

# Патогенетичне лікування хворих на COVID-19 на амбулаторному етапі

М.М. Островський<sup>1</sup>, Л.І. Конопкіна<sup>2</sup>, К.Ю. Гашинова<sup>2</sup>, Г.Л. Гуменюк<sup>3, 5</sup>, Д.В. Добрянський<sup>4</sup>, О.Л. Боророва<sup>5</sup>

1. Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна
2. Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна
3. Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна
4. Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна
5. ДУ «Національний інститут фізіотерапії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ, Україна

**Конфлікт інтересів:** відсутній

**РЕЗЮМЕ.** Минуло понад 2 роки відтоді, як світ стикнувся з коронавірусною хворобою (COVID-19), але пандемія все ще триває. Сьогодні ми набагато краще розуміємо особливості патогенезу захворювання й імунні механізми захисту, що відкриває нові можливості патогенетичного лікування коронавірусної інфекції. Наразі відомо, що COVID-19 часто має хвилеподібний перебіг: перша хвиля, що характеризується легкими симптомами, після тимчасового покращення переходить у другу хвилю (так звану легеневу фазу), перебіг якої є значно тяжчим і нерідко закінчується летально. Тому важливо ще на ранньому етапі призначити ефективне лікування, що дасть можливість змінити траєкторію першої хвилі та не допустити її переходу до фатального «дев'ятого валу». Цього можна досягти завдяки як стримуванню реплікації вірусу SARS-CoV-2 шляхом використання етіотропної терапії, так і своєчасному застосуванню комплексної патогенетичної терапії, спрямованої на пригнічення запальної реакції з метою запобігання цитокіновому шторму, протекції пневмоцитів, нівелювання наслідків оксидантного стресу та можливих порушень коагуляційної системи. Такий комплексний підхід особливо важливий у пацієнтів похилого віку або з хронічними серцево-судинними, бронхолегеневими й ендокринними захворюваннями. У цьому огляді наводимо доказову базу ефективності патогенетичної терапії COVID-19. Сподіваємося, що представлена терапевтична стратегія допоможе лікарям підвищити ефективність амбулаторного ведення пацієнтів з коронавірусною інфекцією.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** COVID-19, SARS-CoV-2, патогенез, патогенетична терапія, цитокіновий шторм, оксидантний стрес, імунотромбоз.

## Pathogenetic treatment of patients with COVID-19 at the outpatient stage

M.M. Ostrovskiy<sup>1</sup>, L.I. Konopkina<sup>2</sup>, K.Yu. Gashynova<sup>2</sup>, G.L. Gumeniuk<sup>3, 5</sup>, D.V. Dobrianskiy<sup>4</sup>, O.L. Bororova<sup>5</sup>

1. Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine
2. Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine
3. National University of Healthcare of Ukraine named after P.L. Shupyk, Kyiv, Ukraine
4. National Medical University named after O.O. Bohomolets, Kyiv, Ukraine
5. SI "National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

**Conflict of interest:** none

**ABSTRACT.** It has been over 2 years since the world run into coronavirus disease (COVID-19), but the pandemic is still going. Today we have a much better understanding of the pathogenesis of the disease and immune defense mechanisms, which opens up new possibilities for the pathogenetic treatment of coronavirus infection. It is known that COVID-19 often has a wavy course: the first wave, which is characterized by mild symptoms, after a temporary improvement passes into the second wave (so-called pulmonary phase), which is much more severe and often fatal. Therefore, it is important to prescribe effective treatment at the early stage of COVID-19, which will allow to change the trajectory of the first wave and prevent its transition to the fatal "ninth shaft". This can be achieved by inhibiting the replication of SARS-CoV-2 virus with etiotropic therapy, and by using of complex pathogenetic therapy to suppress inflammation and prevent cytokine storm, to protect pneumocytes, to minimize the effects of oxidative stress, possible interruption of the coagulation system. This complex approach is especially important for elderly patients or those with chronic cardiovascular, bronchopulmonary and endocrine diseases. In this review, we present the evidence base for the effectiveness of COVID-19 pathogenetic therapy. We hope that the presented therapeutic strategy will help physicians to improve the effectiveness of outpatient management of patients with coronavirus infection.

**KEY WORDS:** COVID-19, SARS-CoV-2, pathogenesis, pathogenetic therapy, cytokine storm, oxidative stress, immunotrombosis.

## Патогенетическое лечение больных COVID-19 на амбулаторном этапе

Н.Н. Островский<sup>1</sup>, Л.И. Конопкина<sup>2</sup>, Е.Ю. Гашинова<sup>2</sup>, Г.Л. Гуменюк<sup>3,5</sup>, Д.В. Добрянский<sup>4</sup>, Е.Л. Боророва<sup>5</sup>

1. Ивано-Франковский национальный медицинский университет, г. Ивано-Франковск, Украина

2. Днепропетровский государственный медицинский университет, г. Днепр, Украина

3. Национальный университет здравоохранения Украины им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

4. Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

5. ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев, Украина

**Конфликт интересов:** отсутствует

**РЕЗЮМЕ.** Прошло более 2 лет с тех пор, как мир столкнулся с коронавирусной болезнью (COVID-19), однако пандемия все еще продолжается. Сегодня мы гораздо лучше понимаем особенности патогенеза заболевания и иммунные механизмы защиты, открывающие новые возможности патогенетического лечения коронавирусной инфекции. Сейчас известно, что COVID-19 часто имеет волнообразное течение: первая волна, характеризующаяся легкими симптомами, после временного улучшения переходит во вторую волну (так называемую легочную фазу), течение которой значительно тяжелее и нередко заканчивается летально. Поэтому важно еще на раннем этапе назначить соответствующее лечение, которое позволит изменить траекторию первой волны и не допустить ее перехода в роковой «девятый вал». Этого можно достичь за счет как сдерживания репликации вируса SARS-CoV-2 путем использования этиотропной терапии, так и своевременного применения патогенетической терапии для угнетения воспаления с целью предупреждения цитокинового шторма, протекции пневмоцитов, нивелирования последствий оксидантного стресса и возможных нарушений коагуляционной системы. Такой подход особенно важен у пациентов пожилого возраста или с хроническими сердечно-сосудистыми, бронхолегочными и эндокринными заболеваниями. В этом обзоре приводим доказательную базу эффективности патогенетической терапии COVID-19. Надеемся, что представленная терапевтическая стратегия позволит врачам повысить эффективность амбулаторного ведения пациентов с коронавирусной инфекцией.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** COVID-19, SARS-CoV-2, патогенез, патогенетическая терапия, цитокиновый шторм, оксидантный стресс, иммунотромбоз.

Сьогодні всі міжнародні медичні спільноти перебувають у пошуках ефективного лікування пацієнтів з коронавірусною хворобою (COVID-19). Високі титри вірусу, інтенсивні цитокінотві/хемокінові запальні відповіді й оксидантний стрес є причинами тяжкого перебігу захворювання та високої летальності. Досвід лікування під час минулих епідемій SARS і MERS свідчить, що патогенетична та симптоматична терапія є ефективними заходами для поліпшення прогнозу й перебігу захворювання.

Щоб зрозуміти суть синдромно-патогенетичного підходу до лікування пацієнтів з COVID-19, варто докладніше розглянути інформацію про ті клінічно значущі зміни, які виникають в організмі під впливом вірусу SARS-CoV-2. У результаті зв'язування S-протеїну вірусу з рецептором ангіотензинперетворюючого ферменту-2 (АПФ-2) відбувається проникнення вірусу SARS-CoV-2 до клітини. Слід зазначити, що для подальшого проникнення вірусу до клітини необхідне розщеплення протеїну АПФ-2, що здійснюється за допомогою трансмембранної серинової протеази-2 (TMPRSS2).

Масове інфікування клітин-мішеней спричиняє зростання вірусного навантаження SARS-CoV-2 (кількість вірусних часток у певному об'ємі біологічної рідини зараженого організму – копій/мл), що діє як сигнал активації для імунної системи, зумовлюючи опосередковані протівірусні реакції різної вираженості. Що вищим є вірусне навантаження, то більшою є ймовірність тяжкого клінічного перебігу та прогресування COVID-19 у зв'язку з надмірним

утворенням прозапальних цитокінів (С-реактивного білка – СРБ, інтерлейкіну-6 – ІЛ-6, ІЛ-1β, інтерферону-γ, фактора некрозу пухлини – ФНП) та розвитком вираженої системної запальної реакції [1].

Основною причиною тяжкого перебігу та летальності при COVID-19 є тяжке ураження легень. У перші дні захворювання пацієнти зазвичай відзначають симптоми вірусної інфекції верхніх дихальних шляхів (найчастіше підвищення температури тіла та кашель). На ранній фазі розвитку інфекції альвеолярні макрофаги, розпізнавши SARS-CoV-2, починають виділяти прозапальні інтерлейкіни й хемокіни, котрі стимулюють збільшення кількості ефektorних Т-лімфоцитів у місці ураження вірусом. Високий рівень продукції прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-1β, ФНП та ін.) забезпечує міграцію великої кількості моноцитів і нейтрофілів, які інтенсифікують запалення та спричиняють розвиток набряку тканини легень. Спостерігаються апоптоз легеневих епітеліальних та ендотеліальних клітин, ушкодження клітинних бар'єрів, порушення процесів перекисного окислення ліпідів клітинних мембран, посилення судинної проникності, наслідком чого є дифузний набряк легеневої тканини, що зумовлює порушення газообміну в альвеолах і гіпоксію [2].

Наразі відомо, що респіраторні віруси (в тому числі SARS-CoV-2) мають здатність продукувати велику кількість вільних радикалів унаслідок активації ферментів, які генерують активні форми кисню. Дихальна система особливо чутлива до ушкодження вільними радикалами,

що пов'язано з високою концентрацією  $O_2$  у легенях і можливим впливом екзогенних прооксидантів [3]. Оксидантний стрес і запалення тісно пов'язані між собою. Вплив гідроксильного радикала на клітини спричиняє дозозалежне вивільнення прозапальних цитокінів, яке посилюється через виснаження ресурсу антиоксидантної системи.

На 8-12-й день захворювання зазвичай розпочинається запальна фаза, коли можуть з'являтися симптоми ураження легень, зокрема задишка. У разі прогресування COVID-19 з розвитком тяжкої системної запальної реакції та залученням легеневої тканини зростає ризик розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС). Крім того, впродовж пізньої фази в пацієнтів розвиваються мікротромбоваскуліти як наслідок тромботичних та емболічних ускладнень через стан гіперкоагуляції. Кількість тромботичних ускладнень збільшується при підвищенні ризику розвитку критичного стану пацієнтів і пов'язана зі значним погіршенням дихання та високою летальністю [4].

У пацієнтів із COVID-19 наявність серцево-судинних захворювань і особливо чинників серцево-судинного ризику (високий артеріальний тиск, діабет, куріння, ожиріння) є важливими обтяжувальними чинниками ризику порушень коагуляції. За даними літератури, тромботичні ускладнення розвиваються у 8 % пацієнтів з COVID-19, які не потребують оксигенотерапії та реанімаційних заходів, і у 16-69 % хворих, які госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії. Тромботичні ускладнення представлені переважно мікротромбоваскулітами, венозною тромбоемболією та невеликою кількістю геморагічних ускладнень [5].

Згідно з метааналізом 20 досліджень (1988 пацієнтів з COVID-19) венозна тромбоемболія розвивалася у 31,3 % осіб. Тромбоз глибоких вен відзначався в 19,8 % випадків, а тромбоемболія легеневої артерії – у 18,9 %. Чинниками ризику тромбоемболії є високий рівень D-димеру, лейкоцитоз, зміни співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів у бік перших. Збільшення віку й індексу маси тіла хворого корелює з вищою поширеністю тромбоемболії легеневої артерії та/або тромбозу глибоких вен [6].

Останнім часом пропонується розглядати COVID-19-асоційовану коагуляцію з позицій імунотромбозу [7, 8]. У відповідь на продукцію прозапальних цитокінів і хемокінів за реплікації SARS-CoV-2 утворюються нейтрофільні позаклітинні пастки (НПП), які експресують тканинний фактор зсідання. НПП у фізіологічних умовах перешкоджають поширенню інфекційного фактора в організмі. Проте при COVID-19 їх надмірне утворення спричиняє генерацію тромбіну [4]. Описані зміни виникають уже на ранніх етапах розвитку COVID-19, активуючи процеси внутрішньосудинного зсідання крові та тромбоутворення в судинах дрібного калібру життєво важливих органів [9].

Механізм гіперкоагуляції у пацієнтів із COVID-19 насамперед пов'язують з вираженою ендотеліальною дисфункцією й індукцією агрегації тромбоцитів (на ендотелії розташовані рецептори АПФ-2, що роблять його мішенню для вірусу SARS-CoV-2). При ендотеліальному пошкодженні активуються медіатори гострої системної запальної

відповіді [10, 11]. Ураження ендотеліальних клітин вірусом спричиняє масове вивільнення цитокінів, а також тканинного й урокіназного активаторів плазміногену [12].

За даними літератури, пошкодження ендотелію, мікросудинне запалення, ендотеліт відіграють ключову роль у патогенезі ГРДС і органної недостатності у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19. Ендотеліальна дисфункція може зумовлювати зростання ризику цереброваскулярних ускладнень у пацієнтів молодшого віку, а також ішемії міокарда, мікро- та макроциркуляторних тромбоемболічних ускладнень інших органів [11].

Епідеміологічні дані свідчать, що пацієнти з COVID-19, які на момент інфікування SARS-CoV-2, найімовірніше, вже мали ендотеліальну дисфункцію (через похилий вік, гіпертонічну хворобу, надлишкову вагу, цукровий діабет тощо), частіше госпіталізуються до відділень інтенсивної терапії та мають гірший прогноз [13]. Отже, ендотеліальна дисфункція з подальшою активацією каскаду зсідання крові посідає вагоме місце в патогенезі тромбозу при COVID-19.

**Розглянувши основні зміни, що виникають в організмі при COVID-19, можна виділити декілька напрямів ефективної патогенетичної терапії.**

1. Китайські лікарі, котрі першими зустріли епідемію COVID-19, виявили певні особливості перебігу захворювання. Лише декілька місяців знадобилося, щоб визначити, що пацієнти з бронхіальною астмою, які приймали **інгаляційні кортикостероїди (ІКС)**, значно рідше підлягали госпіталізації та мали легший перебіг коронавірусної інфекції. Такі неочікувані дані змусили науковців заговорити про «китайський феномен». Утім, якщо згадати вже доведені позитивні ефекти ІКС на перебіг тяжкої запальної легеневої патології, «китайський феномен» був цілком передбачуваним. Про це свідчать результати об'єднаного вторинного аналізу оцінки 5584 пацієнтів, які були госпіталізовані до відділення невідкладної допомоги з принаймні одним чинником ризику розвитку ГРДС (аспірація, пневмонія, сепсис, тяжка травма тощо). Однофакторний аналіз показав, що застосування ІКС перед госпіталізацією асоціювалося з достовірним зниженням ризику розвитку ГРДС у всіх пацієнтів ( $p=0,05$ ), особливо з прямим ушкодженням легень ( $p<0,007$ ) [14].

Схожий результат отримали при вивченні особливостей перебігу грипу А/Н1N1 у 1520 госпіталізованих хворих у Великій Британії. Було показано, що хворі на астму на 49 % рідше потребували підтримувальної інтенсивної терапії та мали нижчий ризик смерті порівняно з пацієнтами без астми. Дослідники пов'язують такі розбіжності із застосуванням ІКС. Це вказує на такий можливий ефект ІКС, як пригнічення продукції цитокінів [15, 16].

Важливою властивістю ІКС є здатність зменшувати вираженість запалення в легеневій тканині. На користь цієї гіпотези вказує супресивний вплив будесоніду на продукцію цитокінів (зокрема, ІЛ-6 та ІЛ-8) у культурах клітин носового та трахеального епітелію людини. Це може бути особливо актуальним, оскільки підвищення рівнів ІЛ-6 пов'язане з гіршими наслідками у пацієнтів з тяжкою COVID-19-асоційованою пневмонією й ознаками гіперзапалення [15, 16].

Не слід забувати, що ІКС є потужними регуляторами експресії генів. Експресія генів – процес, за якого спадкова інформація у вигляді нуклеотидної послідовності генів використовується для синтезу відповідного функціонального білка. М. Peters і співавт. (2020) [17] продемонстрували, що застосування ІКС у пацієнтів з бронхіальною астмою супроводжується зниженням експресії генів АПФ-2 та TMPRSS2 у мокротинні порівняно з контрольною групою осіб, які ІКС не застосовували. Простежувалася чітка кореляція між дозою ІКС і силою експресії генів. Чи транслюється змінена експресія клітинного рецептора зниження вірусного навантаження при терапії ІКС, достеменно не відомо.

Крім того, кортикостероїди зменшують представленість мембранних білків АПФ-2 та TMPRSS2, які беруть безпосередню участь у проникненні вірусу SARS-CoV-2 до клітини. Тому пригнічення експресії зазначених рецепторів через опосередкований вплив кортикостероїдів теоретично може зменшувати можливість одночасного проникнення великої кількості вірусних часток до клітини, а отже, сприяти зменшенню вірусного навантаження.

Ще однією властивістю є більш специфічний «оздоровчий» ефект ІКС у разі COVID-19. Експерименти *in vitro* показали, що будесонід або беклометазон, циклесонід і мометазон, але не флютиказон пригнічують реплікацію SARS-CoV-2 так само, як і лопінавір. Інгібувальна дія циклесоніду на реплікацію SARS-CoV-2 була опосередкована через неструктурний білок-15 [18, 19].

Оскільки значне вірусне навантаження супроводжується високою ймовірністю тяжкого клінічного перебігу та прогресування COVID-19, важливою стратегією запобігання тяжким формам захворювання є пригнічення розмноження вірусу SARS-CoV-2 на ранніх етапах інфекційного процесу та можливість протидії надмірній запальній відповіді організму на ранніх етапах. Тому пригнічення експресії білків, які зв'язуються з рецепторами АПФ-2 і TMPRSS2 в епітелії дихальних шляхів, можливе блокування ІКС реплікації SARS-CoV-2 в епітелії дихальних шляхів, а також пряма протизапальна дія ІКС у легенях можуть сприяти зниженню як вірусного навантаження, так і продукції медіаторів запалення, як-от ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП у пацієнтів із COVID-19.

Кілька рандомізованих досліджень показали, що застосування системних кортикостероїдів забезпечує зниження рівня смертності у осіб, госпіталізованих з COVID-19 [20, 21]. У дослідженні RECOVERY було виявлено найбільшу ефективність системних кортикостероїдів у хворих, які перебували на штучній вентиляції легень. Отже, використання ІКС у разі COVID-19 на амбулаторному етапі може бути доцільним, особливо враховуючи поширену практику використання системних кортикостероїдів у пацієнтів із легким перебігом коронавірусної інфекції. Щоб перевірити, чи будуть ІКС ефективними засобами лікування COVID-19 на ранньому етапі, науковці провели декілька рандомізованих клінічних досліджень.

STOIC (STerOids in COVID-19) – це відкрите рандомізоване дослідження, в якому взяли участь 146 дорослих пацієнтів з підтвердженим діагнозом COVID-19 на етапі

розвитку перших симптомів захворювання. До випробування не залучали осіб, які на момент обстеження потребували госпіталізації та продовжували приймати системні кортикостероїди чи ІКС або ж приймали їх протягом останніх 7 днів. Пацієнтів розподілили на дві групи: перша (n=73) отримувала звичайне лікування, друга (n=73) – будесонід у сухопорошковому інгаляторі в дозі 800 мкг 2 рази на день. До всіх учасників телефонували щодня для реєстрації рівня сатурації кисню у крові (SpO<sub>2</sub>), температури тіла й оцінки будь-яких несприятливих подій [22, 23].

Результати показали, що в групі, де до стандартної терапії додавали інгаляції будесоніду, потреба в невідкладній допомозі зменшилася на 90 %. Серед осіб, які приймали будесонід, лише 1 пацієнт потребував невідкладної допомоги (проти 10 пацієнтів у групі стандартного лікування); клінічне одужання, про яке повідомляли пацієнти, було швидшим на 1 день у групі з ІКС порівняно зі стандартним лікуванням (медіана – 7 проти 8 днів); середній час відновлення в цих групах становив 8 і 11 днів відповідно.

На 14-й день симптоми спостерігалися у 10 % осіб (n=7), які приймали ІКС, порівняно з 30 % осіб (n=21) з групи стандартного лікування. Середня частка днів із задокументованою лихоманкою ( $\geq 37,5$  °C) протягом перших 14 днів становила 2,1 % у групі ІКС та 7,7 % у групі порівняння. Частка пацієнтів з щонайменше 1 добою лихоманки становила 11 і 23 % відповідно.

Попереднє дослідження інгаляційного будесоніду в комплексному лікуванні COVID-19 в амбулаторних пацієнтів продемонструвало доцільність його застосування, однак ефективність такого лікування в осіб з високим ризиком ускладнень тривалий час залишалася невідомою. Отримати відповідь на це запитання допомогли результати дослідження PRINCIPLE.

PRINCIPLE – багатоцентрове відкрите рандомізоване контрольоване випробування за участю 4700 жителів Великої Британії, в яких було діагностовано COVID-19; дослідження проводилося дистанційно з випробувального головного центру та передбачало надання хворим первинної медичної допомоги. Вік пацієнтів становив  $\geq 65$  або  $\geq 50$  років за наявності супутніх захворювань; усі вони хворіли протягом 14 днів, мали позитивний результат тестування на SARS-CoV-2, госпіталізованими не були. Усіх учасників випадково розподілили на групи спостереження (n=1988), спостереження + інгаляційний будесонід 800 мкг 1 раз на добу протягом 14 днів (n=1073) та спостереження з використанням інших заходів (n=1639). Тривалість спостереження становила 28 днів. Первинна кінцева точка – час до одужання, госпіталізації чи смерті, пов'язаної з COVID-19.

Застосування інгаляційного будесоніду на 2,94 дня скорочувало час одужання на ранніх стадіях COVID-19 у пацієнтів віком  $\geq 65$  і  $\geq 50$  років, які мали супутні захворювання, порівняно з групою стандартного лікування (11,8 дня в групі інгаляційного будесоніду та 14,7 дня в групі стандартного лікування); частота госпіталізації та летальних наслідків була на 2 % меншою в групі

будесоніду, ніж у групі стандартного лікування. У групі первинного аналізу 72 (9 %) із 787 учасників групи інгаляційного будесоніду були госпіталізовані або померли через COVID-19 (71 госпіталізація, 5 осіб померли; 1 випадок смерті без госпіталізації) порівняно з 116 (11 %) із 1069 хворих групи звичайного лікування (114 госпіталізованих, з них 9 осіб померли; 2 випадки смерті без госпіталізації). Рівень переваги був трохи нижчим попередньо визначеного порогу в первинному аналізі сукупності (0,963 із запланованим 0,975); учасники, котрі застосовували будесонід, почувалися краще та протягом 28 днів частіше повідомляли про стійке одужання.

Отримані результати як для первинних, так і для вторинних кінцевих точок свідчать, що інгаляційний будесонід є ефективним, безпечним і легкодоступним методом лікування COVID-19. Прийом інгаляційного будесоніду пацієнтами з COVID-19, які мають вищий ризик ускладнень, достовірно покращує час до одужання, зменшує вираженість симптомів і покращує стійке одужання протягом 28 днів із шансом зменшити кількість госпіталізацій або смертей.

Альтернативою інгаляційному будесоніду у пацієнтів з COVID-19 є застосування флютиказону пропіонату, який має високу спорідненість (приблизно вдвічі вищу, ніж у будесоніду) та тривалий зв'язок із кортикостероїдними рецепторами, що забезпечує його потужну місцеву протизапальну дію. Водночас цей препарат характеризується низькою системною активністю, що забезпечує належний профіль безпеки.

2. З огляду на механізми розвитку COVID-19 можна припустити, що зниження проявів оксидантного стресу та кількості прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП) у легеневій тканині забезпечить зменшення апоптозу клітин респіраторного тракту. Застосування засобів з антиоксидантними властивостями у хворих на COVID-19 є цілком обґрунтованим, оскільки здатне запобігати цитокіновому шторму та зменшувати його наслідки. Препаратом з доведеним антиоксидантним ефектом є **ацетилцистеїн**; його потужний антиоксидантний ефект зумовлений непрямою (внаслідок того, що він є попередником найважливішого компонента антиоксидантної системи – глутатіону) та прямою діями (завдяки наявності вільної сульфгідрильної групи). Відомо, що глутатіон знижує пошкодження респіраторного епітелію через оксидантний стрес за інфекційних захворювань, пригнічує вірусні агенти, забезпечує регуляцію клітинного імунітету, регулює синтез і відновлення вітамінів А, С і D, а також бере участь у контролі процесів клітинної проліферації й апоптозу.

У результаті реакції деацетилювання ацетилцистеїну перетворюється на цистеїн, сульфгідрильну (-SH) групи якого зв'язуються з вільними радикалами, зменшуючи тим самим прояви оксидантного стресу та запалення. Особливо важливим є те, що ацетилцистеїн здатний пригнічувати синтез прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП) в епітеліоцитах легень за вірусних захворювань [23].

Враховуючи дію на синтез глутатіону та дані про можливість ацетилцистеїну впливати на прозапальні медіатори, F.L. Pore та співавт. у своєму огляді вказують на потенційну

ефективність ацетилцистеїну для лікування пацієнтів із COVID-19 [24].

Відомо, що ацетилцистеїн впливає на продукцію сурфактанта. Зокрема, в дослідженні G.C. Mereto та співавт. ацетилцистеїн, який вводився внутрішньом'язово в дозі 300 мг 2 рази на день, посилював секреторну активність пневмоцитів 2 типу, котрі беруть участь у синтезі сурфактанта [25].

Ефективність дії ацетилцистеїну на основні ланки патогенезу пневмонії, включаючи вплив на оксидантний стрес і запалення, було підтверджено Q. Zhang і співавт. (2018). У пацієнтів з негоспітальною пневмонією, які додатково до стандартної терапії застосовували ацетилцистеїн у дозі 1200 мг на добу протягом 10 днів, спостерігали достовірне зниження рівнів малонового діальдегіду та ФНП, а також підвищення загальної антиоксидантної активності [26].

Ацетилцистеїн для парентерального введення при COVID-19 також доцільно використовувати для відновлення мукоциліарного кліренсу. Мукостаз зумовлює потенціювання бронхообструктивного синдрому, подовження терміну запального процесу в нижніх дихальних шляхах, колонізацію патогенною флорою з розвитком ускладнень. Ефективність ацетилцистеїну як муколітика, застосовуваного в інгаляціях або ін'єкціях, вивчали в низці досліджень, результати яких продемонстрували, що препарат ефективно розріджує мокротиння, полегшує відкашлювання та сприяє зменшенню вираженості кашлю й інших симптомів бронхолегеневого ураження [27]. Пневмопротекторний ефект ацетилцистеїну також пов'язують з його здатністю запобігати апоптозу.

Переваги призначення ацетилцистеїну хворим на COVID-19 вивчали В.В. Гайнітдинова та співавт. (2021) [28]. До дослідження включили дорослих пацієнтів віком від 51 до 71 року (середній вік – 57 років) із COVID-19-асоційованою середньотяжкою пневмонією. Було сформовано дві групи дослідження: пацієнти 1-ї групи (n=22, контроль) отримували стандартне лікування – гідроксихлорохін 200 мг (800 мг на добу на 1-й день, 400 мг на добу – на 2-7-й день), азитроміцин 500 мг на добу протягом 5 днів, еноксапарин 0,4 мг на добу підшкірно, дексаметазон 8-12 мг на добу, при рівні СРБ  $\geq 60$  мг/л – тоцилізумаб 400 мг на добу; хворі 2-ї групи (n=24) додатково отримували ацетилцистеїн 1200-1500 мг на добу внутрішньовенно крапельно. Досліджувані групи були зіставні за всіма показниками.

У ході дослідження рівень  $SpO_2$  у кожного пацієнта групи стандартного лікування зріс у середньому на  $3,0 \pm 1,5$  % – із 93 до 96 %, тоді як у групі ацетилцистеїну – в середньому на  $4,6 \pm 1,1$  % – із 92,5 до 97 %.

Було отримано статистично значущий приріст рівня сатурації в групі ацетилцистеїну для парентерального введення порівняно з групою стандартної терапії. Об'єм ураження легень за даними КТ до лікування становив 45,5 % у пацієнтів групи ацетилцистеїну та 39 % у групі стандартного лікування. У результаті лікування цей показник досягнув значень 35 % у 1-й групі (покращення статистично значуще  $p < 0,001$ ) і 35 % – у 2-й. Середня

інтенсивність зменшення об'єму ураження легень за даними КТ у хворих досліджуваних груп становила  $31,0 \pm 8,3$  та  $17,0 \pm 6,2$  % відповідно ( $p < 0,001$ ); на 3-й день лікування тільки в групі ацетилцистеїну продемонстровано статистично значуще ( $p = 0,002$ ) зниження початкового рівня СРБ – із 81 до 44 мг/л.

Окрім того, додавання ацетилцистеїну до стандартної терапії достовірно знижувало тривалість госпіталізації ( $p < 0,001$ ). У групі пацієнтів, які отримували лише стандартну терапію, тривалість госпіталізації в стаціонарі становила 13 (від 11 до 16) ліжко-днів, тоді як у групі пацієнтів, що отримували ацетилцистеїн, – 11 (від 10 до 12) ліжко-днів.

Результати дослідження свідчать на користь включення парентерального ацетилцистеїну до комплексного лікування середньотяжкої пневмонії, асоційованої з COVID-19. Статистично значущо підвищилися рівень  $SpO_2$ , індекс оксигенації, інтенсивність зменшення обсягу ураження легень і зниження рівня СРБ, до того ж відзначили скорочення тривалості госпіталізації.

Пероральний ацетилцистеїн має низьку біодоступність, що пов'язано з високим ефектом першого проходження препарату через печінку. Парентеральні форми ацетилцистеїну завдяки створенню вищої концентрації активної речовини у крові краще нівелюють прояви оксидантного стресу. Наприклад, у дослідженні О.О. Дутова та співавт. (2016) [29], у якому вивчали фармакокінетичні параметри N-ацетилцистеїну за одноразового перорального та внутрішньовенного введення, було виявлено, що максимальна концентрація у крові ( $C_{max}$ ) через 1 год після застосування була більш ніж у 10 разів вищою при внутрішньовенному введенні порівняно з пероральним (застосовували однакові дози – 600 або 1200 мг).

Саме підтримання високих концентрацій ацетилцистеїну може забезпечити потужний антиоксидантний і протизапальний вплив, який обґрунтовує пневмопротекторний ефект препарату. Про ефективність парентерального застосування ацетилцистеїну при COVID-19 свідчать і вітчизняні рекомендації. Згідно з Постановою Кабінету Міністрів України від 28.10.2020 № 1033, парентеральний ацетилцистеїн увійшов до переліку лікарських засобів, необхідних для виконання заходів, спрямованих на запобігання виникненню й поширенню, локалізацію та ліквідацію спалахів, епідемій і пандемій гострої респіраторної хвороби COVID-19 [30].

В огляді 2021 року група вчених із США та Бразилії розглянула використання інгаляційного ацетилцистеїну у пацієнтів з COVID-19 як можливість істотного збільшення рівня глутатіону. Оксидантний стрес і відсутність глутатіону перешкоджає здатності організму детоксикувати клітинне мікросередовище, підтримувати здорову імунну відповідь і корегувати апоптотичні процеси. Оскільки ацетилцистеїн є прямим субстратом для утворення глутатіону, інгаляції препарату можуть протидіяти оксидантному стресу, запаленню й апоптозу респіраторного епітелію при COVID-19. У роботі професорської спілки зазначено: «Інгаляції ацетилцистеїну як допоміжна терапія можуть бути корисними для лікування

ранніх стадій COVID-19, але необхідні додаткові дослідження» [31].

Зважаючи на позитивні результати використання парентерального ацетилцистеїну при COVID-19, створення високих доз ацетилцистеїну за допомогою інгаляцій сприятиме потужному локальному антиоксидантному ефекту та запобігатиме передчасному апоптозу респіраторного епітелію.

Важливо, що інгаляційне застосування ацетилцистеїну не здійснює прямого впливу на шлунково-кишковий тракт, що практично унеможливує ризик розвитку діареї, нудоти та болю в епігастрії, які трапляються в разі прийому перорального ацетилцистеїну.

3. Одним з головних донаторів азоту, необхідних для синтезу NO, є **L-аргінін**, молекула якого містить чотири атоми азоту. Антиоксидантні, антибактеріальні, протівірусні й дезінтоксикаційні властивості NO зробили L-аргінін одним з потенційних засобів для корекції змін з боку серцево-судинної системи у осіб з COVID-19. Ключовим у патофізіології дефіциту NO та розвитку ендотеліальної дисфункції є зниження рівня L-аргініну, який у нормі становить 45-150 мкмоль/л (залежно від віку та дієти) [32].

Аргінін є субстратом для eNOS – ферменту, що каталізує синтез NO в ендотеліоцитах. L-аргінін активує гуанілатциклазу та підвищує рівень цГМФ в ендотелії судин, що супроводжується зниженням активації й адгезії лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин і зменшенням ризику тромбоутворення.

Фізіологічна дія NO варіює від модуляції судинної системи до регуляції імунних процесів (клітинно-опосередкований імунітет, вплив нейтрофілів на патогенні мікроорганізми, неспецифічний імунний захист) і контролю нейрональних функцій. L-аргінін відновлює вміст NO в легеневій тканині, що зменшує спазм непосмугованої мускулатури бронхів і поліпшує вазомоторну функцію ендотелію легеневих артерій. L-аргінін ефективно сприяє зниженню артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Усі вищезазначені дані щодо властивостей L-аргініну стали підставою для проведення подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження, в якому госпіталізованим хворим з тяжким перебігом COVID-19 ( $n=90$ ) додатково призначали пероральний L-аргінін (1,66 г 2 рази на добу) чи плацебо [33]. Як первинну кінцеву точку обрали зниження потреби в респіраторній підтримці через 10 і 20 діб після лікування; вторинна кінцева точка включала тривалість перебування в стаціонарі, час до нормалізації кількості лімфоцитів і час отримання негативного результату полімеразної ланцюгової реакції щодо наявності SARS-CoV-2 у мазках з носоглотки.

На 10-ту добу лікування лікарі відзначили зниження активності респіраторної підтримки у 71,1 % пацієнтів з групи L-аргініну та у 44,4 % хворих з групи плацебо ( $p < 0,01$ ). На 20-ту добу лікування ця достовірна міжгрупова різниця нівелювалася. Середня тривалість перебування в стаціонарі значно знизилася в осіб, які додатково отримували L-аргінін: вона становила 25 днів в основній групі та 46 діб у групі плацебо ( $p < 0,0001$ ).

## ■ ОГЛЯДОВА СТАТТЯ

Внесення поправок на вік, стать пацієнтів, тривалість симптомів, наявність супутніх захворювань, рівень D-димеру, прийом протівірусних засобів і антикоагулянтів не вплинуло на наведені результати: пероральний прийом L-аргініну суттєво зменшував тривалість стаціонарного лікування.

Отже, лікування хворих на COVID-19 на амбулаторному етапі є досить складним завданням, що потребує всебічного впливу на основні патогенетичні ланки розвитку та прогресування захворювання. Сьогодні є докази доцільності застосування в комплексній терапії коронавірусної інфекції таких засобів:

- ІКС – завдяки впливу на рецептори АПФ-2 здатні інгібувати розмноження вірусу SARS-CoV-2, знижувати вірусне навантаження та рівні ІЛ-6 і ФНП безпосередньо

в легеневої тканині. Згідно з дослідженнями STOIC і PRINCIPLE оптимальною дозою сухопорошкового будесоніду є 800 мкг 2 рази на добу з тривалістю застосування 7 днів, але за наявності симптомів ураження нижніх дихальних шляхів період використання може бути збільшений до 14 днів;

- ацетилцистеїн – при інгаляційному або ін'єкційному застосуванні створює високі концентрації активної речовини в легенях, що забезпечує потужний антиоксидантний захист. Ацетилцистеїн рекомендовано застосовувати інгаляційно в дозі 1 ампула 2 рази на добу без розведень курсом 10 днів;

- L-аргінін – у вигляді перорального розчину використовують для корекції дисфункції ендотелію, пригнічення надмірної адгезії тромбоцитів та імунотромбозу при COVID-19.

## Література

- Liu Y., et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (5): 2000547. doi: 10.1183/13993003.00547-2020.
- Xu Z., et al. Using artificial intelligence to detect COVID-19 and community-acquired pneumonia based on pulmonary CT: evaluation of the diagnostic accuracy. *Radiology.* 2020; 296 (2): E65-E71. doi: 10.1148/radiol.2020200905.
- Cugno M., Gualtierotti R., Griffin S., et al. Complement activation and endothelial perturbation parallel COVID-19 severity and activity. *Journal of Autoimmunity.* 2021; 116: 102560. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102560.
- Tang N., Bai H., Xing Chen, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of Thrombosis.* 2020; 18 (5): 1094-1099. doi: 10.1111/jth.14817.
- Marietta M., Ageno W., Artoni A., et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISIT). *Blood Transfus.* 2020; 18 (3): 167-169. doi: 10.2450/2020.0083-20.
- Di Minno A., Ambrosino P., Calcaterra L., Di Minno M.N.D. COVID-19 and venous thromboembolism: a meta-analysis of literature studies. *Semin. Thromb. Hemost.* 2020; 46 (7): 763-771. doi: 10.1055/s-0040-1715456.
- Nicolai L., Leunig A., Brambs S., Kaiser R. Immunothrombotic dysregulation in COVID-19 pneumonia is associated with respiratory failure and coagulopathy. *Circulation.* 2020; 142 (12): 1176-1189. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048488.
- Skendros P., Mitsios A., Chrysanthopoulou A., Mastelos D., Rittis K. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *J. Clin. Invest.* 2020; 30 (11): 6151-6157. doi: 10.1172/JCI141374.
- Zhang L., Feng X., Zhang D., et al. Deep vein thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: prevalence, risk factors, and outcome. *Circulation.* 2020 Jul 14; 142 (2): 114-128. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046702.
- Mehta P., Randy M., Cron Q., et al. Silencing the cytokine storm: the use of intravenous anakinra in haemophagocytic lymphohistiocytosis or macrophage activation syndrome. *The Lancet Rheumatology.* 2020; 2 (6): e358-e367. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30096-5.
- Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020; 395 (10234): 1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
- Iba T., Levy J.H., Connors J.M., Warkentin T.E., Thachil J., Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit. Care.* 2020; 24 (1): 360. doi: 10.1186/s13054-020-03077-0.
- Zhou F., Yu T., Du R. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395: 1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- Ortiz-Diaz E.O., Cai-Ng S., Pirtle P., Sprouse M. Successful treatment of acute chest syndrome and preeclampsia with delivery, proning, and exchange transfusion. *American Thoracic Society International Conference Abstracts.* 2020. doi: 10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1.
- Lipworth B., Chan R., Lipworth S., RuiWen Kuo C. Weathering the cytokine storm in susceptible patients with severe SARS-CoV-2 infection. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020; 8 (6): 1798-1801. doi: 10.1016/j.jaip.2020.04.014.
- Линник М.І., Яшина Л.О., Ігнатієва В.І. та ін. Особливості перебігу негоспітальної пневмонії вірусної етіології COVID-19 у пацієнтів із бронхіальною астмою. *Астма та алергія.* 2022; 1-2: 15-26. doi: 10.31655/2307-3373-2022-1-2-15-26.
- Peters M., et al. COVID-19-related genes in sputum cells in asthma. Relationship to demographic features and corticosteroids. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2020; 202 (1). doi: 10.1164/ajrccm.202003-0821OC.
- Matsuyama S., Kawase M., Nao N., et al. The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15. *J. Virol.* 2020; 95 (1): e01648-20. doi: 10.1128/JVI.01648-20.
- Перцева Т.О., Конопкіна Л.І., Белослудцева К.О., Щудро О.О., Фуголь К.В. Вентиляційні та дифузійні порушення в осіб, що перенесли негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою (COVID-19): можливості інгаляційної терапії. *Астма та алергія.* 2021; 4: 27-42. doi: 10.31655/2307-3373-2021-4-27-42.
- RECOVERY Collaborative Group, Horby P., Lim W.S., et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (8): 693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
- WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne J.A.C., Murthy S., et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA.* 2020; 324 (13): 1330-1341. doi: 10.1001/jama.2020.17023.
- Ramakrishnan S., Nicolau D.V.Jr., Langford B., et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (7): 763-772. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00160-0.
- Зайков С.В. Інгаляційні кортикостероїди в лікуванні пацієнтів із COVID-19. *Астма та алергія.* 2021; 3: 5-15. doi: 10.31655/2307-3373-2021-3-5-15.
- 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.
- Mereto G.C., Balestra L., Henriquet F. Alveolar surfactant in lungs of operated patients after acetylcysteine treatment. *Eur. J. Respir. Dis. Suppl.* 1980; 111: 160-1.

## References

- Liu Y., et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (5): 2000547. doi: 10.1183/13993003.00547-2020.
- Xu Z., et al. Using artificial intelligence to detect COVID-19 and community-acquired pneumonia based on pulmonary CT: evaluation of the diagnostic accuracy. *Radiology.* 2020; 296 (2): E65-E71. doi: 10.1148/radiol.2020200905.
- Cugno M., Gualtierotti R., Griffin S., et al. Complement activation and endothelial perturbation parallel COVID-19 severity and activity. *Journal of Autoimmunity.* 2021; 116: 102560. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102560.
- Tang N., Bai H., Xing Chen, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of Thrombosis.* 2020; 18 (5): 1094-1099. doi: 10.1111/jth.14817.
- Marietta M., Ageno W., Artoni A., et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISIT). *Blood Transfus.* 2020; 18 (3): 167-169. doi: 10.2450/2020.0083-20.
- Di Minno A., Ambrosino P., Calcaterra L., Di Minno M.N.D. COVID-19 and venous thromboembolism: a meta-analysis of literature studies. *Semin. Thromb. Hemost.* 2020; 46 (7): 763-771. doi: 10.1055/s-0040-1715456.
- Nicolai L., Leunig A., Brambs S., Kaiser R. Immunothrombotic dysregulation in COVID-19 pneumonia is associated with respiratory failure and coagulopathy. *Circulation.* 2020; 142 (12): 1176-1189. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048488.
- Skendros P., Mitsios A., Chrysanthopoulou A., Mastelos D., Rittis K. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *J. Clin. Invest.* 2020; 30 (11): 6151-6157. doi: 10.1172/JCI141374.
- Zhang L., Feng X., Zhang D., et al. Deep vein thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: prevalence, risk factors, and outcome. *Circulation.* 2020 Jul 14; 142 (2): 114-128. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046702.
- Mehta P., Randy M., Cron Q., et al. Silencing the cytokine storm: the use of intravenous anakinra in haemophagocytic lymphohistiocytosis or macrophage activation syndrome. *The Lancet Rheumatology.* 2020; 2 (6): e358-e367. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30096-5.
- Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020; 395 (10234): 1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
- Iba T., Levy J.H., Connors J.M., Warkentin T.E., Thachil J., Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit. Care.* 2020; 24 (1): 360. doi: 10.1186/s13054-020-03077-0.
- Zhou F., Yu T., Du R. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395: 1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- Ortiz-Diaz E.O., Cai-Ng S., Pirtle P., Sprouse M. Successful treatment of acute chest syndrome and preeclampsia with delivery, proning, and exchange transfusion. *American Thoracic Society International Conference Abstracts.* 2020. doi: 10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1.
- Lipworth B., Chan R., Lipworth S., RuiWen Kuo C. Weathering the cytokine storm in susceptible patients with severe SARS-CoV-2 infection. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020; 8 (6): 1798-1801. doi: 10.1016/j.jaip.2020.04.014.
- Lynnyk M.I., Yashyna L.O., Ignatieva V.I. та ін. Osoblyvosti perebihu nehospitalnoi pnevmonii virusnoi etiologii COVID-19 u patsiiientiv z bronkhiальною астмою. *Astma ta alerhiia.* 2022; 1-2: 15-26. doi: 10.31655/2307-3373-2022-1-2-15-26.
- Peters M., et al. COVID-19-related genes in sputum cells in asthma. Relationship to demographic features and corticosteroids. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2020; 202 (1). doi: 10.1164/ajrccm.202003-0821OC.
- Matsuyama S., Kawase M., Nao N., et al. The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15. *J. Virol.* 2020; 95 (1): e01648-20. doi: 10.1128/JVI.01648-20.
- Pertseva T.O., Konopkina L.I., Belosludtseva K.O., Shchudro O.O., Fuhol K.V. Ventylyatsiini ta dyfuziini porushennia v osib, shcho perenesly nehospitalnu pnevmoniiu, asotsiiovanu z koronavirusnoiu khvoroboioiu (COVID-19): mozhlyvosti inhaliatsiinoi terapii. *Astma ta alerhiia.* 2021; 4: 27-42. doi: 10.31655/2307-3373-2021-4-27-42.
- RECOVERY Collaborative Group, Horby P., Lim W.S., et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (8): 693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
- WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne J.A.C., Murthy S., et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA.* 2020; 324 (13): 1330-1341. doi: 10.1001/jama.2020.17023.
- Ramakrishnan S., Nicolau D.V.Jr., Langford B., et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (7): 763-772. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00160-0.
- Zaikov S.V. Inhaliatsiini kortykosteroidy v likuvanni patsiiientiv z COVID-19. *Astma ta alerhiia.* 2021; 3: 5-15. doi: 10.31655/2307-3373-2021-3-5-15.
- 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.
- Mereto G.C., Balestra L., Henriquet F. Alveolar surfactant in lungs of operated patients after acetylcysteine treatment. *Eur. J. Respir. Dis. Suppl.* 1980; 111: 160-1.



## ОГЛЯДОВА СТАТТЯ

26. 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: e13087. doi: 10.1097/MD.00000000000013087.
27. Mokhtari V., Afsharian P., Shahhoseini M., Kalantar S.M., Moini A. A review on various uses of N-acetyl cysteine. *Cell J*. 2017 Apr-Jun; 19 (1): 11-17. doi: 10.22074/cellj.2016.4872.
28. Gaynitdinova V.V., Avdeev S.N., Merzhoeva Z.M., Berikkhanov Z.G., Medvedeva I.V., Gorbacheva T.L. N-acetylcysteine as a part of complex treatment of moderate COVID-associated pneumonia. *Pulmonologiya*. 2021; 31 (1): 21-29.
29. Дутів А.А., Никитин Д.А., Лукьянова Ю.Л. N-ацетилцистеїн: фармакокінетическі параметри і вплив на концентрацію ендогенних амінотіолов. *Фармакокінетика і фармакодинаміка*. 2016; 2: 26.
30. Кабінет Міністрів України (2020б). Постанова Кабінету Міністрів України від 28.10.2020 № 1033 «Про внесення змін до переліків, затверджених постановами Кабінету Міністрів України від 20 березня 2020 р. № 224 та 225».
31. Lana J.F.S.D., Lana A.V.S.D., Rodrigues Q.S., et al. Nebulization of glutathione and N-acetylcysteine as an adjuvant therapy for COVID-19 onset. *Adv. Redox Res.* 2021; 3: 100015. doi: 10.1016/j.arres.2021.100015.
32. Бездітко Т.В., Новікова І.В., Єрємченко Г.В. та ін. Реабілітація хворих на COVID-19 з використанням комплексу амінокислот, вітамінів та мікроелементів. *Астма та алергія*. 2022; 1-2: 27-34. doi: 10.31655/2307-3373-2022-1-2-27-34.
33. Fiorentino G., Coppola A., Izzo R., et al. Effects of adding L-arginine orally to standard therapy in patients with COVID-19: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. Results of the first interim analysis. *EClinicalMedicine*. 2021 Oct; 40: 101125. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101125.
26. 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: e13087. doi: 10.1097/MD.00000000000013087.
27. Mokhtari V., Afsharian P., Shahhoseini M., Kalantar S.M., Moini A. A review on various uses of N-acetyl cysteine. *Cell J*. 2017 Apr-Jun; 19 (1): 11-17. doi: 10.22074/cellj.2016.4872.
28. Gaynitdinova V.V., Avdeev S.N., Merzhoeva Z.M., Berikkhanov Z.G., Medvedeva I.V., Gorbacheva T.L. N-acetylcysteine as a part of complex treatment of moderate COVID-associated pneumonia. *Pulmonologiya*. 2021; 31 (1): 21-29.
29. Dutov A.A., Nikitin D.A., Lukyanova Yu.L. N-atsetiltsistein: farmakokinetiicheskie parametry i vliyaniye na kontsentratsiyu endogennykh aminotiolov. *Farmakokinetyka i farmokodynamika*. 2016; 2: 26.
30. Kabinet Ministriv Ukrainy (2020b). Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 28.10.2020 № 1033 "Pro vnesennia zmin do perelikiv, zatverdzhennykh postanovamy Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 20 bereznia 2020 r. № 224 ta 225".
31. Lana J.F.S.D., Lana A.V.S.D., Rodrigues Q.S., et al. Nebulization of glutathione and N-acetylcysteine as an adjuvant therapy for COVID-19 onset. *Adv. Redox Res.* 2021; 3: 100015. doi: 10.1016/j.arres.2021.100015.
32. Bezditko T.V., Novikova I.V., Yeromenko H.V. ta in. Reabilitatsiia khvorykh na COVID-19 z vykorystanniam kompleksu aminokyslot, vitaminiv ta mikroelementiv. *Astma ta alerhiia*. 2022; 1-2: 27-34. doi: 10.31655/2307-3373-2022-1-2-27-34.
33. Fiorentino G., Coppola A., Izzo R., et al. Effects of adding L-arginine orally to standard therapy in patients with COVID-19: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. Results of the first interim analysis. *EClinicalMedicine*. 2021 Oct; 40: 101125. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101125.

### ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

#### Островський Микола Миколайович

Завідувач кафедри фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет».

Д-р мед. наук, професор.

17, вул. І. Франка, м. Івано-Франківськ, 76018, Україна.

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3922-0583

#### Ostrovskiy Mykola Mykolaiovych

Head of the Department of tuberculosis and pulmonology with a course of occupational diseases of the Ivano-Frankivsk medical university.

MD, professor.

17, I. Franko st., Ivano-Frankivsk, 76018, Ukraine.

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3922-0583

#### Конопкіна Людмила Іванівна

Завідувачка кафедри внутрішньої медицини 1 Дніпровського державного медичного університету.

Д-р мед. наук, професор.

9, вул. Вернадського, м. Дніпро, 49044, Україна.

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-2238-6501

#### Konopkina Liudmyla Ivanivna

Head of the Department of internal medicine 1, Dnipro State Medical University.

MD, professor.

9, Vernadskogo st., Dnipro, 49044, Ukraine.

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-2238-6501

#### Гашінова Катерина Юріївна

Завідувачка кафедри професійних хвороб і клінічної імунології Дніпровського державного медичного університету.

Д-р мед. наук, професор.

9, вул. Вернадського, м. Дніпро, 49044, Україна.

ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2955-9687

#### Gashynova Kateryna Yuriivna

Head of the Department of occupational diseases and immunology, Dnipro State Medical University.

MD, professor.

9, Vernadskogo st., Dnipro, 49044, Ukraine.

ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2955-9687

#### Гуменюк Галина Львівна

Професор кафедри фтизіатрії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика; старший науковий співробітник відділення діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легень ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Д-р мед. наук, професор.

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8160-7856

#### Gumeniuk Galyna Lvivna

Professor of the Department of tuberculosis and pulmonology, National university of health of Ukraine named after P.L. Shupyk; senior researcher of the Department of diagnosis, treatment and clinical pharmacology of lung disease, SI "National institute of phthisiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine".

MD, professor.

10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8160-7856

#### Добрянський Дмитро Вікторович

Доцент кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Канд. мед. наук, доцент.

13, бульв. Т. Шевченка, м. Київ, 01601, Україна.

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9513-9966

#### Dobrianskyi Dmytro Viktorovych

Associate professor, Department of internal medicine № 3, National medical university named after O.O. Bohomolets.

PhD, docent.

13, T. Shevchenko blvd., Kyiv, 01601, Ukraine.

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9513-9966

#### Боророва Олена Леонідівна

Молодший науковий співробітник відділення технологій лікування неспецифічних захворювань легень ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2930-6735

#### Bororova Olena Leonidivna

Junior researcher, Department of treatment technologies for nonspecific lung diseases, SI "National institute of phthisiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine".

10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2930-6735

### КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

#### Боророва Олена Леонідівна

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

E-mail: elena\_bororova@ukr.net

DOI: 10.32902/2663-0338-2022-1-23-31