

Терапевтические возможности реабилитации пациентов, перенесших COVID-19, с остаточными изменениями легочной ткани

Г.Л. Игнатова[✉], В.Н. Антонов

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

Аннотация

В статье приводятся данные о механизмах формирования сохранения остаточных изменений поражения легочной ткани у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Рассмотрены основные факторы риска, приводящие к формированию повреждения легочной ткани, такие как возраст, тяжесть заболевания, нахождение на искусственной вентиляции легких, курение, хронический алкоголизм. Представлены основные направления поиска антифибротических препаратов. Дано обоснование применения фармацевтического препарата Лонгидаза на основании экспериментальных и клинических исследований. Определены основные проблемы, с которыми сталкиваются врачи в период продолжающейся пандемии COVID-19. Рассмотрены схемы назначения препарата Лонгидаза у пациентов с легочным фиброзом после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: COVID-19, остаточные изменения легочной ткани, Лонгидаза, бовгиалуронидаза азоксимер

Для цитирования: Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Терапевтические возможности реабилитации пациентов, перенесших COVID-19, с остаточными изменениями легочной ткани. *Consilium Medicum*. 2022;24(3):177–181. DOI: 10.26442/20751753.2022.3.201427

REVIEW

Therapeutic possibilities of rehabilitation of patients who have undergone COVID-19 with residual changes in the lungs: A review

Galina L. Ignatova[✉], Vladimir N. Antonov

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Abstract

The article presents data on the mechanisms of formation of preservation of residual changes in lung tissue lesions in patients with a new coronavirus infection COVID-19. The main risk factors leading to the formation of lung tissue damage, such as age, severity of the disease, being on a ventilator, smoking, chronic alcoholism, are considered. The main directions of the search for antifibrotic drugs are presented. The rationale for the use of the pharmaceutical drug Longidaze is given, based on experimental and clinical studies. The main problems faced by doctors during the ongoing COVID-19 pandemic are identified. The schemes of administration of the drug Longidaze in patients with pulmonary fibrosis after a new coronavirus infection are considered.

Keywords: COVID-19, residual changes in lung tissue, Longidaze, bovhialuronidase azoximer

For citation: Ignatova GL, Antonov VN. Therapeutic possibilities of rehabilitation of patients who have undergone COVID-19 with residual changes in the lungs: A review. *Consilium Medicum*. 2022;24(3):177–181. DOI: 10.26442/20751753.2022.3.201427

Вспышка нового коронавируса SARS-CoV-2, ответственного за коронавирусное заболевание COVID-19, впервые зарегистрирована 31 декабря 2019 г. в провинции Хубэй, Китай. Она быстро распространилась по всему миру приблизительно со 112 млн подтвержденных инфекций и 2,5 млн смертей по состоянию на февраль 2021 г. [1, 2]. Подобно этиологическим агентам во время предыдущих вспышек коронавируса у человека (тяжелый острый респираторный синдром – SARS и ближневосточный респираторный синдром – MERS), SARS-CoV-2 в первую очередь влияет на дыхательную систему. Клинические, рентгенологические и аутопсийные отчеты об остаточных изменениях легочной ткани (ЛТ) были обычным явлением после SARS и MERS, и текущие данные свидетельствуют о том, что подобные поражения могут наблюдаться и после новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [3, 4]. Остаточные изменения ЛТ также являются известным осложнением тяжелого и/или стойкого повреждения легких

по другим причинам, таким как нарушения соединительной ткани, хронические гранулематозные заболевания, лекарственные поражения и респираторные инфекции [5].

Подобные изменения можно рассматривать как следствие неупорядоченного процесса заживления ран, который может быть напрямую связан с серьезностью провоцирующего события [6, 7]. Описаны различные механизмы повреждения легких при COVID-19, при этом задействованы как вирусные, так и иммуноопосредованные механизмы [8]. Помимо этого дополнительные факторы могут предрасполагать к серьезному повреждению легких и приводить к повышенному риску смерти у выживших.

Элементы патогенеза остаточных изменений поражения ЛТ при COVID-19

За начальной фазой повреждения легкого следует острое воспаление и последующее восстановление ЛТ [5]. Этот процесс может привести к восстановлению нормальной

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Игнатова Галина Львовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ. E-mail: iglign@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0877-6554

Антонов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, проф. каф. терапии института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ. E-mail: ant-vn@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3531-3491

[✉]Galina L. Ignatova – D. Sci. (Med.), Prof., South Ural State Medical University. E-mail: iglign@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0877-6554

Vladimir N. Antonov – D. Sci. (Med.), South Ural State Medical University. E-mail: ant-vn@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3531-3491

легочной архитектуры или к остаточным изменениям с архитектурным искажением и необратимой дисфункцией легких. Процесс восстановления включает регенерацию естественными стволовыми клетками и отложение соединительной ткани для замещения участков дефекта [9]. Альвеолярные макрофаги играют центральную роль в этом процессе, фагоцитируя продукты повреждения альвеол и продуцируя цитокины и факторы роста, участвующие в репарации [3].

Процесс репарации включает ангиогенез, активацию фибробластов и отложение коллагена [10]. В присутствии альвеолярного экссудата происходит организация, которая определяется фибробластической инвазией альвеол и трансформацией в миофибробласты, приводящей к отложению организующего фибробластного внеклеточного матрикса [11]. Эпидермальный фактор роста и трансформирующий фактор роста α стимулируют пролиферацию бронхиолярных стволовых клеток для замещения поврежденного альвеолярного эпителия [11]. Фактор роста эндотелия сосудов и фактор роста фибробластов стимулируют миграцию и пролиферацию неповрежденных эндотелиальных клеток, что приводит к ангиогенезу легочных капилляров [12].

Деградация организации фибробластической ткани фибринолитической системой или ремоделирование в интерстиций в сочетании с пролиферацией эпителия и эндотелия достаточны для процесса восстановления, если базальные мембраны не повреждены [11]. Однако при тяжелой или стойкой травме с повреждением базальных мембран фибробластическая активность сохраняется, превращаясь в фиксированную и/или прогрессирующую фибробластическую ткань [13]. Формирование этой рубцовой ткани, очаговой или диффузной, приводит к дезорганизованной архитектуре альвеол [14]. Таким образом, чрезмерное отложение внеклеточного матрикса является центральным элементом процесса фиброза легких. Это проявляется в виде нерегулярного утолщения межлобулярной перегородки и ретикулярного рисунка с тракционными бронхоэктазами на компьютерной томографии грудной клетки [13]. Описанный процесс типичен для легочного фиброза (ЛФ) после острого повреждения легких, например при тяжелом остром респираторном синдроме (SARS) с диффузным альвеолярным поражением, острой фибринозной и/или организуемой пневмонией [3, 11–13].

Еще одним осложняющим фактором пандемии COVID-19 является то, что многим пациентам во всем мире назначают анти-интерлейкиновую (анти-ИЛ) терапию при тяжелых заболеваниях, включая терапию анти-ИЛ-6, анти-ИЛ-1. Хотя роль ИЛ-1 в патогенезе формирования фиброза хорошо описана и ингибирование ИЛ-1 может предотвратить развитие фиброза после COVID-19, роль блокады анти-ИЛ-6 менее ясна. Хотя ИЛ-6 обычно считается профибротической молекулой, экспериментальные исследования с использованием блеомициновой модели ЛФ показали, что ингибирование ИЛ-6 на ранней фазе повреждения легких может способствовать длительным остаточным изменениям в легких и что ингибирование на более поздних стадиях повреждения в начале фиброзной фазы может нивелировать данные остаточные изменения ЛТ [15, 16].

Факторы риска остаточных изменений поражения ЛТ на фоне COVID-19

1. Возраст

О длительных неразрешающихся изменениях в ЛТ чаще сообщают люди пожилого возраста. Средний возраст постановки диагноза идиопатического фиброза легких (ИФЛ) составляет 65 лет, и он редко встречается раньше 50 лет [17]. Точно так же обнаружение остаточных изменений, сходных с фиброзом, коррелирует с возрастом при SARS. В последу-

ющем исследовании пожилой возраст коррелировал с риском развития данных поражений легких через 6 мес после выписки (коэффициент корреляции Пирсона) [18]. Точная причина этой ассоциации неизвестна, однако пожилые люди более восприимчивы как к SARS и MERS, так и инфекции SARS-CoV-2, и с большей вероятностью имеют тяжелые симптомы [19].

2. Тяжесть болезни

По данным Всемирной организации здравоохранения, 80% инфекций SARS-CoV-2 протекает в легкой форме, у 14% заболевших развиваются тяжелые симптомы, а у 6% наступает критическое состояние. Факторы, связанные с повышением тяжести заболевания, включают сопутствующие заболевания, такие как гипертония, диабет и ишемическая болезнь сердца [20]. Лабораторные данные о лимфопении, лейкоцитозе и повышении уровня лактатдегидрогеназы коррелируют с увеличением тяжести заболевания [20]. Уровень лактатдегидрогеназы в сыворотке крови использовался в качестве маркера тяжести заболевания после острого повреждения легких. Это индикатор разрушения ЛТ, и он коррелирует с риском смерти [18]. Степень повреждения легких и воспалительная реакция коррелируют со степенью фибробластической реакции, необходимой для восстановления повреждения [3].

3. Продолжительность пребывания в ОИТ и механическая вентиляция легких

Помощь в отделении интенсивной терапии (ОИТ) требуется 5–12% пациентов с COVID-19, при этом критерии нахождения в ОИТ варьируют от региона к региону [20]. В исследовании, в котором выполнена искусственная вентиляция легких по поводу острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), выявлено, что через 110–267 дней после экстубации у 85% определены остаточные повреждения, значимо связанные с продолжительностью вентиляции [21].

4. Курение

Систематический обзор C. Vardavas и соавт. показывает, что у курильщиков в 1,4 раза чаще отмечались тяжелые симптомы COVID-19 и в 2,4 раза более вероятно, что потребуются госпитализация в ОИТ и искусственная вентиляция легких или наступит смерть, по сравнению с некурящими [22].

5. Хронический алкоголизм

Хронический алкоголизм считается фактором, предрасполагающим к тяжелым респираторным инфекциям [23]. Это увеличивает риск ОРДС в 3–4 раза [3, 23]. Аналогичным образом метаанализ 13 исследований с участием 177 674 человек показывает, что злоупотребление алкоголем значительно увеличивает риск ОРДС [23]. Увеличивая риск повреждения легких и экспрессии трансформирующего фактора роста β , мощного фибропролиферативного цитокина, хроническое злоупотребление алкоголем потенциально может увеличить вероятность развития ЛФ.

Учитывая высокую актуальность проблемы формирования и прогрессирования ЛФ, в настоящее время рассматривается достаточно большое количество соединений, применяемых для лечения данных изменений ЛТ, многие из которых оказывают влияние на иммунновоспалительную систему. Ряд ранних антифибротических исследований был сосредоточен на ключевых противовирусных белках, таких как интерферон β и γ [16]. Последующие исследования показали, что как экзогенно вводимый, так и эндогенно продуцируемый интерферон может вызывать легочную васкулопатию [16]. Это принципиально важно, учитывая, что легочные сосудистые заболевания могут играть важную роль в течении COVID-19.

В последнее время особый интерес представляет использование ферментных препаратов, в частности производных гиалуронидазы. Гиалуронидазы – это ферменты, расщепляющие гиалуроновую кислоту, которая составляет важную часть внеклеточного матрикса. Гиалуронидазы, первоначально обнаруженные у бактерий, широко распространены в природе и определены во многих классах, включая насекомых, змей, рыб и млекопитающих. У человека идентифицировано 6 различных гиалуронидаз, HYAL1-4, HYAL-P1 и PH-20. PH-20 проявляет самую высокую биологическую активность, обнаруживается в высоких концентрациях во многих биологических средах. Но препараты на основе гиалуронидазы при парентеральном введении быстро инактивируются ингибиторами сыворотки крови, поэтому был создан препарат Лонгидаза, сочетающий в себе положительные свойства гиалуронидазы, но практически лишенный побочных эффектов и более устойчивый во внутренней среде организма [24]. Пролонгирование действия фермента гиалуронидазы в препарате Лонгидаза достигается ковалентным связыванием фермента гиалуронидазы с физиологически активным высокомолекулярным носителем – сополимером N-оксида 1,4-этиленпиперазина (N-карбоксиметил-1,4-этиленпиперазиний бромида). В результате, во-первых, значительно увеличивается устойчивость фермента гиалуронидазы к денатурирующим воздействиям и действию ингибиторов, во-вторых, обеспечивается одновременное присутствие гидролитического фермента и носителя, способного связывать освобождающиеся ингибиторы фермента и стимуляторы синтеза коллагена (ионы железа, меди, гепарин и др.)

В статье Л.Н. Новиковой подчеркивается целесообразность включения препарата Лонгидаза в комплексное лечение пневмофиброза у больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом [24]. При использовании препарата Лонгидаза отмечалась положительная клиническая динамика: уменьшились кашель и слабость, повысилась толерантность к физической нагрузке.

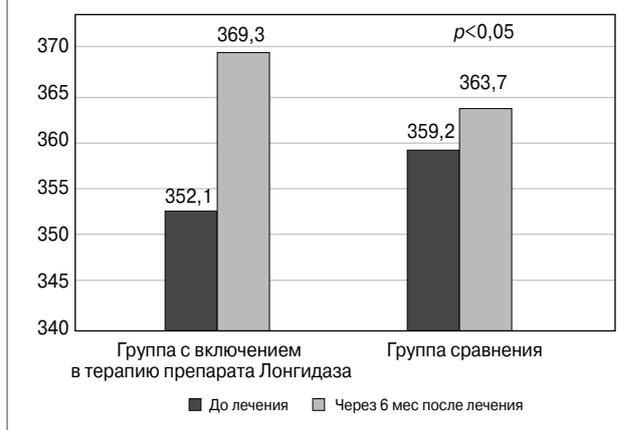
У исследуемых групп применялся легкий и удобный способ определения степени толерантности к физической нагрузке – тест 6-минутной ходьбы. Оценивали расстояние, которое пациент проходил в течение 6 мин в удобном для него темпе. При включении в терапию Лонгидазы пройденное расстояние увеличивалось быстрее, чем в группе сравнения (рис. 1).

Положительная динамика, по данным компьютерной томографии, у пациентов, получавших препарат Лонгидаза, определялась с большей частотой (23%), чем в группе сравнения (13%). Положительным моментом также являлось снижение восприимчивости организма к вирусным и бактериальным агентам, что отмечено практически всеми пациентами, получавшими препарат Лонгидаза [24].

По данным исследования И.И. Ануфриева и Н.В. Козыревой, при применении Лонгидазы наблюдается положительная рентгенологическая динамика у 93% пациентов, а также уменьшение зоны пневмосклероза, что позволяет сделать вывод о повышении эффективности лечения внебольничной пневмонии и обострений хронической обструктивной болезни легких при включении Лонгидазы в состав комплексной терапии [25]. Кроме того, ранее продемонстрировано улучшение качества жизни у пациентов с фибротическими процессами в легких на фоне курсового приема Лонгидазы [24].

Экспериментальные исследования, проведенные при введении препарата на разных стадиях развития патологического процесса (как в фазу острого воспаления, так и на фоне выраженного фиброза), показали, что противофиброзные свойства препарата Лонгидаза проявляются не только в ослаблении прогрессирования фиброза при раннем начале лечения, но и в регрессии сформировавшихся грануломатозных узелков. Биохимическими, гистологическими

Рис. 1. Динамика результатов теста 6-минутной ходьбы у пациентов с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом основной группы и группы сравнения.



и электронно-микроскопическими исследованиями доказано, что Лонгидаза в дозах до 500 МЕ/кг при введении 1 раз в неделю не повреждает нормальную соединительную ткань, а вызывает деструкцию измененной по составу и структуре соединительной ткани в области фиброза [26, 27]. Кроме того, продемонстрировано влияние Лонгидазы на спонтанную продукцию цитокинов ИЛ-1 и фактора некроза опухоли мононуклеарными клетками *in vitro* [26, 27].

Политропные свойства препарата Лонгидаза реализуются в выраженном противofiброзном действии, экспериментально доказанном биохимическими, гистологическими и электронно-микроскопическими исследованиями на модели пневмофиброза. Препарат снижает плотность фиброзных тканей, позволяя другим лекарственным средствам легче попадать в очаги воспаления. Лонгидаза связывает белки, которые являются строительным материалом для фиброзных структур. Лекарственное средство оберегает клетки от повреждения, связывает высвобожденные ингибиторы гиалуронидазы, чем предотвращает активность синтеза коллагена. Препарат обладает высоким профилем безопасности, отличается хорошей переносимостью. Он воздействует только на патологическую ткань, не затрагивая здоровую.

Таким образом, Лонгидаза не только ослабляет течение острой фазы воспаления, но и способствует нормализации состояния соединительной ткани. Включение препарата в комплекс терапии пневмофиброзов позволяет добиться уменьшения фиброза с пролонгированным эффектом.

Схема применения при фиброзирующих изменениях в легких – 3000 МЕ внутримышечно 1 раз в 5 дней, курс – 15 инъекций, далее – поддерживающая терапия – 1 раз в 10 дней, общий курс – до 25 введений.

Таким образом, основными проблемами в период продолжающейся пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 являются следующие:

- COVID-19 приводит к широкому спектру респираторных заболеваний с чрезвычайно высокой частотой возникновения ОРДС;
- факторы риска тяжелой формы COVID-19 совпадают с ИФЛ, что позволяет предположить, что эта группа пациентов будет подвержена повышенному риску тяжелой формы COVID-19;
- бремя остаточных изменений в ЛТ после инфекции SARS-CoV-2, вероятно, будет высоким, поэтому, учитывая масштабы пандемии, глобальное бремя таких повреждений легких, вероятно, значительно возрастет;
- существует терапевтическое обоснование использования лицензированной антифибротической терапии при обострениях ИФЛ, в том числе вызванных вирусной инфекцией;

- доступные антифибротические препараты обладают широкой антифибротической активностью независимо от этиологии, и эти препараты могут играть роль в ослаблении профибротических путей при инфекции SARS-CoV-2;
- новые антифибротические стратегии обладают рядом противовирусных и эпителиальных защитных эффектов в моделях острого и вирусного повреждения легких;
- предыдущие вспышки коронавируса были связаны со значительным поствирусным фиброзом и физиологическими нарушениями. Необходимо тщательное наблюдение за пациентами после COVID-19;
- существует острая необходимость в противофибротической терапии, особенно у пациентов с тяжелой формой COVID-19, и следует рассмотреть возможность клинических испытаний антифибротических молекул.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. (WHO) WHO, Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report-98 27 April 2020, WHO Bull, 2020.
2. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Accessed: 04.02.2022.
3. Ojo AS, Balogun SA, Williams OT, Ojo OS. Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors: Predictive Factors and Risk Reduction Strategies. *Pulm Med.* 2020;2020:6175964. DOI:10.1155/2020/6175964
4. Zumla A, Hui DS, Azhar EI, et al. Reducing mortality from 2019-nCoV: hostdirected therapies should be an option. *Lancet.* 2020;395(10224):e35-6. DOI:10.1016/s0140-6736(20)30305-6
5. Farooq S, Han S, Mohammad SA, Ammar H. Post-COVID-19 pulmonary fibrosis. *QJM.* 2021;114(9):655-6. DOI:10.1093/qjmed/hcab121
6. Zhang C, Wu Z, Li JW, et al. Discharge may not be the end of treatment: Pay attention to pulmonary fibrosis caused by severe COVID-19. *J Med Virol.* 2021;93(3):1378-86. DOI:10.1002/jmv.26634
7. Samarelli AV, Tonelli R, Marchioni A, et al. Fibrotic Idiopathic Interstitial Lung Disease: The Molecular and Cellular Key Players. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):8952. DOI:10.3390/ijms22168952
8. Liu J, Zheng X, Tong Q, et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J Med Virol.* 2020;92(5):491-4. DOI:10.1002/jmv.25709
9. Rabeian R, Boshart M, Zareei M, et al. Plasminogen Activator Inhibitor Type-1 as a Regulator of Fibrosis. *J Cell Biochem.* 2018;119(1):17-27. DOI:10.1002/jcb.26146
10. Guo Y, Yan B, Gui Y, et al. Physiology and role of PCSK9 in vascular disease: Potential impact of localized PCSK9 in vascular wall. *J Cell Physiol.* 2021;236(4):2333-51. DOI:10.1002/jcp.30025
11. Rousselle P, Montmasson M, Garnier C. Extracellular matrix contribution to skin wound re-epithelialization. *Matrix Biol.* 2019;75-76:12-26. DOI:10.1016/j.matbio.2018.01.002
12. Silva AC, Lobo JMS. Cytokines and Growth Factors. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* 2020;171:87-113. DOI:10.1007/10_2019_105
13. Konopka KE, Nguyen T, Jentzen JM, et al. Diffuse alveolar damage (DAD) resulting from coronavirus disease 2019 Infection is Morphologically Indistinguishable from Other Causes of DAD. *Histopathology.* 2020;77(4):570-8. DOI:10.1111/his.14180
14. Sgalla G, Iovene B, Calvello M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. *Respir Res.* 2018;19(1):32. DOI:10.1186/s12931-018-0730-2
15. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *ChinaXiv.* 2020; published online March 5. DOI:10.12074/202003.00026
16. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med.* 2020;8(8):807-15. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30225-3
17. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet.* 2017;389(10082):1941-52. DOI:10.1016/S0140-6736(17)30866-8
18. Hui DSC, Zumla A. Severe Acute Respiratory Syndrome: Historical, Epidemiologic, and Clinical Features. *Infect Dis Clin North Am.* 2019;33(4):869-89. DOI:10.1016/j.idc.2019.07.001
19. Nikolich-Zugich J, Knox KS, Rios CT, et al. SARS-CoV-2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes. *Geroscience.* 2020;42(2):505-14. DOI:10.1007/s11357-020-00186-0
20. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версия 10. (08.02.2021). Режим доступа: https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19. Ссылка активна на 01.02.2022 [Temporary guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)" version 10. (08.02.2021). Available at: https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19. Accessed: 01.02.2022 (in Russian)].
21. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy. *JAMA.* 2020;323(16):1545. DOI:10.1001/jama.2020.4031
22. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: a systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis.* 2020;18:20. DOI:10.18332/tid/119324
23. Chick J. Alcohol and COVID-19. *Alcohol Alcohol.* 2020;55(4):341-2. DOI:10.1093/alcac/agaa039
24. Новикова Л.Н., Захарова А.С., Дзадзуа Д.В., и др. Результаты применения Лонгидазы у больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом. *Доктор.Ру.* 2011;6:50-4 [Novikova LN, Zakharova AS, Dzadzua DV, et al. Effects of Longidaza in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Doktor.Ru.* 2011;6:50-4 (in Russian)].
25. Лонгидазы: ферментный препарат комплексного действия. Режим доступа: <https://www.longidaza.ru/pneumofibrosis/> Ссылка активна на 01.02.2022 [Longidase: an enzyme preparation of complex action. Available at: <https://www.longidaza.ru/pneumofibrosis/> Accessrd: 01.02.2022 (in Russian)].
26. Некрасов А.В., Иванова А.С., Пучкова Н.Г. Принципы разработки Лонгидазы – фармакологического средства для лечения заболеваний, сопровождающихся гиперплазией соединительной ткани. XII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (тезисы докладов). 2005; с. 688 [Nekrasov AV, Ivanova AS, Puchkova NG. Principles of development of Longidase, a pharmacological agent for the treatment of diseases accompanied by connective tissue hyperplasia. XII Russian National Congress "Man and Medicine" (abstracts). 2005; p. 688 (in Russian)].
27. Некрасов А.В., Иванова А.С., Пучкова Н.Г. Лонгидазы – современный подход в лечении заболеваний, сопровождающихся гиперплазией соединительной ткани. *Signatura.* 2006;1:43-52 [Nekrasov AV, Ivanova AS, Puchkova NG. Longidase – a modern approach in the treatment of diseases accompanied by connective tissue hyperplasia. *Signatura.* 2006;1:43-52 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.03.2022



OMNIDOCTOR.RU