России; 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64; ORCID iD 0000-0002-3531-3491.

Шекланова Елена Васильевна — к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «ОКБ № 3»; 454021, Россия, г. Челябинск, пр-т Победы, д. 287; ORCID iD 0000-0003-4727-9515.

Короткая Марина Александровна — заведующая отделением рентгенологии ГБУЗ «ОКБ № 3»; 454021, Россия, г. Челябинск, пр-т Победы, д. 287; ORCID iD 0000-0002-7523-1386.

Домрачева Марина Андреевна — врач ультразвуковой диагностики ГБУЗ «ОКБ № 3»; 454021, Россия, г. Челябинск, пр-т Победы, д. 287; ORCID iD 0000-0002-6538-5533.

Зотов Олег Семенович — заведующий инфекционным отделением ГБУЗ «ОКБ № 3»; 454021, Россия, г. Челябинск, пр-т Победы, д. 287; ORCID iD 0000-0001-7469-2386.

Контактная информация: Антонов Владимир Николаевич, e-mail: ant-vn@yandex.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 13.07.2021.

Поступила после рецензирования 05.08.2021.

Принята в печать 30.08.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Galina L. Ignatova — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy of the Institute of Continuous Professional Education, South Ural State Medical University; 64 Vorovskyi str., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0877-6554.

Vladimir N. Antonov — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Therapy of the Institute of Continuous Professional Education, South Ural State Medical University; 64 Vorovskyi str., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3531-3491.

Elena V. Sheklanova — C. Sc. (Med.), Deputy Chief Officer for Medicine, Regional Clinical Hospital No. 3; 287, Pobedy Avenue, Chelyabinsk, 454021, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4727-9515.

Marina A. Korotkaya — Head of the Department of Radiology, Regional Clinical Hospital No. 3; 287, Pobedy Avenue, Chelyabinsk, 454021, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7523-1386.

Marina A. Domracheva — doctor of ultrasound diagnostics, Regional Clinical Hospital No. 3; 287, Pobedy Avenue, Chelyabinsk, 454021, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6538-5533.

Semyon O. Zotov — Head of the Department of Infectious Diseases, Regional Clinical Hospital No. 3; 287, Pobedy Avenue, Chelyabinsk, 454021, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7469-2386.

Contact information: Vladimir N. Antonov, e-mail: ant-vn@yandex.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 13.07.2021.







Revised 05.08.2021.

Accepted 30.08.2021.

ОРИГИНАЛЬНЫЙ МУКОЛИТИК-АНТИОКСИДАНТ РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ И ИНГАЛЯЦИЙ

ФЛУИМУЦИЛ®

N-ацетилцистеин¹

-  Прямое муколитическое действие¹
-  Антиоксидантное действие¹
-  Фибринолитическое действие*
-  Противовоспалительное действие¹
-  Цитопротекторное действие¹
-  Активен при гнойной мокроте¹



РУ: П N012974/01

* За счет стимуляции мукозных клеток бронхов, секрет которых лизирует фибрин.
1. Инструкция по применению препарата Флуимуцил®

ООО «Замбон Фарма», Россия, 121002, Москва, Глазовский пер., д. 7, Тел: (495) 933-38-30/32.