

# Аминодигидрофталазиндион натрия в профилактике, лечении и реабилитации пациентов с заболеваниями органов дыхания

Д.И. Трухан<sup>✉</sup>, Н.В. Багишева, А.В. Мордык, Е.Ю. Небесная

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

## Аннотация

Современный подход к профилактике и лечению острых респираторных вирусных инфекций заключается в применении препаратов, повышающих защитные силы организма, способствующих созданию барьера на пути проникновения вируса. Иммуномодуляторы проявляют неспецифическое действие при острых респираторных вирусных инфекциях, что позволяет применять их против различных типов респираторных вирусов без точной лабораторной диагностики и расширяет клинические возможности. В 1-й части обзора рассмотрены особенности аминодигидрофталазиндиона натрия и опыт его применения при патологии органов дыхания. Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), распространяемая новым коронавирусом SARS-CoV-2, стала вызовом системам здравоохранения всех стран мира. Во 2-й части обзора рассматриваются результаты первых исследований по применению аминодигидрофталазиндиона натрия для профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции. В последнее время большое внимание уделяется отдаленным последствиям перенесенной коронавирусной инфекции. В заключительной части обзора обсуждаются различные аспекты пост-COVID-синдрома и рассматриваются возможности аминодигидрофталазиндиона натрия на этапе реабилитации после перенесенной коронавирусной инфекции.

**Ключевые слова:** острые респираторные вирусные инфекции, грипп, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, пост-COVID-синдром, профилактика, лечение, реабилитация, иммуномодуляторы, аминодигидрофталазиндион натрия, Галавит

**Для цитирования:** Трухан Д.И., Багишева Н.В., Мордык А.В., Небесная Е.Ю. Аминодигидрофталазиндион натрия в профилактике, лечении и реабилитации пациентов с заболеваниями органов дыхания. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (3): 296–303. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200839

## REVIEW

# Aminodihydrophthalazinedione sodium in prevention, therapy and rehabilitation of patients with respiratory diseases

Dmitry I. Trukhan<sup>✉</sup>, Natalya V. Bagisheva, Anna V. Mordyk, Ekaterina Yu. Nebesnaya

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

## Abstract

The modern approach to the prevention and treatment of acute respiratory viral infections consists in the use of drugs that increase the body's defenses, helping to create a barrier to the penetration of the virus. Immunomodulators exhibit a nonspecific effect in acute respiratory viral infections, which makes it possible to use them against various types of respiratory viruses without accurate laboratory diagnostics and expands clinical capabilities. In the first part of the review, the features of sodium aminodihydrophthalazinedione and the experience of its use in respiratory pathology are considered. The pandemic of the novel coronavirus infection (COVID-19), spread by the novel coronavirus SARS-CoV-2, has become a challenge to health systems around the world. The second part of the review reviews the results of the first studies on the use of sodium aminodihydrophthalazinedione for the prevention and treatment of new coronavirus infection. Recently, much attention has been paid to the long-term consequences of the postponed coronavirus infection. In the final part of the review, various aspects of the "post-COVID syndrome" are discussed and the possibilities of aminodihydrophthalazinedione sodium at the stage of rehabilitation after a coronavirus infection are discussed.

**Keywords:** acute respiratory viral infections, influenza, novel coronavirus infection, COVID-19, post-COVID syndrome, prevention, treatment, rehabilitation, immunomodulators, aminodihydrophthalazinedione sodium, Galavit

**For citation:** Trukhan DI, Bagisheva NV, Mordyk AV, Nebesnaya EYu. Aminodihydrophthalazinedione sodium in prevention, therapy and rehabilitation of patients with respiratory diseases. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (3): 296–303. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200839

## Введение

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) вызывают массовые заболевания, которыми, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно болеет каждый 3–4-й житель планеты. ОРВИ являются плохо контролируруемыми инфекциям и характеризуются умеренно выраженным постоянным ростом [1].

Многообразие возбудителей ОРВИ делает практически невозможным проведение столь масштабных профилактических мероприятий, как это делается в отношении вируса гриппа [2, 3].

Исследования иммунопатогенеза ОРВИ и гриппа последних десятилетий убедительно показали, что респираторные вирусы грубо вмешиваются в сбалансированную систему

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry\_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

<sup>✉</sup>Dmitry I. Trukhan – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry\_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Багишева Наталья Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ОмГМУ. E-mail: ppi100@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3668-1023

Natalya V. Bagisheva – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: ppi100@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-3668-1023

Мордык Анна Владимировна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. фтизиатрии и фтизиохирургии ОмГМУ. E-mail: amordik@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6196-7256

Anna V. Mordyk – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. E-mail: amordik@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6196-7256

Небесная Екатерина Юрьевна – клин. ординатор каф. госпитальной терапии ОмГМУ. ORCID: 0000-0001-6177-2889

Ekaterina Yu. Nebesnaya – Clinical Resident, Omsk State Medical University. ORCID: 0000-0001-6177-2889

цитокинов. От адекватности иммунологических реакций зависят характер клинического течения и исход заболевания. В организме 1-й эшелон антиинфекционной защиты обеспечивается клетками врожденного иммунитета (моноциты/макрофаги, дендритные клетки и естественные киллеры – НК-клетки), которые организуют реакции адаптивного иммунитета в ответ на внедрение патогена. При этом запускаются пролиферация и дифференцировка лимфоцитов, активируются макрофаги, в дальнейшем подключаются вспомогательные или антигенпрезентирующие клетки. В результате наблюдается выброс иммунокомпетентными клетками цитокинов, запускающих как местные, так и системные воспалительные реакции [4].

Современный подход к профилактике и лечению ОРВИ заключается в применении препаратов, повышающих защитные силы организма, способствующих созданию барьера на пути проникновения вируса [5, 6]. Иммуномодуляторы проявляют неспецифическое действие при ОРВИ, что позволяет применять их против различных типов респираторных вирусов без точной лабораторной диагностики и расширяет клинические возможности. Обоснованием применения иммуномодуляторов при ОРВИ и гриппе служат полученные данные о патогенетической роли цитокиновых реакций, которые запускают каскад иммунологических реакций клеточного и гуморального типа [1].

### **Применение препарата Галавит® для профилактики и лечения заболеваний органов дыхания**

Аминодигидрофталазиндион натрия – препарат Галавит® компании СЭЛВИМ, ООО (Россия) – является синтетическим иммуномодулятором с дополнительным противовоспалительным действием и применяется в клинической практике с 1997 г.

Механизм действия препарата связан с его способностью воздействовать на функционально-метаболическую активность клеток врожденного и адаптивного иммунитета (моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, НК-клеток). Галавит® нормализует фагоцитарную активность моноцитов/макрофагов, бактерицидную активность нейтрофилов и цитотоксическую активность НК-клеток. При этом препарат повышает резистентность организма к инфекционным заболеваниям вирусной, бактериальной и грибковой этиологии, способствует более быстрой элиминации возбудителя из организма, сокращает частоту, выраженность и длительность инфекций.

Галавит® также нормализует антителообразование, повышает функциональную активность (аффинитет) антител, опосредованно регулирует выработку эндогенных интерферонов (ИФН)  $\alpha$  и  $\gamma$  клетками-продуцентами. При воспалительных заболеваниях препарат обратимо на 6–8 ч ингибирует избыточный синтез гиперактивированными макрофагами фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6 и других провоспалительных цитокинов, уровень которых определяет степень воспалительных реакций, их цикличность, а также выраженность интоксикации организма.

Галавит® снижает выработку гиперактивированных макрофагами активных форм кислорода, тем самым снижая уровень оксидантного стресса и защищая ткани и органы от разрушительного воздействия свободных радикалов. Нормализация функционального состояния макрофагов приводит к восстановлению антигенпредставляющей и регулирующей функций макрофагов, снижению уровня аутоагрессии.

Стимулируя активность нейтрофильных гранулоцитов, Галавит® усиливает фагоцитоз и повышает неспецифическую резистентность организма к инфекционным заболеваниям.

Препарат доказал свою эффективность в профилактике и лечении ОРВИ и гриппа, других инфекций бактериальной и вирусной этиологии [1, 7, 8]. У пациентов с гриппом применение препарата Галавит® уменьшает продолжительность

катарального и интоксикационного синдромов, позитивно влияет на гематологические показатели: способствует снижению количества лейкоцитов, исчезновению палочкоядерного сдвига, нормализации скорости оседания эритроцитов [8]. Галавит® дополняет специфическую противогриппозную вакцинацию для повышения профилактического эффекта против не только вируса гриппа, но и широкого спектра возбудителей ОРВИ [1, 8].

Препарат хорошо переносится, не оказывает аллергизирующего, мутагенного, эмбриотоксического, тератогенного и канцерогенного действий. При применении препарата Галавит® побочные эффекты практически отсутствуют, за исключением редких случаев индивидуальной непереносимости.

При использовании препарата Галавит® в пульмонологической практике отмечается, что его уникальность заключается в том, что, не являясь иммуносупрессантом, в острый период инфекционно-воспалительных заболеваний он способен обратимо снижать избыточную активность моноцитов и макрофагов, продукцию ими провоспалительных цитокинов, а также генерацию реакционно-способных радикалов кислорода. Так, применение препарата Галавит® при обострении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) сопровождалось положительной динамикой иммунных показателей ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 и ИЛ-6, что способствовало достижению ремиссии заболевания [9]. В другом исследовании применение препарата Галавит® у пациентов с ХОБЛ в период обострения и реконвалесценции также приводило к достоверному снижению количества ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-8 [10].

Исследования иммунопатогенеза туберкулезной инфекции в последнее десятилетие продемонстрировали ведущую роль Th1-иммунного ответа в формировании противотуберкулезного протективного иммунитета, а также существенное влияние на исход заболевания баланса цитокинов и выработки эндогенного ИФН- $\gamma$ , что предполагает применение современных иммуностропных препаратов, в том числе Галавит® [11, 12]. Так, применение препарата Галавит® в комплексной терапии инфилтративного туберкулеза легких, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, позволяет нормализовать уровень цитокинов, повысить пролиферативную активность Т-лимфоцитов и НК-клеток, снизить уровень иммуноглобулина Е (IgE), что способствует повышению эффективности лечения пациентов с сочетанной патологией [13].

Таким образом, применение препарата Галавит® в профилактике и лечении заболеваний органов дыхания способствует нормализации клеточной иммунной реакции (восстанавливает активность клеток врожденного и адаптивного иммунитета, регулирует выработку эндогенных интерферонов, повышает устойчивость организма к инфекционным заболеваниям), снижает уровень оксидантного стресса (защищает ткани и органы от разрушительного воздействия свободных радикалов), сокращает частоту, выраженность и длительность инфекций (способствует более быстрой элиминации возбудителя из организма); применяется в лечении острых вирусных инфекций, бактериальных осложнений, обострении хронических заболеваний дыхательной системы.

### **Коронавирусная инфекция (COVID-19)**

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), распространяемая новым коронавирусом SARS-CoV-2, стала вызовом системам здравоохранения всех стран мира [14].

В марте 2020 г. ВОЗ объявила о пандемии инфекции COVID-19 [15]. Наиболее частым проявлением COVID-19 является поражение дыхательной системы – интерстициальная вирусная пневмония, нередко приводящая к тяжелому респираторному дистресс-синдрому и прогрессирующей дыхательной недостаточности [14, 16, 17].

Однако для этого заболевания также характерны высокая активность воспаления и тромботические осложнения, приводящие к полиорганному поражению. Ведение пациента с COVID-19 подразумевает не только лечение пневмонии и

дыхательной недостаточности, но и своевременное распознавание и лечение поражения других органов-мишеней [14].

Коронавирус SARS-CoV-2 повреждает альвеолярные клетки и запускает локальный иммунный ответ с активацией моноцитов, макрофагов, дендритных клеток, которые вызывают активную генерацию провоспалительных цитокинов, провоцируя цитокиновый шторм. SARS-CoV-2 вмешивается в сбалансированную систему цитокинов, и от адекватности иммунологических реакций зависят характер клинического течения и исход заболевания. В условиях адекватного иммунного статуса альвеолярные макрофаги распознают и фагоцитируют апоптотические клетки. В случае несбалансированного иммунного ответа, в том числе на фоне повышенной проницаемости сосудов, происходит избыточная инфильтрация моноцитами, макрофагами и Т-клетками с последующим развитием цитокинового шторма и неконтролируемой гиперпродукцией активированными иммунокомпетентными клетками провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ), что в итоге приводит к формированию обширного очага воспаления, отеку легких, синдрому системной воспалительной реакции и полиорганному повреждению [14, 16, 18, 19].

При лечении коронавирусной пневмонии особое значение приобретает не только купирование цитокинового шторма, но и предупреждение прогрессирования легочных осложнений, в том числе уменьшение (ограничение) площади воспалительного поражения паренхимы легких, ускорение рассасывания воспалительных инфильтратов и предупреждение формирования избыточного пневмофиброза, неизбежно ухудшающего отдаленные функциональные результаты. Уменьшение повреждающего действия легочной ткани и быстрое рассасывание внутрилегочных инфильтратов являются залогом предотвращения образования избыточного пневмофиброза [17–19].

### **Опыт применения препарата Галавит® для профилактики и лечения коронавирусной инфекции (COVID-19)**

В условиях формирования новых эпидемических и патогенетических характеристик инфекционных заболеваний чрезвычайно важным становится применение современных препаратов, способных усиливать естественные защитные силы организма. К таким препаратам относится Галавит®, имеющий широкий спектр иммуномодулирующей активности, а также обладающий противовоспалительным и антиоксидантным действием [20].

В клинике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» проведено ретроспективное наблюдательное (неинтервенционное) исследование эффективности препарата Галавит® в профилактике развития средних и тяжелых форм COVID-19 у медицинских работников-добровольцев, осуществляющих деятельность в «красной зоне» стационара в условиях высокого риска заражения SARS-CoV-2 и развития COVID-19 [21]. В исследование были включены 250 участников (96 – в основной группе, 154 – в группе контроля). В основной группе при проведении профилактики препаратом Галавит® выявлено достоверное снижение частоты развития средних и тяжелых форм заболевания COVID-19 (16,6% против 28,5%,  $p < 0,05$ ), при этом профилактика не влияла на результат теста методом полимеразной цепной реакции и степень иммунного ответа на инфекцию (уровень IgG-антител). Профилактический эффект препарата Галавит® получил подтверждение в логистической регрессии, показавшей статистическую значимость влияния на риск развития заболевания COVID-19 только фактора приема препарата Галавит® и уровня антител. Сделано заключение, что профилактика Галавитом снижает риск развития средних и тяжелых форм COVID-19 [21].

Еще в одном исследовании [22], проведенном в COVID-госпитале ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»,

32 медицинских работника, постоянно работавших в «красной зоне» в течение 3 мес, принимали комбинированную профилактическую терапию с включением в ее схему препарата Галавит®. К окончанию срока наблюдения IgG были выявлены у 4 сотрудников: в 2 случаях COVID-19 проходил в бессимптомной форме, еще в 2 – в легкой. У остальных 28 сотрудников не было лабораторных и клинических признаков инфицирования SARS-CoV-2 [22].

В настоящее время установлено, что иммунный ответ на внедрение в организм нового коронавируса SARS-CoV-2, вызывающего развитие заболевания COVID-19, происходит в 2 фазы. Первая фаза характеризуется активацией клеточного и гуморального иммунитета, вплоть до неконтролируемой гиперактивности иммунной системы с развитием цитокинового шторма и выраженным повреждением легких в форме острого респираторного дистресс-синдрома с дыхательной недостаточностью, развитием коагулопатии и тромботических осложнений, других полиорганных поражений [15]. Вторая фаза часто сопровождается резким снижением иммунореактивности в результате истощения иммунной системы, продолжительность которой точно не известна и, вероятно, характеризуется значительной вариабельностью [15]. Поэтому лечение COVID-19 является сложной и неоднозначной задачей.

В апреле 2021 г. был обновлен подробнейший метаанализ исследований эффективности препаратов, применяющихся для лечения COVID-19 [23]. Несколько десятков авторов сделали огромную работу, изучив 31 848 кратких описаний статей и 611 полных текстов публикаций, из которых выбрали 189 публикаций, в которых описывалось 206 рандомизированных клинических исследований. Из них 196 исследований, опубликованных до 12 февраля 2021 г., было включено в метаанализ. По результатам метаанализа к категории «возможно эффективные» препараты при COVID-19 отнесены: кортикостероид дексаметазон, ингибитор ИЛ-6 тоцилизумаб, ингибиторы янус-киназы (барicitиниб, русолитиниб). Все остальные препараты оказались в группах «неэффективные» и «сомнительной эффективности» [23].

Безусловно, складывающаяся ситуация побуждает к поиску новых терапевтических возможностей, в том числе для регуляции неадекватного иммунного ответа, вызванного SARS-CoV-2, посредством применения иммуномодуляторов, которые, с одной стороны, стимулируют продукцию собственного (эндогенного) ИФН, нормализуют активность естественного иммунитета, а с другой – стабилизируют и корректируют адаптационный иммунитет [24].

В исследование [22], проведенное в COVID-госпитале ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», был включен 41 больной COVID-19 с отрицательной динамикой по данным компьютерной томографии (КТ) и клиническими признаками прогрессирующей дыхательной недостаточности. Добавление к стандартной схеме лечения иммуномодулирующих препаратов способствовало купированию гипертермии на 2–3-е сутки у 10 (45,5%) больных. Увеличение показателя SpO<sub>2</sub> с 82±2% до 95±2% на 3-и сутки применения иммуномодулятора было отмечено у 2 (9,1%), с 92±2% до 95±2% – у 9 (40,9%) больных. Кроме этого была отмечена стабилизация степени поражения легочной паренхимы на уровне КТ-2 у 22 (53,7%) пациентов, формирования картины организуемой пневмонии было выявлено у 18 (43,9%) больных COVID-19; это позволило избежать перевода пациентов на искусственную вентиляцию легких, предупредить развитие избыточного пневмофиброза [22].

Еще одно исследование [19] проведено на клинической базе ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». В него включены 22 больных (8 мужчин и 14 женщин, средний возраст 62,1±7,4 года) COVID-пневмонией средней и тяжелой степени тяжести. Большинство (82%) пациентов имели более одного фактора неблагоприятного прогноза. Средний объем поражения легочной ткани по данным КТ

(КТ-2, 25–50% объема легких) зарегистрирован у 13 (59,1%) больных, значительный объем (КТ-3, 50–75% объема легких) – у 9 (40,9%). У всех пациентов имелись проявления прогрессирующей дыхательной недостаточности вследствие гипоксемии и сопутствующих заболеваний. Галавит® применяли на 7–14-е сутки от начала заболевания, по окончании курса стандартной комплексной терапии, в случае сохранения признаков интоксикации, отрицательной динамики по данным КТ. Применение препарата Галавит® положительно влияло на динамику клинических показателей. Прогрессирование дыхательной недостаточности было остановлено, отмечалось увеличение значений SpO<sub>2</sub>. По данным контрольной КТ отмечены стабилизация степени поражения легочной паренхимы, а также уменьшение размеров уплотненных участков в легочной ткани и формирование картины организуемой пневмонии, что способствовало снижению степени дыхательной недостаточности. За время наблюдения за пациентами на фоне применения препарата Галавит® авторами отмечены корректирующее (модулирующее) влияние на уровень лейкоцитов (нормализация как лейкоцитоза, так и лейкопении), значимое снижение уровня маркеров воспаления (С-реактивного белка), отсутствие повторных всплесков цитокинового шторма.

По мнению авторов, использование препарата Галавит® в комплексной терапии COVID-пневмонии оказывает модулирующее действие на иммунную систему организма, предотвращает прогрессирование поражения легочной ткани, способствует регрессии инфильтративных очагов, предупреждая развитие избыточного пневмофиброза и препятствуя прогрессированию дыхательной недостаточности [19].

С учетом способности препарата Галавит® нормализовать функционально-метаболическую активность моноцитов/мак-

рофагов, и прежде всего их фагоцитарную активность, перспективы применения препарата могут быть связаны и с данными исследований, продемонстрировавших, что у пациентов с тяжелой формой COVID-19 воспалительные переходные и неклассические моноциты и обычные дендритные клетки CD1c+ преимущественно мигрируют из крови в легкие [19].

### Пост-COVID-синдром

В последнее время исследователи все больше внимания уделяют отдаленным последствиям перенесенной коронавирусной инфекции, которые отмечаются даже у пациентов, перенесших COVID-пневмонию в легкой форме, из-за медленной резорбции очагов консолидации в легочной паренхиме, прогрессирующего пневмофиброза и связанной с ним дыхательной недостаточности [25, 26].

После завершения заболевания COVID-19 происходит постепенное восстановление нарушений иммунной системы, вызванных коронавирусом SARS-CoV-2, что клинически у части пациентов сопровождается некоторыми симптомами и неполным восстановлением состояния здоровья. Так, у большинства пациентов, переболевших COVID-19, полное выздоровление происходит в течение нескольких недель. Вместе с тем длительность периода восстановления после COVID-19 сильно варьирует в зависимости от возраста, сопутствующих заболеваний и тяжести перенесенного заболевания. Но у части пациентов, даже после течения болезни в легкой форме, сохраняются некоторые симптомы, или в течение недель или месяцев после первоначального выздоровления появляются новые симптомы, вплоть до развития медицинских осложнений, которые могут иметь длительные неблагоприятные последствия для здоровья [25, 27].

Появились термины long Covid или long-haul Covid, которые впервые прозвучали в социальных сетях и СМИ, а начиная с августа 2020 г. стали использоваться ВОЗ и признаны научным сообществом в качестве обозначения пост-COVID-синдрома. В руководстве Британского национального института здравоохранения (NICE – National Institute for Health and Care Excellence) даны 2 определения пост-острого (или длительного) COVID-19:

- 1) продолжающийся симптоматический COVID-19 для пациентов, у которых все еще есть симптомы в период между 4 и 12-й неделями после начала острых симптомов;
- 2) пост-COVID-19-синдром для людей, симптомы которых сохраняются более 12 нед после появления острых симптомов [27].

Пост-COVID-синдром представляет собой патологическое состояние, которое включает длительно сохраняющиеся физические, медицинские и когнитивные последствия COVID-19, включая стойкую иммуносупрессию, фиброз легких, сердца и сосудов [28, 29].

Пост-COVID-синдром может иметь различные проявления: клинические, иммунологические, функциональные, рентгенологические и морфологические, которые могут быть взаимосвязаны, встречаться одновременно или отдельно у каждого конкретного пациента. Особое место занимает вопрос обострения сопутствующей мультиморбидной соматической патологии после перенесенной коронавирусной инфекции.

В ретроспективном когортном исследовании с участием 47 780 человек (средний возраст 65 лет, 55% мужчин) было отмечено, что у пациентов, выписанных после инфекции COVID-19, повышена частота полиорганной дисфункции по сравнению с ожидаемым риском в общей популяции, в первую очередь это относилось к респираторным ( $p < 0,001$ ), сердечно-сосудистым заболеваниям ( $p < 0,001$ ) и сахарному диабету ( $p < 0,001$ ) [30].

В течение среднего периода наблюдения 140 дней почти 1/3 пациентов (14 060 из 47 780), выписанных из стационара после COVID-19, были повторно госпитализированы, более 1 из 10 (5875) умерли после выписки, что соответственно в 4 и 8 раз выше по сравнению с контрольной группой [30].

Симптомы пост-COVID-синдрома многообразны и проявляются со стороны разных органов и систем. У большинства пациентов, выздоровевших после COVID-пневмонии, наиболее часто наблюдается синдром хронической усталости [31–33]. Для него характерна крайняя степень усталости, при этом состояние ухудшается при физической или умственной активности, но не улучшается после отдыха.

Часто у пациентов в рамках пост-COVID-синдрома отмечаются изменения со стороны органов дыхания [34]. Так, в отдаленном периоде возможны последствия COVID-пневмонии (легочной фиброз, тромбоэмболия легочной артерии, легочная гипертензия) [35], что предполагает необходимость тщательного наблюдения за пациентами с исследованием функции внешнего дыхания и визуальным контролем [36], а также важность проведения реабилитационных мероприятий, особенно у пациентов с уже имеющейся бронхолегочной патологией, например ХОБЛ [37].

Большой интерес представляют отдаленные последствия COVID-19 в плане выраженности поствоспалительного легочного фиброза, а также полноты восстановления структуры и функции легких. КТ-диагностика при коронавирусной инфекции не только помогает в постановке точного диагноза, но и необходима в динамике для мониторинга течения болезни и оценки остаточных изменений после перенесенной вирусной пневмонии [38]. У большинства пациентов рентгенологическая картина полностью восстанавливается с течением времени, причем у каждого пациента продолжительность восстановительного периода индивидуальна (до 6–12 мес) [39, 40].

Наряду с рентгенологическими постковидными изменениями важное значение имеют функциональные нарушения

в легких. Многие пациенты предъявляют жалобы на длительно сохраняющиеся нарушения функции дыхания [41, 42]. Снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода зарегистрировано у значительного числа пациентов, госпитализированных с тяжелой формой COVID-19, в течение первых 3 мес после выздоровления, но может отмечаться и у пациентов с легкой формой COVID-пневмонии или при ее отсутствии и минимальных изменениях на КТ [43].

Сохранение респираторных симптомов является следствием вирусной инфекции и связанных с ней серьезных нарушений со стороны иммунной системы [44]. Патогенетическую основу расстройств при COVID-19 предлагается рассматривать как порочный круг или дисрегуляцию (асинхронизацию) врожденного и приобретенного иммунитета, приводящую к гиперпродукции широкого спектра провоспалительных иммунорегуляторных цитокинов наряду с лимфопенией и нарушением регуляции Т-клеточного ответа [45]. При COVID-19 наблюдается заметное уменьшение лимфоцитов различных клонов, включая Т-лимфоциты (CD4+, CD8+, NK-клеток) и регуляторные Т-лимфоциты. Причина этой транзиторной лимфопении неясна, но можно предполагать ее многофакторный генез, включающий в себя индукцию апоптоза, действие цитокинов и ИФН I типа, перераспределение клеток иммунной системы, которое также запускает компоненты врожденного иммунитета (моноциты/макрофаги, дендритные клетки) [46, 47].

Кроме того, по мере прогрессирования пандемии COVID-19 появлялись различные сообщения о развитии аутоиммунных заболеваний после того, как инфекция взята под контроль [48, 49]. Так, после попадания в эпителиальные клетки респираторного тракта коронавируса SARS-CoV-2, вызывающего заболевание, у некоторых пациентов наблюдается тяжелое состояние, связанное с гиперергическим воспалением и обозначаемое как цитокиновый шторм, а также развитие тромботических явлений. Оба состояния связаны с высокой смертностью [15]. Возможно развитие тяжелой лимфопении и, в некоторых случаях, увеличение потребления комплемента и выработка аутоантител. В ситуации, когда инфекция находится под контролем, происходит нормализация лимфоцитов, однако после этого могут развиваться аутоиммунные реакции/состояния [50]. Утрата иммунной толерантности, которая приводит к аутоиммунным реакциям при инфекции SARS-CoV-2, может быть связана с потерей толерантности к определенным аутоантигенам в результате временной иммуносупрессии, происходящей во время болезни, а также с формой восстановления иммунитета в период выздоровления.

После выздоровления уровень лимфоцитов снова повышается, но в это время может иметь место форма восстановления иммунитета с нерегулируемым ответом. Иммуносупрессия, возникающая во время инфекции SARS-CoV-2, а также перераспределение клеток иммунной системы могут быть связаны с временным снижением активности регуляторных Т-лимфоцитов с потерей само-толерантности по отношению к некоторым аутоантигенам. Во избежание аутоиммунной катастрофы и для обеспечения эффективного ответа вторгающемуся патогену В-лимфоциты проходят процесс обучения и созревания. Но этот процесс требует времени, а в условиях тяжелой инфекции иммунная система ускоряет этот процесс, запуская альтернативные пути образования быстродействующих антител, похожих на аутоантитела при аутоиммунных заболеваниях.

Таким образом, предполагают, что SARS-CoV-2 может запускать явления аутоиммунитета, связанные с состоянием временного иммунодефицита компонентов как врожденного, так и приобретенного иммунитета, при котором не удастся должным образом распознавать аутоантигены. Аутоиммунные воспалительные реакции, обнаруженные

при COVID-19, отражают «нормальную» реакцию на вирусную инфекцию, которая вышла из-под контроля [51, 52].

Таким образом, иммунная система организма человека в борьбе с коронавирусом SARS-CoV-2 подвергается выраженным колебаниям и дисфункции в виде иммуносупрессии и активации явления аутоиммунитета [45, 53, 54].

### Перспективы применения препарата Галавит® при пост-COVID-синдроме

Наличие разнообразных иммунных нарушений может служить патогенетическим обоснованием применения иммуномодуляторов с целью коррекции имеющихся индивидуальных нарушений иммунной системы у пациентов в постковидный период.

Лекарственный препарат Галавит® является иммуномодулятором, проявляющим эффекты влияния на иммунную систему в зависимости от ее исходного состояния.

Галавит® может усиливать фагоцитарную активность моноцитов и макрофагов, бактерицидную активность нейтрофилов и цитотоксическую активность НК-клеток при ее исходном дефиците, повышая неспецифическую резистентность организма к инфекционным заболеваниям бактериальной, вирусной и грибковой этиологии. Этот эффект имеет важное значение для предупреждения рецидивов хронических инфекционно-воспалительных заболеваний в постковидный период.

Галавит® способен изменять антителообразование в зависимости от исходной иммунореактивности организма, регулировать образование иммуноглобулинов. Кроме того, Галавит® нормализует антителообразование, повышая аффинность и функциональную активность антител, что может противодействовать аутоагрессии. Так, в исследованиях у пациентов со склеродермией на фоне лечения препаратом Галавит® наблюдалось некоторое снижение пролиферативной активности лимфоцитов, а также тенденция к увеличению показателей аффинности сывороточных антител к общей антигенной детерминанте всех бактерий, при этом аутоантитела к ДНК и ревматоидный фактор не появились у леченых больных, что свидетельствует об отсутствии активации аутоиммунного процесса под влиянием препарата Галавит® [55].

Кроме того, имеется опыт применения препарата Галавит® для профилактики COVID-19 и в комплексной терапии госпитализированных пациентов со средней/тяжелой формой COVID-пневмонии с целью предотвращения прогрессирования легочных осложнений, ускорения регрессии легочных инфильтратов и разрешения COVID-пневмонии [19–22].

Таким образом, применение препарата Галавит® у пациентов, перенесших COVID-19, на реабилитационном этапе имеет патогенетическую основу для регуляции и восстановления нарушений иммунной системы, разрешения стойких симптомов со стороны органов дыхания, поддержания клинико-иммунологической ремиссии хронических инфекционно-воспалительных заболеваний. В соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарат Галавит® может применяться при астенических состояниях, невротических и соматоформных расстройствах, снижении физической работоспособности, что может быть дополнительно востребовано при наличии ряда психических и неврологических симптомов и развитии синдрома хронической усталости в постковидном периоде\*.

В заключение необходимо отметить, что остаются актуальными профилактика и лечение ОРВИ и гриппа в текущем весеннем сезоне 2021 г. Заболеваемость сезонными ОРВИ и гриппом стала повышаться с января 2021 г., хотя ее уровень ниже, чем в предыдущие годы. Профилактика

ОРВИ особенно важна для пациентов, перенесших заболевание новой коронавирусной инфекцией и испытывающих проблемы со здоровьем. В соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарат Галавит® может применяться для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа\*\*.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

### Литература/References

1. Сологуб Т.В., Осиновец О.Ю. Иммуномодуляторы в комплексной терапии ОРВИ: возможности применения препарата Галавит. *Русский медицинский журнал*. Медицинское обозрение. 2013; 3 (21): 144–6. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20196494&>. Ссылка активна на 17.04.2021 [Sologub TV, Osinovets Olu. Immunomodulatory v kompleksnoi terapii ORVI: vozmozhnosti primeneniia preparata Galavit. *Russkii meditsinskii zhurnal*. Meditsinskoe obozrenie. 2013; 3 (21): 144–6. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20196494&>. Accessed: 17.04.2021 (in Russian)].
2. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Особенности клиники и лечения острых респираторных вирусных инфекций в практике врача-терапевта. *Врач*. 2014; 8: 44–7. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21905156>. Ссылка активна на 17.04.2021 [Trukhan DI, Tarasova LV. Osobennosti kliniki i lecheniia ostrokh respiratornykh virusnykh infektsii v praktike vracha-terapevta. *Vrach*. 2014; 8: 44–7. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21905156>. Accessed: 17.04.2021 (in Russian)].
3. Лыткина И.Н., Малышев Н.А. Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций среди эпидемиологически значимых групп населения. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2015; 2 (13): 117–24. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23849863>. Ссылка активна на 17.04.2021 [Lytkina IN, Malyshev NA. Profilaktika i lechenie grippa i ostrokh respiratornykh virusnykh infektsii sredi epidemiologicheskii znachimykh grupp naseleniia. *Klinicheskaia infektologiya i parazitologiya*. 2015; 2 (13): 117–24. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23849863>. Accessed: 17.04.2021 (in Russian)].
4. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н., Мезенцева М.В. Ранние цитокиновые реакции при вирусных инфекциях. *Цитокины и воспаление*. 2004; 1: 1–6. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9124398>. Ссылка активна на 17.04.2021 [Ershov FI, Narovlianski AN, Mezentseva MV. Rannie tsitokinovye reaktcii pri virusnykh infektsiakh. *Tsitokiny i vospalenie*. 2004; 1: 1–6. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9124398>. Accessed: 17.04.2021 (in Russian)].
5. Трухан Д.И. Комплексная терапия воспалительных заболеваний дыхательных путей на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. *Болезни органов дыхания (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2015; 17 (1): 44–50. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24311085>. Ссылка активна на 17.04.2021 [Trukhan DI. Polyoxidoniumin complex therapy of inflammatory airways diseases for stages of primary health care. *Respiratory Organs Diseases (Suppl. Consilium Medicum)*. 2015; 17 (1): 44–50. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24311085>. Accessed: 17.04.2021 (in Russian)].
6. Трухан Д.И., Мазуров А.Л., Речапова Л.А. Острые респираторные вирусные инфекции: актуальные вопросы диагностики, профилактики и лечения в практике терапевта. *Терапевтический архив*. 2016; 88 (11): 76–82 [Trukhan DI, Mazurov AL, Rechapova LA. Acute respiratory viral infections: Topical issues of diagnosis, prevention and treatment in therapeutic practice. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2016; 88 (11): 76–82 (in Russian)]. DOI: 10.17116/terarkh2016881176-82
7. Лусс Л.В. Современные подходы к терапии и профилактике гриппа и ОРВИ. *Поликлиника*. 2011; 4–1: 22–7. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23591987>. Ссылка активна на 17.04.2021 [Luss LV. Sovremennye podkhody k terapii i profilaktike grippa i ORVI. *Poliklinika*. 2011; 4–1: 22–7. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23591987>. Accessed: 17.04.2021 (in Russian)].
8. Сологуб Т.В., Осиновец О.Ю. Применение иммуномодулирующего препарата Галавит в комплексной терапии гриппа. *Клиницист*. 2012; 2: 76–81. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18753050>. Ссылка активна на 17.04.2021 [Sologub TV, Osinovets Olu. Primenenie immunomoduliruiushchego preparata Galavit v kompleksnoi terapii grippa. *Klinitsist*. 2012; 2: 76–81. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18753050>. Accessed: 17.04.2021 (in Russian)].
9. Железнякова Н.М. Использование иммуномодулятора Галавит в комплексной терапии больных с сочетанным течением ХОЗЛ и хронического панкреатита. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2012; 22-2 (141): 164–8. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20789589>. Ссылка активна на 17.04.2021 [Zhelezniakova NM. Ispol'zovanie immunomoduliruiushchego preparata Galavit v kompleksnoi terapii bol'nykh s sochetannym techeniem KhOZL i khronicheskogo pankreatita. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2012; 22-2 (141): 164–8. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20789589>. Accessed: 17.04.2021 (in Russian)].

\*Галавит® (Galavit). Энциклопедия лекарств РЛС (rlsnet.ru). Режим доступа: [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_734.htm#pokazaniya-preparata-galavit](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_734.htm#pokazaniya-preparata-galavit)

\*\*Там же.

- gosudarstvennoy universiteta. Seriya: Meditsina. *Farmatsiia*. 2012; 22-2 (141): 164–8. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20789589>. Accessed: 17.04.2021 (in Russian)].
- Покровский А.В., Мхитарова Л.А., Царев В.Н. Прогностическое значение провоспалительных цитокинов при ингаляционном применении Галавита в комплексном лечении ХОБЛ. *Вестник Дагестанской государственной медицинской академии*. 2014; 1 (10): 19–23. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22578440>. Ссылка активна на 17.04.2021 [Pokrovskii AV, Mkhitarova LA, Tsarev VN. Prognosticheskoe znachenie provospalitel'nykh tsitokinov pri ingalyatsionnom primeneni galavita v kompleksnom lechenii KhOBL. *Vestnik Dagestanskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. 2014; 1 (10): 19–23. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22578440>. Accessed: 17.04.2021 (in Russian)].
  - Суханов Д.С., Иванов А.К., Романцов М.Г., и др. Возможности коррекции нарушений иммунитета при туберкулезной инфекции. *Клиническая медицина*. 2010; 6: 14–9. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15521727>. Ссылка активна на 17.04.2021 [Sukhanov DS, Ivanov AK, Romantsov MG, et al. Vozmozhnosti korrektsii narushenii immuniteta pri tuberkuleznoi infektsii. *Klinicheskaya meditsina*. 2010; 6: 14–9. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15521727>. Accessed: 17.04.2021 (in Russian)].
  - Суханов Д.С. Иммунотропная терапия туберкулезной инфекции. *Терапевтический архив*. 2013; 85 (3): 110–7. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18967571>. Ссылка активна на 17.04.2021 [Sukhanov DS. Immunotropnaia terapiia tuberkuleznoi infektsii. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2013; 85 (3): 110–7. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18967571>. Accessed: 17.04.2021 (in Russian)].
  - Романцева Н.Э., Шовкун Л.А. Галавит в комплексной терапии туберкулеза легких, сочетанного с ВИЧ-инфекцией. *International Journal on Immunorehabilitation*. 2010; 2 (10): 125b. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13862239>. Ссылка активна на 17.04.2021 [Romantseva NE, Shovkun LA. Galavit v kompleksnoi terapii tuberkuleza legkikh, sochetannogo s VICH-infektsiei. *International Journal on Immunorehabilitation*. 2010; 2 (10): 125b. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13862239>. Accessed: 17.04.2021 (in Russian)].
  - Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошчичин В.Л., и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный консенсус 2020. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020; 19 (4): 2630 [Grinevich VB, Gubonina IV, Doshchitsin VL, et al. Osobennosti vedeniia komorbidnykh patsientov v period pandemii novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Natsional'nyi konsensus 2020. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2020; 19 (4): 2630 (in Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630
  - Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 10 (08.02.2021) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Режим доступа: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/662/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5\\_%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_%28v.10%29.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/662/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29.pdf). Ссылка активна на 17.04.2021 [Vremennye metodicheskie rekomendatsii "Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19)", versia 10 (08.02.2021) Ministerstva zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii. Available at: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/662/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5\\_%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_%28v.10%29.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/662/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29.pdf). Accessed: 17.04.2021 (in Russian)].
  - Tay MZ, Poh CM, Renia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20 (6): 363–74. DOI: 10.1038/s41577-020-0311-8
  - Чамсутдинов Н.У., Абдулманова Д.Н. Диагностика и лечение COVID-19 и атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. *Вестник Дагестанской государственной медицинской академии*. 2020; (35): 40–61. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43893535>. Ссылка активна на 17.04.2021 [Chamsutdinov NU, Abdulmanova DN. Diagnostika i lechenie COVID-19 i atipichnoi pnevmonii, vyzvannoi SARS-CoV-2. *Vestnik Dagestanskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. 2020; (35): 40–61. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43893535>. Accessed: 17.04.2021 (in Russian)].
  - Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell*. 2020; 181 (5): 1036–45.e9. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.026
  - Свистунов А.А., Махнач Г.К., Бунина Д.В., и др. Применение иммуномодулирующего препарата аминодигидрофталазинидона натрия для предотвращения прогрессирования пневмонии при COVID-19. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (11): 65–70 [Svistunov AA, Makhnach GK, Bunina DV, et al. Administration of the immunomodulatory drug aminodihydrophthalazinedione sodium for prevention of progression pneumonia induced COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020; 92 (11): 65–70 (in Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000820
  - Попова И.А. Галавит®: современный взгляд на терапию инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей. *Фармакология и Фармакотерапия*. 2020; 1: 26–33 [Popova IA. Galavit®: sovremenniy vzgliad na terapiiu infektsionno-vospalitel'nykh zabolevaniy dykhatel'nykh putei. *Farmakologiya i Farmakoterapiia*. 2020; 1: 26–33 (in Russian)]. DOI: 10.46393/2713-2129\_2020\_1\_26
  - Колесов С.В., Горбатов Д.С., Пантелеев А.А., и др. Профилактика средних и тяжелых форм COVID-19 аминодигидрофталазинидоном натрия (Галавит®) у медицинского персонала «красной зоны». *Иммунология*. 2020; 6 (41): 527–39 [Kolesov SV, Gorbatiy DS, Pantelev AA, et al. Profilaktika srednikh i tiazhelykh form COVID-19 aminodigidroftalazindionom natriia (Galavit®) u meditsinskogo personala "krasnoy zony". *Immunologiya*. 2020; 6 (41): 527–39 (in Russian)]. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-6-527-539
  - Свистунов А.А., Хоробрых Т.В., Махнач Г.К., и др. Опыт применения иммуномодуляторов для профилактики коронавирусной инфекции (COVID-19) у медицинского персонала и осложненной пневмонии у больных COVID-19. *Терапия*. 2020; 7: 156–64 [Svistunov AA, Khorobrykh TV, Makhnach GK, et al. Opyt primeneniia immunomodulirovuyemykh dlya profilaktiki koronavirusnoi infektsii (COVID-19) u meditsinskogo personala i oslozhnenii pnevmonii u bo'lnykh COVID-19. *Terapiia*. 2020; 7: 156–64 (in Russian)]. DOI: 10.18565/therapy.2020.7.156-164
  - Drug treatments for Covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2021; 373: n967. DOI: 10.1136/bmj.n967
  - Цветов В.М., Киселев Ю.Ю., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А. Возможность применения препарата, содержащего аминодигидрофталазинидон натрия, у пациентов с COVID-19, в том числе для терапии «цитокинового шторма». *Качественная клиническая практика*. 2020; 54: 4–7 [Tsvetov VM, Kiselev YU, Mirzaev KB, Sychev DA. Vozmozhnost' primeneniia preparata, soderzhashchego aminodigidroftalazindion natriia, u patsientov s COVID-19, v tom chisle dlia terapii "tsitokinovogo shtorma". *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2020; 54: 4–7 (in Russian)]. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-54-4-7
  - Maxwell E. Living with Covid19. A dynamic review of the evidence around ongoing Covid19 symptoms (often called Long Covid). NIHR CED 30 September 2020. NIHR Evidence – Living with Covid19 – Informative and accessible health and care research. Available at: <https://evidence.nihr.ac.uk/theme-dreview/living-with-covid19/>
  - Callard F, Perego E. How and why patients made Long Covid. *Soc Sci Med*. 2021; 268: 113426. DOI: 10.1016/j.socscimed.2020.113426
  - Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir Med*. 2021; 9 (2): 129. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00031-X
  - Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, et al. Autonomic dysfunction in "long COVID": rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)*. 2021; 21 (1): e63–7. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0896
  - Oronsky B, Larson C, Hammond TC, et al. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021; 1–9. DOI: 10.1007/s12016-021-08848-3
  - Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, et al. Post-COVID syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ*. 2021; 372: n693. DOI: 10.1136/bmj.n693
  - Carfi A, Bernabei R, Landi F. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020; 324 (6): 603–5. DOI: 10.1001/jama.2020.12603
  - Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021; 397: 220–32. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
  - Townsend L, Dowds J, O'Brien K, et al. Persistent poor health post-COVID-19 is not associated with respiratory complications or initial disease severity. *Ann Am Thorac Soc*. 2021. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202009-11750C
  - Зайцев А.А., Савушкина О.И., Черняк А.В., и др. Клинико-функциональная характеристика пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. *Практическая пульмонология*. 2020; 1: 78–81. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43863892>. Ссылка активна на 17.04.2021 [Zaitsev AA, Savushkina OI, Cherniak AV, et al. Kliniko-funktsional'naya kharakteristika patsientov, perenesших novuiu koronavirusnuiu infektsiiu COVID-19. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2020; 1: 78–81. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43863892>. Accessed: 17.04.2021 (in Russian)].
  - Türktaş H, Oğuzülgen İK. Post-COVID-19 pulmonary sequela: longterm follow up and management. *Tuber Toraks*. 2020; 68 (4): 419–29. DOI: 10.5578/tt.70353
  - Koul PA, Richeldi L. Post-COVID lung fibrosis: The tsunami that will follow the earthquake. *Lung India*. 2021; 38 (Suppl.): S41–7. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia\_818\_20
  - Tsutsui M, Gerayeli F, Sin DD. Pulmonary Rehabilitation in a Post-COVID-19 World: Telerehabilitation as a New Standard in Patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021; 16: 379–91. DOI: 10.2147/COPD.S263031
  - Белькинд М.Б., Гаман С.А., Стукалова О.В., Терновой С.К. Динамика изменений в остром периоде и отдаленные результаты КТ легких у пациентов, перенесших COVID-19 пневмонию. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2020; 10 (4): 47–59 [Bel'kind MB, Gaman SA, Stukalova OV, Ternovoi SK. Dinamika izmenenii v ostrom periode i otdalennye rezul'taty KT legkikh u patsientov, perenesших COVID-19 pnevmonii. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2020; 10 (4): 47–59 (in Russian)]. DOI: 10.21569/2222-74152020-10-4-47-59
  - Zhuang Y, Lin L, Xu X, et al. Dynamic changes on chest CT of COVID-19 patients with solitary pulmonary lesion in initial CT. *Jpn J Radiol*. 2021; 39 (1): 32–9. DOI: 10.1007/s11604-020-01037-w
  - Barisone E, Grillo F, Ball L, et al. Fibrotic progression and radiologic correlation in matched lung samples from COVID-19 post-mortems. *Virchows Arch*. 2021; 478 (3): 471–85. DOI: 10.1007/s00428-020-02934-1
  - Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В., и др. Функциональные нарушения системы дыхания в период раннего выздоровления после COVID-19. *Медицинский алфавит*. 2020; 25: 7–12 [Savushkina OI, Cherniak AV, Kriukov EV, et al. Funktsional'nye narusheniia sistemy dykhanii v period rannego vyzdorovleniia posle COVID-19. *Meditsinskii alfavit*. 2020; 25: 7–12 (In Russian)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-25-7-12
  - Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology*. 2020; S2531-0437(20)30245-2. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.10.013

43. Barisione G, Brusasco V. Lung diffusing capacity for nitric oxide and carbon monoxide following mild-to-severe COVID-19. *Physiol Rep*. 2021; 9 (4): e14748. DOI: 10.14814/phy2.14748
44. Vishnupriya M, Naveenkumar M, Manjima K, et al. Post-COVID pulmonary fibrosis: therapeutic efficacy using with mesenchymal stem cells – How the lung heals. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021; 25 (6): 2748–51. DOI: 10.26355/eurrev\_202103\_25438
45. Shi Y, Zhou G, Li Q. Asynchronous actions of immune responses in COVID-19 patients. *Signal Transduct Target Ther*. 2020; 5 (1): 284–5. DOI: 10.1038/s41392-020-00424-z
46. Sanchez-Cerrillo I, Landete P, Aldave B, et al. Differential redistribution of activated monocyte and dendritic cell subsets to the lung associates with severity of COVID-19. *MedRxiv*. 2020; 2020.05.13.20100925. DOI: 10.1101/2020.05.13.20100925
47. Sánchez-Cerrillo I, Landete P, Aldave B, et al. REINMUN-COVID and EDEPIMIC groups. COVID-19 severity associates with pulmonary redistribution of CD1c+ DCs and inflammatory transitional and nonclassical monocytes. *J Clin Invest*. 2020; 130 (12): 6290–300. DOI: 10.1172/JCI140335
48. Saad MA, Alfshawy M, Nassar M, et al. Covid-19 and autoimmune diseases: a systematic review of reported cases. *Curr Rheumatol Rev*. 2020; 17 (2). DOI: 10.2174/1573397116666201029155856
49. Liu Y, Sawalha AH, Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2021; 33 (2): 155–62. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000776
50. Cañas CA. The triggering of post-COVID-19 autoimmunity phenomena could be associated with both transient immunosuppression and an inappropriate form of immune reconstitution in susceptible individuals. *Med Hypotheses*. 2020; 145: 110345. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110345
51. Novelli L, Motta F, De Santis M, et al. The JANUS of chronic inflammatory and autoimmune diseases onset during COVID-19 – a systematic review of the literature. *J Autoimmun*. 2021; 117: 102592. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102592
52. Dotan A, Muller S, Kanduc D, et al. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2021; 20 (4): 102792. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102792
53. Tang KT, Hsu BC, Chen DY. Autoimmune and rheumatic manifestations associated with COVID-19 in adults: an updated systematic review. *Front Immunol*. 2021; 12: 645013. DOI: 10.3389/fimmu.2021.645013
54. Li J, Liu HH, Yin XD, et al. COVID-19 illness and autoimmune diseases: recent insights. *Inflamm Res*. 2021; 70 (4): 407–28. DOI: 10.1007/s00011-021-01446-1
55. Пинегин Б.В., Тельнюк Я.И., Ильинская А.Н., и др. Комплексное лечение ограниченной склеродермии. *Физиология и патология иммунной системы*. 2004; 11: 19–24. Режим доступа: <https://medi.ru/info/1137/> Ссылка активна на 17.04.2021 [Pinegin BV, Tel'niuk Ial, Il'inskaia AN, et al. Kompleksnoe lechenie ogranichennoi skleroderмии. *Fiziologija i patologija immunnnoi sistemy*. 2004; 11: 19–24. Available at: <https://medi.ru/info/1137/> Accessed: 17.04.2021 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2021



OMNIDOCTOR.RU