

Патогенетические основы применения антифибротической терапии бовгиалуронидазы азоксимером у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19

О.А. Чернявская, ORCID: 0000-0001-7614-4463, chernyavolga@yandex.ru

А.В. Осипов, ORCID: 0000-0003-1042-3747, doctorvolg@yandex.ru

Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1

Резюме

Одним из наиболее вероятных и серьезных осложнений новой коронавирусной инфекции COVID-19 является пневмофиброз, который может негативно повлиять на продолжительность и качество жизни пациентов, перенесших это заболевание. Возникновение фибротических изменений при COVID-19 обусловлено рядом патологических процессов, возникающих в легких после попадания туда возбудителя – вируса SARS-CoV-2. Прежде всего запускается воспалительный ответ, опосредованный макрофагами и гранулоцитами, благодаря которым повышается синтез провоспалительных цитокинов, в т. ч. IL-1, TNF, являющихся мощными индукторами синтеза гиалуроновой кислоты. Происходит снижение содержания активаторов фибринолиза в легочном эндотелии, что способствует накоплению фибрина в сосудах легких. Фибрин может выходить в интерстициальное пространство и вызывать формирование склерозирующего альвеолита. Нарастающее поражение пневмоцитов благоприятствует выходу фибрина в просвет альвеол, что вызывает образование гиалиновых мембран. В регуляции фибротического процесса участвуют иммунокомпетентные клетки, прежде всего CD4+ Т-лимфоциты, которые способны продуцировать цитокины, хемокины и факторы роста, а те в свою очередь стимулировать пролиферацию и дифференцировку фибробластов, а также выработку ими коллагена. Чем тяжелее протекает инфекционный процесс, тем больше риск развития фибротических изменений. Факторы риска – это большая площадь поражения легких, применение искусственной вентиляции легких, острый респираторный дистресс-синдром, фиброз в анамнезе. В патоморфогенезе пневмофиброза дополнительную роль играют факторы риска: курение, внешнесредовые ингаляционные воздействия (вдыхание органической и неорганической пыли), гастроэзофагеальный рефлюкс, сахарный диабет 2-го типа, генетические факторы (семейный фиброз), проводимые терапевтические мероприятия, приводящие к повреждению ткани легких. Патогенетические особенности COVID-19 обуславливают необходимость проведения противофиброзного лечения. В качестве антифибротического средства возможно применение бовгиалуронидазы азоксимера – конъюгата протеолитического фермента гиалуронидазы, хорошо зарекомендовавшего себя в лечении заболеваний, сопровождающихся развитием фиброза. В статье приводятся схемы лечения этим препаратом, рекомендуемые в период реконвалесценции пациентам, перенесшим COVID-19.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, пневмофиброз, патоморфогенез, антифибротическая терапия, бовгиалуронидаза азоксимер

Для цитирования: Чернявская О.А., Осипов А.В. Патогенетические основы применения антифибротической терапии бовгиалуронидазы азоксимером у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Медицинский совет*. 2021;(12):154–160. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-154-160>.

Конфликт интересов: Чернявская О.А. участвует в наблюдательной программе согласно протоколу неинтервенционного исследования № DISSOLVE «Открытое сравнительное многоцентровое исследование оценки эффективности включения препарата Лонгидаза®, лиофилизат, в профилактике и лечении поствоспалительного пневмофиброза и интерстициальных заболеваний легких, развившихся после осложненного легочными проявлениями COVID-19», проводимой ООО «НПО Петровакс Фарм». Исследование и публикация статьи профинансировано ООО «НПО Петровакс Фарм».

Pathogenetic bases of the use of antifibrotic therapy with Bovhyaluronidazum azoximerum in patients with new coronavirus infection COVID-19

Olga A. Chernyavskaya, ORCID: 0000-0001-7614-4463, chernyavolga@yandex.ru

Alexander V. Osipov, ORCID: 0000-0003-1042-3747, doctorvolg@yandex.ru

Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia

Abstract

One of the most likely and serious complications of the novel coronavirus infection (COVID-19) is pneumofibrosis, which can negatively affect the duration and quality of life of patients who have suffered from this disease. The appearance of fibrotic

changes in COVID-19 is due to a number of pathological processes that occur in the lungs after the pathogen, the SARS-CoV-2 virus, enters there. First of all, an inflammatory response is triggered, which is mediated by macrophages and granulocytes, due to which the synthesis of pro-inflammatory cytokines, incl. IL-1, TNF, which are potent inducers of hyaluronic acid synthetase. There is a decrease in the content of fibrinolysis activators in the pulmonary endothelium, which contributes to the accumulation of fibrin in the vessels of the lungs. Fibrin can escape into the interstitial space and cause the formation of sclerosing alveolitis. The increasing defeat of pneumocytes favors the release of fibrin into the lumen of the alveoli, which causes the formation of hyaline membranes. The regulation of the fibrotic process involves immunocompetent cells, primarily CD4 + T-lymphocytes, which are capable of producing cytokines, chemokines and growth factors, and these, in turn, stimulate the proliferation and differentiation of fibroblasts, as well as their production of collagen. The more severe forms of infectious process can lead to the greater risk of developing fibrotic changes. Risk factors are a large area of lung damage, the use of artificial pulmonary ventilation, ARDS, fibrosis in anamnesis. An additional role in the pathomorphogenesis of pneumofibrosis is played by smoking, external inhalation effects (inhalation of organic and inorganic dust), gastroesophageal reflux, type II diabetes mellitus, genetic factors (familial idiopathic pulmonary fibrosis). The pathogenetic features of COVID-19 require administration of anti-fibrotic treatment. Bovhyaluronidazum azoximerum, a drug that is a conjugate of the proteolytic enzyme hyaluronidase, is considered as an antifibrotic agent. The treatment regimens with this drug recommended in the period of convalescence for patients who have undergone COVID-19 are given.

Key words: novel coronavirus infection, COVID-19, pulmonary fibrosis, pathomorphogenesis, antifibrotic therapy, Bovhyaluronidazum azoximerum

For citation: Chernyavskaya O.A., Osipov A.V. Pathogenetic bases of the use of antifibrotic therapy with Bovhyaluronidazum azoximerum in patients with new coronavirus infection COVID-19. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):154–160. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-154-160>.

Conflict of interest: Olga A. Chernyavskaya participates in the observational program according to the protocol of non-interventional study No. DISSOLVE "An open comparative multicenter study to evaluate the effectiveness of the inclusion of Longidaza®, a lyophilisate, in the prevention and treatment of post-inflammatory pulmonary fibrosis and interstitial lung diseases that developed after complicated pulmonary manifestations of COVID-19", conducted by NPO Petrovax Pharm LLC. Research and publication of the article was funded by NPO Petrovax Pharm LLC.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекция, вызванная ранее неизвестным коронавирусом, получившим наименование SARS-CoV-2, впервые зарегистрированная в Китайской Народной Республике, а затем приведшая к развитию пандемии заболевания, названного COVID-19, поставила перед специалистами множество новых задач, одна из которых – предотвращение или минимизация неблагоприятных последствий перенесенного инфекционного процесса, одним из возможных последствий которого является пневмофиброз [1–4].

Фиброз – патологическое состояние, характеризующееся аномальной пролиферацией фибробластов и чрезмерным отложением компонентов внеклеточного матрикса [5]. Соответственно пневмофиброз – поражение фибротическим процессом легочной ткани, которая является одной из мишеней при новой коронавирусной инфекции [6]. Именно поражение легких при COVID-19 чаще всего определяет тяжесть течения заболевания и становится причиной гибели больных [7]. Это обусловлено рядом причин: аэрогенный механизм передачи коронавирусной инфекции, при котором верхние дыхательные пути являются основными входными воротами и местом размножения вируса, быстрая репликация возбудителя, которая вызывает повреждение и гибель огромного количества эпителиальных и эндотелиальных клеток, приводят к повышению проницаемости сосудов, выбросу большого количества провоспалительных хемокинов и цитокинов [8]. В остром периоде заболевания в легких после попадания туда вирусов SARS-CoV-2 заче-

стую развивается интерстициальная пневмония, в тяжелых случаях осложняющаяся возникновением острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), системного воспалительного ответа, цитокинового шторма, которые могут в дальнейшем иметь неблагоприятные исходы и осложнения [6, 9].

ПАТОГЕНЕЗ ПНЕВМОФИБРОЗА ПРИ COVID-19

Воспалительный ответ, который возникает в легких после попадания туда возбудителя, в значительной степени опосредован макрофагами и гранулоцитами. Повышается синтез провоспалительных цитокинов, в т. ч. IL-1, TNF, являющихся мощными индукторами синтетазы гиалуроновой кислоты-2 в CD31+ эндотелия, молекул адгезии в альвеолах. При этом активно рекрутируются и делятся фибробласты [10, 11]. Снижение содержания активаторов фибринолиза в легочном эндотелии способствует накоплению фибрина в сосудах легких. Фибрин может выходить в интерстициальное пространство и вызывать формирование склерозирующего альвеолита. Нарастающее поражение пневмоцитов благоприятствует выходу фибрина в просвет альвеол, что вызывает образование гиалиновых мембран [12].

В регуляции фибротического процесса участвуют иммунокомпетентные клетки, прежде всего CD4+ Т-лимфоциты. Они способны образовывать хемокины, цитокины, факторы роста, которые в свою очередь могут стимулировать пролиферацию и дифференцировку фибробластов, а также продуцирование ими коллагена. В настоя-

щее время в качестве регуляторов фиброобразования рассматривают определенные субпопуляции CD4+ Т-лимфоцитов, в частности Th1, Th2, Th17 и Th22. Ключевая роль, пожалуй, принадлежит Th1- и Th2-клеткам. Th1-клетки и связанные с ними цитокины (ИФН γ) способствуют формированию хронического воспалительного процесса и пролиферации фибробластов. Th2 также играют важную роль в процессе формирования фиброзной ткани. Цитокины, которые они продуцируют, а именно IL-4, IL-13 и IL-5, участвуют в регуляции тканевого ремоделирования (в частности, рецепторы для IL-4 и IL-13 обнаружены на субпопуляциях тканевых фибробластов). Стимуляция IL-4 или IL-13 запускает синтез белков внеклеточного матрикса и дифференцировку миофибробластов. Подавление провоспалительной активности макрофагов этими интерлейкинами может противодействовать воспалению, возникающему при COVID-19, в зависимости от фазы инфекции. И хотя IL-4 и IL-13 напрямую в процессе воспаления в легких у больных COVID-19 не участвуют, опосредованно они могут влиять на развитие цитокинового шторма и последующего фиброобразования в качестве медиаторов, регулирующих Th1 и Th17 иммунные ответы [13, 14]. В сыворотке тяжелых пациентов с COVID-19 отмечают значительное повышение уровня цитокинов Th1 и Th2. Цитокины Th2 типа (IL-4, IL-6 и IL-13) стимулируют синтез иммуноглобулинов В-лимфоцитами, а также продуцирование коллагена фибробластами. В связи с этим повышается риск развития легочного фиброза у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [14, 15].

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЛЕГКИХ

Патоморфологические особенности воспалительного процесса при COVID-19 включают: приоритет эндотелиального повреждения с микро- и макротромбообразованием, относительно позднее развитие экссудативной фазы воспаления, склонность к развитию пневмофиброза [16]. Изменения в сосудистом русле легких (микроангиопатия, тромбозы, иногда деструктивно-продуктивный васкулит) происходят стадийно. Сначала развивается экссудативная фаза диффузного альвеолярного повреждения, т. е. появляется альвеолярно-геморрагический синдром (вирусная интерстициальная пневмония с сосудистым и геморрагическим компонентами). Затем она переходит в раннюю стадию пролиферативной фазы диффузного альвеолярного повреждения, которая развивается обычно после 7–8 суток и более от начала болезни (при COVID-19 нередко значительно отсрочена). Для нее характерно накопление фибрина в просветах альвеол с полиповидными разрастаниями соединительной ткани. Типичны сливные поля облитерирующего бронхиолита и организуемой пневмонии или участки рыхлого фиброза с щелевидными структурами, выстланными метаплазированным плоским эпителием. Далее пролиферативная фаза диффузного альвеолярного повреждения переходит в позднюю стадию, характери-

зующуюся развитием организуемой пневмонии, в основном в нижних долях легких, и изменениями, характерными для фиброзирующего альвеолита (макроскопически – с формированием «сотового легкого»). Затем следует фибротическая стадия. Поздние изменения в виде патологической регенерации с метаплазией эпителия, коллапса и склероза ткани легких, стенок сосудов, их реканализацией после тромбозов, неоангиогенезом и персистирующим васкулитом можно назвать циррозом легких [17].

Кроме процессов, спровоцированных возбудителем, триггерами отдаленных осложнений могут быть проводимые терапевтические мероприятия, приводящие к повреждению ткани легких: длительное применение механической респираторной поддержки с использованием кислорода или кислородно-воздушной смеси может вызывать негативные эффекты и провоцировать развитие фиброза легких [18].

ПРОГНОЗ

Что касается частоты развития фиброза при коронавирусной инфекции, можно провести аналогии с предыдущими вспышками, вызванными другими вариантами коронавирусов: в отдаленном периоде SARS-CoV у 27–45% пациентов, перенесших инфекцию, развивались явления фиброза со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем [19]. После инфекции, вызванной MERS-CoV, фибротические изменения обнаруживались примерно у трети пациентов [20].

После перенесенной инфекции SARS-CoV-2 почти у половины выживших после 3 мес. наблюдения имелись остаточные явления в легких [21]. По данным исследования в Китае, где был проведен метаанализ сведений о 50 466 пациентах, госпитализированных по поводу COVID-19, у 14,8% пациентов развился ОРДС, у перенесших его 20% развивался легочный фиброз, причем через 3 и 6 мес. после инфицирования он обнаруживался у 36 и 30% больных соответственно [22].

Мы не знаем, каков будет прогноз при пневмофиброзе, вызванном новой коронавирусной инфекцией, и не можем проводить аналогии с фибротическим процессом в легких, вызванным другими причинами, но все же следует иметь в виду, что при других интерстициальных заболеваниях легких он очень серьезный. В частности, при идиопатическом легочном фиброзе, например, средняя выживаемость больных составляет около 3 лет [23]. При интерстициальной неспецифической пневмонии она колеблется от 2 до 5 лет [24].

Эпидемический процесс, связанный с COVID-19, носящий характер пандемии, неуклонно увеличивает число людей, переболевших этой инфекцией. Имеющиеся данные о патогенезе, клиническом течении, осложнениях и исходах заболевания дают основание ожидать рост количества пациентов с отсроченными поражениями различных органов и систем и прежде всего дыхательной, что требует разработки эффективных схем терапии и профилактики фибротических изменений [9, 25, 26].

ФАКТОРЫ РИСКА

Особенно актуально проведение профилактических мероприятий, предотвращающих развитие и прогрессирование пневмофиброза после перенесенной COVID-инфекции пациентам со сниженной толерантностью к физической нагрузке независимо от результатов КТ, пациентам с факторами риска по развитию пневмофиброза [10, 27].

К факторам риска развития обширного пневмофиброза после COVID-19 относятся: большая площадь поражения легких, применение искусственной вентиляции легких, ОРДС, фиброз в анамнезе [1, 28]. Дополнительными факторами риска можно считать воздействия, вызывающие аномальные реакции альвеолярного эпителия и развитие избыточного легочного фиброза, которые известны с доковидных времен: курение, внешнесредовые ингаляционные воздействия (вдыхание органической и неорганической пыли), гастроэзофагеальный рефлюкс, сахарный диабет 2-го типа, генетические факторы (семейный фиброз) [1, 29].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПНЕВМОФИБРОЗА ПРИ COVID-19

Учитывая все вышесказанное, целесообразно проведение лечения, направленного на предотвращение развития фиброзных изменений в легких у больных COVID-19 [9, 25, 26]. В целом стратегия противодействия фибротическому процессу включает три направления: активное и продолжительное подавление вирусной репликации, подавление воспалительного ответа и назначение антифибротических средств [30]. Одним из препаратов, который может быть использован в патогенетическом лечении фиброза, является бовгиалуронидаза азоксимер (Лонгидаза®), обладающий противофиброзной активностью (относится к фармакотерапевтической группе «ферментные средства»), зарегистрированный на российском рынке. Он на протяжении достаточно длительного времени широко используется в гинекологии, урологии, хирургии, дерматологии, лор-практике, зарекомендовал себя как эффективное и безопасное антифибротическое средство [31–38].

Препарат представляет собой конъюгат протеолитического фермента гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем из группы N-оксида поли-1,4-этиленпиперазина. Бовгиалуронидаза азоксимер обладает гиалуронидазной активностью. Субстратом являются мукополисахариды – гликозаминогликаны, составляющие основу межклеточного матрикса соединительной ткани. За счет ферментативной активности гиалуронидазы происходит расщепление гликозаминогликанов, к которым относятся: гиалуроновая кислота, хондроитин, хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат. Все они – цементирующие вещества соединительной ткани. Под действием гиалуронидазы в результате деполимеризации (гидролиза) происходит потеря гликозаминоглика-

нами вязкости, способности связывать воду, ионы металлов. В итоге уменьшаются отеки, улучшается трофика тканей, рубцовая ткань уменьшается в объеме, становится более эластичной, затрудняется формирование новых коллагеновых волокон в очаге хронического воспаления. Эффективность бовгиалуронидазы азоксимера гораздо выше эффекта нативной гиалуронидазы, так как конъюгация повышает устойчивость фермента к температуре и ингибиторам, увеличивает активность и пролонгирует действие¹.

Как показали ранее проведенные исследования, введение бовгиалуронидазы азоксимера приводило к разрушению гиалуроновой кислоты. Это объясняет противофиброзное свойство, которое проявляется не только в ослаблении прогрессирования фиброза при раннем начале лечения, но и в регрессии сформировавшихся грануломатозных узелков. Бовгиалуронидаза азоксимер эффективен на этапе как профилактики и лечения раннего развития пневмофибротического процесса, так и сформированного фиброза в ткани легкого. Клинические данные подтвердили экспериментальные исследования, позволившие выявить снижение клинических и инструментальных маркеров пневмофиброза, что позволило улучшить качество жизни больных [39].

Этот препарат выпускается под торговым наименованием Лонгидаза® и производится в двух формах: лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и суппозитории (вагинальные и ректальные). Показания для его применения в пульмонологии согласно инструкции: лечение пневмосклероза, фиброзирующего альвеолита, туберкулеза (кавернозно-фиброзного, инфильтративного, туберкулом). Для достижения эффекта прием бовгиалуронидазы азоксимера должен проводиться длительным курсом: 1 инъекция в 3–5 дней 2–3 мес.² Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций по 3 000 МЕ применяется по схеме: внутримышечно однократно 1 раз в 5 дней курсом 15 инъекций 2,5 мес. [40].

Начинать антифибротическую терапию бовгиалуронидазы азоксимером следует с 21-го дня после постановки диагноза COVID-19, подтвержденного данными исследования мазков из носа и ротоглотки методом ПЦР, желательно не позже чем через 2 мес. от начала заболевания [40]. Назначение терапии в эти сроки обусловлено тем, что, согласно современным представлениям о патоморфогенезе этого заболевания, именно к концу третьей недели заканчивается пролиферативная и начинается фибротическая стадия интерстициальной пневмонии COVID-19 [17].

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Бовгиалуронидаза азоксимер (лиофилизат для приготовления раствора для инъекций). Номер регистрации ЛС-000764 от 07.05.2010. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=879e6779-e895-41e2-9d64-3a53d58840a1&t; Государственный реестр лекарственных средств. Бовгиалуронидаза азоксимер (суппозитории вагинальные и ректальные). Номер регистрации ЛСР-002940/07 от 01.10.2007. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=879e6779-e895-41e2-9d64-3a53d58840a1&t;

² Государственный реестр лекарственных средств. Бовгиалуронидаза азоксимер (лиофилизат для приготовления раствора для инъекций). Номер регистрации ЛС-000764 от 07.05.2010. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=879e6779-e895-41e2-9d64-3a53d58840a1&t;

Суппозитории ректальные Лонгидаз® по 3 000 МЕ применяются по схеме: по 1 суппозиторию через 2–4 дня 10–20 введений курсом от 20 дней до 2 мес. При фибротическом процессе в легких у пациентов с COVID-19 возможно применение СТЕP-терапии. Сначала проводится курс парентерального введения бовгиалурионидазы азоксимера: лиофилизат для приготовления раствора для инъекций Лонгидаз® по 3 000 МЕ вводится внутримышечно однократно 1 раз в 5 дней курсом 15 инъекций, затем проводится длительная поддерживающая терапия с ректальным введением препарата по 1 суппозиторию 1 раз в 5–7 дней в течение 3–4 мес. [40].

ВЫВОДЫ

Таким образом, фибротический процесс, возникающий в легких у больных COVID-19, является основанием для включения в комплекс реабилитационных мероприятий реконвалесцентом этого заболевания препаратов, обладающих противифиброзной активностью. В качестве антифибротического средства патогенетически оправданным и целесообразным является препарат бовгиалурионидазы азоксимер.



Поступила / Received 09.06.2021

Поступила после рецензирования / Revised 26.06.2021

Принята в печать / Accepted 27.06.2021

Список литературы

- Ojo A.S., Balogun S.A., Williams O.T., Ojo O.S. Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors: Predictive Factors and Risk Reduction Strategies. *Pulm Med.* 2020;2020:6175964. <https://doi.org/10.1155/2020/6175964>.
- Schwensen H.F., Borreschmidt L.K., Storgaard M., Redsted S., Christensen S., Madsen L.B. Fatal Pulmonary Fibrosis: A Post-COVID-19 Autopsy Case. *J Clin Pathol.* 2020;jclinpath-2020-206879. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206879>.
- Fang Y., Zhou J., Ding X., Ling G., Yu S. Pulmonary Fibrosis in Critical Ill Patients Recovered from COVID-19 Pneumonia: Preliminary Experience. *Am J Emerg Med.* 2020;38(10):2134–2138. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.120>.
- Faverio P., De Giacomo F., Bonaiti G., Stainer A., Sardella L., Pellegrino G. et al. Management of Chronic Respiratory Failure in Interstitial Lung Diseases: Overview and Clinical Insights. *Int J Med Sci.* 2019;16(7):967–980. <https://doi.org/10.7150/ijms.32752>.
- George P.M., Wells A.U., Jenkins R.G. Pulmonary Fibrosis and COVID-19: the Potential Role for Antifibrotic Therapy. *Lancet Respir Med.* 2020;8(8):807–815. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30225-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30225-3).
- McDonald L.T. Healing after COVID-19: Are Survivors at Risk for Pulmonary Fibrosis? *J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2021;320(2):L257–L265. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00238.2020>.
- Lu Z.H., Yang C.L., Yang G.G., Pan W.X., Tian L.G., Zheng J.X. et al. Efficacy of the Combination of Modern Medicine and Traditional Chinese Medicine in Pulmonary Fibrosis Arising as a Sequelae in Convalescent COVID-19 Patients: A Randomized Multicenter Trial. *Infect Dis Poverty.* 2021;10(1):31. <https://doi.org/10.1186/s40249-021-00813-8>.
- Военнов О.В., Загреков В. И., Бояринов Г.А., Гераскин В.А., Бояринова Л.В. Механизмы развития легочного повреждения у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (обзор литературы). *Медицинский альманах.* 2020;(3):15–26. Режим доступа: <https://www.files.pimunn.ru/almanakh/2020/3-64%20сайт.pdf>.
- Vitiello A., Pelliccia C., Ferrara F. COVID-19 Patients with Pulmonary Fibrotic Tissue: Clinical Pharmacological Rational of Antifibrotic Therapy. *SN Compr Clin Med.* 2020;1–4. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00487-7>.
- Wang J., Wang B.J., Yang J.C., Wang M.Y., Chen C., Luo G.X., He W.F. Research Advances in the Mechanism of Pulmonary Fibrosis Induced by Coronavirus Disease 2019 and the Corresponding Therapeutic Measures. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2020;36(8):691–697. (In Chinese). <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501120-20200307-00132>.
- Vasarmidi E., Tsitoura E., Spandidos D.A., Tzanakis N., Antoniou K.M. Pulmonary Fibrosis in the Aftermath of the COVID-19 Era (Review). *Exp Ther Med.* 2020;20(3):2557–2560. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8980>.
- Болевич С.Б., Болевич С.С. Комплексный механизм развития COVID-19. *Сеченовский вестник.* 2020;11(2):50–61. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61>.
- Schön M.P., Berking C., Biedermann T., Buhl T., Erpenbeck L., Eyerich K. et al. COVID-19 and Immunological Regulations – from Basic and Translational Aspects to Clinical Implications. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020;18(8):795–807. <https://doi.org/10.1111/ddg.14169>.
- Головкин А.С., Кудрявцев И.Б., Дмитриев А.В., Калинина О.В. Фиброзные изменения сердечно-сосудистой и дыхательной систем после перенесенной COVID-19: вклад факторов иммунной системы и генетическая предрасположенность. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(10):4087. Режим доступа: <https://russcardiol.elpub.ru/jour/article/view/4087>.
- He X., Zhang L., Ran Q., Wang J., Xiong A., Wu D. et al. Integrative Bioinformatics Analysis Provides Insight into the Molecular Mechanisms of 2019-nCoV. *medRxiv.* 2020.02.03.20020206. <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.20020206>.
- Зайратьянц О.В., Малявин А.Г., Самсонова М.В., Черняев А.Л., Мишнев О.Д., Михалева Л.М. и др. Патоморфологические изменения в легких при COVID-19: клинические и терапевтические параллели. *Терапия.* 2020;(5):35–46. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.5.35-46>.
- Забозлаев Ф.Г., Кравченко Э.В., Галлямова А.Р., Летуновский Н.Н. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (CoVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований. *Клиническая практика.* 2020;11(2):21–37. <https://doi.org/10.17816/clinpract34849>.
- Yang J., Pan X., Wang L., Yu G. Alveolar Cells under Mechanical Stressed Niche: Critical Contributors to Pulmonary Fibrosis. *Mol Med.* 2020;26(1):95. <https://doi.org/10.1186/s10020-020-00223-w>.
- Zhang P., Li J., Liu H., Han N., Ju J., Kou Y. et al. Long-Term Bone and Lung Consequences Associated with Hospital-acquired Severe Acute Respiratory Syndrome: A 15-Year Follow-Up from a Prospective Cohort Study. *Bone Res.* 2020;8(1). <https://doi.org/10.1038/s41413-020-0084-5>.
- Spagnolo P., Balestro E., Aliberti S., Cocconcelli E., Biondini D., Casa G.D. et al. Pulmonary Fibrosis Secondary to COVID-19: A Call to Arms? *Lancet Respir Med.* 2020;8(8):750–752. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30222-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30222-8).
- Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical Predictors of Mortality due to COVID-19 Based on an Analysis of Data of 150 Patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846–848. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>.
- Sun P., Qie S., Liu Z., Ren J., Li K., Xi J. Clinical Characteristics of Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Infection: A Single Arm Meta-Analysis. *J Med Virol.* 2020;92(6):612–617. <https://doi.org/10.1002/jmv.25735>.
- Авдеев С.Н. Идиопатический легочный фиброз. *Пульмонология.* 2015;25(5):600–612. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-5-600-612>.
- Дворецкий Л.И. Интерстициальные заболевания легких у пожилых. *Пульмонология.* 2014;(4):91–99. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-4-91-99>.
- Udwadia Z.F., Koul P.A., Richeldi L. Post-COVID Lung Fibrosis: The tsunami that Will Follow the Earthquake. *Lung India.* 2021;38(Suppl.):S41–S47. https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_818_20.
- Peter M.G., Athol U.W., Jenkins R.G. Pulmonary Fibrosis and COVID-19: the Potential Role for Antifibrotic Therapy. *Lancet Respir Med.* 2020;8(8):807–815. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30225-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30225-3).
- Leo F., Wormanns D., Grohé C. COVID-19: A Pneumological Point of View – Long-Term Sequelae of COVID-19 – Implications for Follow-Up in Respiratory Medicine. *Dtsch Med Wochenschr.* 2020;145(15):1086–1092. (In German) <https://doi.org/10.1055/a-1164-4040>.
- Yu M., Liu Y., Xu D., Zhang R., Lan L., Xu H. Prediction of the Development of Pulmonary Fibrosis Using Serial Thin-Section CT and Clinical Features in Patients Discharged after Treatment for COVID-19 Pneumonia. *Korean J Radiol.* 2020;21(6):746–755. <https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0215>.
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Демур С.А., Илькович М.М. и др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации. *Пульмонология.* 2016;26(4):399–421. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419>.
- Gentile F., Aimo A., Forfori F., Catapano G., Clemente A., Cademartiri F. et al. COVID-19 and Risk of Pulmonary Fibrosis: the Importance of Planning Ahead. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(13):1442–1446. <https://doi.org/10.1177/2047487320932695>.

31. Бутов Ю.С., Васенова В.Ю. Возможности применения и терапевтическая эффективность лонгидазы при патологиях соединительной ткани. *Эффективная фармакотерапия. Дерматовенерология и дерматокосметология*. 2012;11(2):40–43. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/vozmozhnosti_primeneniya_i_terapiyevicheskaya_effektivnost_longidazy_pri_patologiyakh_soedinitelnoy_t.html.
32. Зайцев А.В., Ходырева Л.А., Дударева А.А., Пушкарь Д.Ю. Современный взгляд на применение ферментных препаратов у больных хроническим простатитом. *Клиническая дерматология и венерология*. 2016;15(3): 53–60. <https://doi.org/10.17116/klinderma201615353-60>.
33. Смирнова Л.Е., Умаханова М.М., Торчинов А.М. Современные взгляды на спайочный процесс в брюшной полости при трубно-перитонеальном бесплодии. *Акушерство и гинекология*. 2016;11(1):148–152. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.11.148-52>.
34. Самцов А.В., Лучина Е.Н. Клинический опыт применения препаратов на основе гиалуронидазы: комплексная терапия рубцовых деформаций кожи. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*. 2012;6(28–32). Режим доступа: <https://ekd.rusvrach.ru/ru/derm-2012-06-06>.
35. Кирюхина Т.А., Авдошин В.П., Андрюхин М.И., Пульбере С.А. Эффективность лонгидазы в профилактике рубцово-склеротических процессов после оперативных вмешательств на мочевых путях. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2013;1(1):84–88. Режим доступа: <http://journals.rudn.ru/medicine/article/view/3210>.
36. Доброхотова Ю.Э., Филатова Л.А., Гришин И.И. Результаты применения бовгиалуронидазы азоксимера в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза. *РМЖ*. 2018;26(2–1):19–22. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Rezulyatyaty_primeneniya_bovgialuronidazy_azoksimeray_vkompleksnoy_terapii_vospalitelnyh_zabolevaniy_organov_malogo_taza/.
37. Стенько А.Г., Талыбова А.М., Круглова Л.С., Корчажкина Н.Б. Применение конъюгированной гиалуронидазы для профилактики и лечения рубцовых деформаций. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2018;1(1):114–119. Режим доступа: <https://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/1057>.
38. Балан В.Е., Журавель А.С. Возможности применения препаратов, содержащих гиалуроновую кислоту, в гинекологии. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;(23):50–54. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/b99/b990f1fb1bbd928c2207d1d67025211f.pdf>.
39. Новикова Л.Н., Захарова А.С., Дзядзуа Д.В., Баранова О.П., Корзина Н.В., Сперанская А.А. и др. Результаты применения Лонгидазы у больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом. *Доктор.ру*. 2011;(6): 50–54. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17764510>.
40. Костинов М.П. (ред.). *Основы иммунореабилитации при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)*. М.: Грппна МДВ; 2020. 112 с. Режим доступа: <https://vakcina.ru/files/tmpfiles/upload-documents/COVID-19/osnovy-immunoreabilitacii-covid19--kostinov.pdf>.

References

1. Ojo A.S., Balogun S.A., Williams O.T., Ojo O.S. Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors: Predictive Factors and Risk Reduction Strategies. *Pulm Med*. 2020;2020:6175964. <https://doi.org/10.1155/2020/6175964>.
2. Schwensen H.F., Borreschmidt L.K., Storgaard M., Redstedt S., Christensen S., Madsen L.B. Fatal Pulmonary Fibrosis: A Post-COVID-19 Autopsy Case. *J Clin Pathol*. 2020;jclinpath-2020-206879. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206879>.
3. Fang Y., Zhou J., Ding X., Ling G., Yu S. Pulmonary Fibrosis in Critical Ill Patients Recovered from COVID-19 Pneumonia: Preliminary Experience. *Am J Emerg Med*. 2020;38(10):2134–2138. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.120>.
4. Faverio P., De Giacomo F., Bonaiti G., Stainer A., Sardella L., Pellegrino G. et al. Management of Chronic Respiratory Failure in Interstitial Lung Diseases: Overview and Clinical Insights. *Int J Med Sci*. 2019;16(7): 967–980. <https://doi.org/10.7150/ijms.32752>.
5. George P.M., Wells A.U., Jenkins R.G. Pulmonary Fibrosis and COVID-19: the Potential Role for Antifibrotic Therapy. *Lancet Respir Med*. 2020;8(8):807–815. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30225-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30225-3).
6. McDonald L.T. Healing after COVID-19: Are Survivors at Risk for Pulmonary Fibrosis? *J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2021;320(2):L257–L265. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00238.2020>.
7. Lu Z.H., Yang C.L., Yang G.G., Pan W.X., Tian L.G., Zheng J.X. et al. Efficacy of the Combination of Modern Medicine and Traditional Chinese Medicine in Pulmonary Fibrosis Arising as a Sequelae in Convalescent COVID-19 Patients: A Randomized Multicenter Trial. *Infect Dis Poverty*. 2021;10(1):31. <https://doi.org/10.1186/s40249-021-00813-8>.
8. Voennov O.V., Zagrecov V.I., Boyarinov G.A., Geraskin V.A., Boyarinova L.V. Mechanisms of Pulmonary Injury Development in Patients with New Coronavirus Infection. *Meditsinskiy almanakh = Medical Almanac*. 2020;(3):15–26. (In Russ.). Available at: <https://www.files.pimunn.ru/almanakh/2020/3-64%20сайт.pdf>.
9. Vitiello A., Pelliccia C., Ferrara F. COVID-19 Patients with Pulmonary Fibrotic Tissue: Clinical Pharmacological Rational of Antifibrotic Therapy. *SN Compr Clin Med*. 2020;1–4. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00487-7>.
10. Wang J., Wang B.J., Yang J.C., Wang M.Y., Chen C., Luo G.X., He W.F. Research Advances in the Mechanism of Pulmonary Fibrosis Induced by Coronavirus Disease 2019 and the Corresponding Therapeutic Measures. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2020;36(8):691–697. (In Chinese). <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501120-20200307-00132>.
11. Vasarmidi E., Tsioura E., Spandidos D.A., Tzanakis N., Antoniou K.M. Pulmonary Fibrosis in the Aftermath of the COVID-19 Era (Review). *Exp Ther Med*. 2020;20(3):2557–2560. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8980>.
12. Bolevich S.B., Bolevich S.S. Complex Mechanism of COVID-19 Development. *Sechenovskiy vestnik = Sechenov Medical Journal*. 2020;11(2):50–61. (In Russ.). <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61>.
13. Schön M.P., Berking C., Biedermann T., Buhl T., Erpenbeck L., Eyerich K. et al. COVID-19 and Immunological Regulations – from Basic and Translational Aspects to Clinical Implications. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020;18(8):795–807. <https://doi.org/10.1111/ddg.14169>.
14. Golovkin A.S., Kudryatsev I.V., Dmitriev A.V., Kalinina O.V. Fibrosis of the Cardiovascular and Respiratory Systems after Suffering COVID-19: the Contribution of Immune System Factors and Genetic Predisposition. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):4087. (In Russ.). Available at: <https://russjcardiol.ejpub.ru/jour/article/view/4087>.
15. He X., Zhang L., Ran Q., Wang J., Xiong A., Wu D., Chen F., Li G. Integrative Bioinformatics Analysis Provides Insight into the Molecular Mechanisms of 2019-nCoV. *medRxiv*. 2020.02.03.20020206. <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.20020206>.
16. Zayratyants O.V., Malyavin A.G., Samsonova M.V., Chernyaev A.L., Mishnev O.D., Mikhaleva L.M. et al. Pathomorphological Changes in Lungs in Case of COVID-19 Clinical and Therapeutic Parallels. *Terapiya = Therapy*. 2020;(5):35–46. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.5.35-46>.
17. Zabozaev F.G., Kravchenko E.V., Gallyamova A.R., Letunovskiy N.N. Pulmonary Pathology of the New Coronavirus Disease (COVID-19). The Preliminary Analysis of Post-Mortem Findings. *Klinicheskaya praktika = The Clinical Practice*. 2020;11(2):21–37. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/clinpract34849>.
18. Yang J., Pan X., Wang L., Yu G. Alveolar Cells under Mechanical Stressed Niche: Critical Contributors to Pulmonary Fibrosis. *Mol Med*. 2020;26(1):95. <https://doi.org/10.1186/s10020-020-00223-w>.
19. Zhang P., Li J., Liu H., Han N., Ju J., Kou Y. et al. Long-Term Bone and Lung Consequences Associated with Hospital-acquired Severe Acute Respiratory Syndrome: A 15-Year Follow-Up from a Prospective Cohort Study. *Bone Res*. 2020;8(1). <https://doi.org/10.1038/s41413-020-0084-5>.
20. Spagnolo P., Balestro E., Aliberti S., Cocconcelli E., Biondini D., Casa G.D. et al. Pulmonary Fibrosis Secondary to COVID-19: A Call to Arms? *Lancet Respir Med*. 2020;8(8):750–752. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30222-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30222-8).
21. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical Predictors of Mortality due to COVID-19 Based on an Analysis of Data of 150 Patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):846–848. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>.
22. Sun P., Qie S., Liu Z., Ren J., Li K., Xi J. Clinical Characteristics of Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Infection: A Single Arm Meta-Analysis. *J Med Virol*. 2020;92(6):612–617. <https://doi.org/10.1002/jmv.25735>.
23. Avdeev S.N. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Pulmonologiya = Pulmonology*. 2015;25(5):600–612. (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-5-600-612>.
24. Dvoretzkiy L.I. Interstitial Lung Disease in Elderly. *Pulmonologiya = Pulmonology*. 2014;(4):91–99. (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-4-91-99>.
25. Udawadia Z.F., Koul P.A., Richeldi L. Post-COVID Lung Fibrosis: The tsunami that Will Follow the Earthquake. *Lung India*. 2021;38(Suppl.):S41–S47. <https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia.818.20>.
26. Peter M.G., Athol U.W., Jenkins R.G. Pulmonary Fibrosis and COVID-19: the Potential Role for Antifibrotic Therapy. *Lancet Respir Med*. 2020;8(8):807–815. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30225-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30225-3).
27. Leo F., Wormanns D., Grohé C. COVID-19: A Pneumological Point of View – Long-Term Sequelae of COVID-19 – Implications for Follow-Up in Respiratory Medicine. *Dtsch Med Wochenschr*. 2020;145(15):1086–1092. (In German) <https://doi.org/10.1055/a-1164-4040>.

28. Yu M., Liu Y., Xu D., Zhang R., Lan L., Xu H. Prediction of the Development of Pulmonary Fibrosis Using Serial Thin-Section CT and Clinical Features in Patients Discharged after Treatment for COVID-19 Pneumonia. *Korean J Radiol.* 2020;21(6):746–755. <https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0215>.
29. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Demura S.A., Il'kovich M.M. et al. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Federal Guidelines. *Pulmonologiya = Pulmonology.* 2016;26(4): 399–421. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419>.
30. Gentile F., Aimo A., Forfori F., Catapano G., Clemente A., Cademartiri F. et al. COVID-19 and Risk of Pulmonary Fibrosis: the Importance of Planning Ahead. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(13):1442–1446. <https://doi.org/10.1177/2047487320932695>.
31. Butov Yu.S., Vasenova V.Yu. Possibilities of Application and therapeutic Efficacy of Longidase in connective Tissue Pathologies. *Effektivnaya farmakoterapiya. Dermatovenerologiya i dermatokosmetologiya = Effective Pharmacotherapy. Dermatovenerology and Dermatocosmetology.* 2012;11(2):40–43. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/vozmozhnosti_primeneniya_i_terapecticheskaya_effektivnost_longidazy_pri_patologiyakh_soedinitelnoy_t.html.
32. Zaitsev A.V., Khodyreva L.A., Dudareva A.A., Pushkar' D.Yu. The Use of Enzymatic Drugs in Patients with Chronic Prostatitis: the Current View. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Clinical Dermatology and Venerology.* 2016;15(3):53–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinerma201615353-60>.
33. Smirnova L.E., Umakhanova M.M., Torchinov A.M. Current Views on Abdominal Adhesions in Tuboperitoneal Infertility. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2016;(11):148–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2016.11.148-52>.
34. Samtsov A.V., Luchina E.N. Clinical Experience with of Hyaluronidase-Based Drugs: Combination Therapy for Skin Scarring Deformities. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya dermatokosmetologiya = Experimental and Clinical Dermatocosmetology.* 2012;(6):28–32. (In Russ.) Available at: <http://ekd.rusvrach.ru/ru/derm-2012-06-06>.
35. Kiryukhina T.A., Avdoshin V.P., Andryukhin M.I., Pulbere S.A. Efficacy of Longidaza in Prevention of Sclerous Processes after Surgery on Urinary Tracts. *Vestnik Rossiyskogo universiteta družby narodov. Seriya: Meditsina = RUDN Journal of Medicine.* 2013;(1):84–88. (In Russ.) Available at: <http://journals.rudn.ru/medicine/article/view/3210>.
36. Dobrokhotova Yu.E., Filatova L.A., Grishin I.I. Results of the Use of Bovhyaluronidase azoximer in the complex Therapy of inflammatory Diseases of the pelvic Organs. *RMZh = RMI.* 2018;26(2–1):19–22. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Rezulytaty_prime-neniya_bovgialuronidazy_azoksimera_vkompleksnoy_terapii_vospalitelnyh_zabolevaniy_organov_malogo_taza/.
37. Sten'ko A.G., Talibova A.M., Korchazhnikina N.B. The Use of Conjugated Hyaluronidase for the Prevention and Treatment of Scar Deformities. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik = Kremlin Medicine Journal.* 2018;(1):114–119. (In Russ.) Available at: <https://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/1057>.
38. Balan V.E., Zhuravel A.S. Opportunities for Using Hyaluronic Acid-Containing Drugs in Gynecology. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy.* 2014;(23):50–54. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/b99/b990f1fb1bbd928c2207d1d67025211f.pdf>.
39. Novikova L.N., Zakharova A.S., Dzadzua D.V., Baranova O.P., Korzina N.V., Speranskaya A.A. et al. Effects of Longidaza in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Doctor.Ru.* 2011;(6):50–54. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17764510>.
40. Kostinov M.P. (ed.). *Fundamentals of Immunorehabilitation for New Coronavirus Infection (COVID-19).* Moscow: Gruppya MDV; 2020. 112 p. (In Russ.) Available at: <https://vakcina.ru/files/tmpfiles/upload-documents/COVID-19/osnovy-immunoreabilitacii-covid19--kostinov.pdf>.

Информация об авторах:

Чернявская Ольга Александровна, к.м.н., доцент, заместитель директора Института общественного здоровья, заведующая кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией, тропической медициной, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1; chernyavolga@yandex.ru

Осипов Александр Владимирович, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией, тропической медициной, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1; doctorvolg@yandex.ru

Information about authors:

Olga A. Chernyavskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy Director of the Institute of Public Health, Head of the Department for Infectious Diseases, Epidemiology and Tropical Medicine, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; chernyavolga@yandex.ru

Alexander V. Osipov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department for Infectious Diseases, Epidemiology and Tropical Medicine, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; doctorvolg@yandex.ru