

# Постковидный синдром: клиническая картина и терапевтические подходы

С.Ю. Чикина, <https://orcid.org/0000-0002-5536-9388>, [clinic@integramed.ru](mailto:clinic@integramed.ru)

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

## Резюме

В статье представлен обзор литературы по патогенезу, клиническим и рентгенологическим проявлениям и вариантам терапии постковидного синдрома. Патофизиологической основой повреждения легких при тяжелом COVID-19 и ОРДС любой другой этиологии является острое повреждение альвеолярного эпителия и эндотелия легочных сосудов с повышением альвеолярно-капиллярной проницаемости, интерстициальным и альвеолярным отеком, формированием гиалиновых мембран и скоплением нейтрофилов в легочной ткани. После завершения острой фазы начинается гиперплазия альвеолоцитов II типа, пролиферация фибробластов и миофибробластов как проявления репаративных процессов. Постковидный синдром объединяет патологические состояния, сопровождающиеся клинически значимым снижением качества жизни и риском летального исхода и персистирующие в течение длительного времени после исчезновения инфекционных симптомов заболевания. Постковидные уплотнения легочной паренхимы сопровождаются нарушениями вентиляционной функции легких, нередко развитием хронической дыхательной недостаточности с гипоксемией, индуцируемой физической нагрузкой, снижают качество жизни пациентов и требуют лечения. В настоящее время предпринимаются попытки использования различных лекарственных препаратов для лечения постковидных интерстициальных изменений в легких, однако доказательная база для выработки рекомендаций сегодня недостаточна. Одним из перспективных препаратов является бовгиалуронидаза азоксимер. В настоящее время в РФ проводится многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое клиническое исследование в параллельных группах, призванное оценить эффективность бовгиалуронидазы азоксимера у пациентов с постковидными интерстициальными изменениями в легких, результаты которого могут представить достоверную информацию о месте и роли этого препарата в терапии постковидных интерстициальных изменений в легких.

**Ключевые слова:** диффузные альвеолярные изменения, рестриктивные нарушения, диффузионная способность легких, легочный фиброз, хроническая дыхательная недостаточность

**Для цитирования:** Чикина С.Ю. Постковидный синдром: клиническая картина и терапевтические подходы. *Медицинский совет.* 2023;17(4):64–69. <https://doi.org/10.21518/ms2023-093>.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

# Post-COVID syndrome: clinical presentations and therapeutic approaches

Svetlana Yu. Chikina, <https://orcid.org/0000-0002-5536-9388>, [clinic@integramed.ru](mailto:clinic@integramed.ru)

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

## Abstract

The article presents a literature review on the pathogenesis, clinical and radiological manifestations and therapy options for post-COVID syndrome. The pathophysiological mechanisms underlying lung injury in severe COVID-19 and ARDS of any other aetiology include acute injury to the alveolar epithelium and pulmonary vascular endothelium with increased alveolar-capillary permeability, interstitial and alveolar oedema, formation of hyaline membranes, and accumulation of neutrophils in the lung tissue. The completion of the acute phase is followed by hyperplasia of type II alveolocyttes, proliferation of fibroblasts and myofibroblasts as manifestations of the reparative processes. Post-COVID syndrome combines pathological conditions that are accompanied by the clinically meaningful decline in quality of life and risk of death and persist for a long time after the disappearance of the infectious symptoms of the disease. Post-COVID lung parenchymal consolidations are accompanied by impaired pulmonary ventilation, frequent development of chronic respiratory failure with exercise-induced hypoxemia, reduce the patients' quality of life and require treatment. Currently, attempts are being made to use various drugs for the treatment of post-COVID interstitial changes in lungs, but the evidence base for providing guidelines is currently insufficient. Bovhyaluronidase azoximer is one of the promising drugs. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trial to evaluate the efficacy of bovhyaluronidase azoximer in patients with post-covid interstitial changes in lungs is currently being conducted in the Russian Federation. The study results can provide reliable information about the place and role of this drug in the treatment of post-COVID interstitial changes in lungs.

**Keywords:** diffuse alveolar changes, restrictive disorders, diffusing capacity of lungs, pulmonary fibrosis, chronic respiratory failure

## ВВЕДЕНИЕ

Пандемия, вызванная новой коронавирусной инфекцией COVID-19, обострила интерес врачебного сообщества к процессам воспаления и фиброобразования в легочной ткани. В настоящее время пик летальности от COVID-19 уже пройден и новые варианты вируса SARS-CoV-2 характеризуются более легким течением по сравнению с штаммами, циркулировавшими в 2020–2021 гг. В связи с этим сегодня на первый план выходят проблемы лечения отдаленных, в первую очередь респираторных, последствий COVID-19, среди которых в мире широко обсуждается возможность формирования легочного фиброза, а также способов предотвращения его развития. В данной статье приведен обзор литературы о патогенезе и симптомах постковидных изменений и возможных способах их коррекции.

Легочные проявления COVID-19 охватывают широкий спектр симптомов от малосимптомного ОРВИ-подобного варианта до тяжелой вирусной пневмонии, гипоксемической дыхательной недостаточности и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) с необходимостью инвазивной вентиляции легких (ИВЛ) [1]. Патологической основой повреждения легких при тяжелом COVID-19 и ОРДС любой другой этиологии является острое повреждение альвеолярного эпителия и эндотелия легочных сосудов с повышением альвеолярно-капиллярной проницаемости, интерстициальным и альвеолярным отеком, формированием гиалиновых мембран и скоплением нейтрофилов в легочной ткани. После завершения острой фазы начинается гиперплазия альвеолоцитов II типа, пролиферация фибробластов и миофибробластов как проявления репаративных процессов [2].

Однако даже после разрешения ОРДС и выписки из стационара примерно у половины пациентов наблюдается хронизация симптомов, прежде всего одышки и/или кашля, при этом у многих пациентов на компьютерных томограммах легких выявляются диффузные альвеолярные изменения [3], первоначально обусловленные воспалительным экссудатом в полость альвеол, который впоследствии сменяется организуемой пневмонией и, возможно, фиброзом [4, 5].

## ПАТОГЕНЕЗ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

В 2021 г. в практику введен термин «постковидный синдром», который объединяет патологические состояния, сопровождающиеся клинически значимым снижением качества жизни и риском летального исхода и персистирующие в течение длительного времени после исчезновения инфекционных симптомов заболевания [6]. Механизм формирования постковидных интерстициальных изменений в легких, по-видимому, многофакторный

и включает в себя прямое повреждение эндотелия и эпителия вирусом и механической вентиляцией легких, развитие ОРДС, активацию макрофагальных реакций, гипервоспаление и гиперкоагуляцию при определенной иммунной и генетической предрасположенности; не исключен и аутоиммунный компонент: воздействие неоантигенов и выработка антител к ним [5]. Некоторые авторы проводят патогенетические параллели между постковидными интерстициальными изменениями в легких и идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ) в виде aberrантной репарации поврежденной легочной ткани с участием фибробластов и отложением избыточного количества экстрацеллюлярного матрикса в легочном интерстиции, что может приводить к нарушениям легочной архитектоники и газообменной функции легких. Однако разница между этими заболеваниями заключается в том, что ИЛФ всегда необратимо прогрессирует, а накопленные данные о постковидных интерстициальных изменениях в легких свидетельствуют об отсутствии прогрессирования и даже частичной обратимости изменений в легких. Также весьма вероятно, что у некоторых пациентов заболевание COVID-19 способствовало выявлению ранее недиагностированного ИЗЛ либо послужило триггером для развития какого-либо известного ИЗЛ [7].

## ПОСТКОВИДНЫЕ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЛЕГКИХ

До сих пор нет окончательной ясности, в течение какого времени эти изменения остаются обратимыми. Аналогичные последствия были описаны и ранее у пациентов, перенесших тяжелый грипп А (H7N9), инфекцию SARS и MERS, другие вирусные заболевания: лихорадку Западного Нила, инфекцию вируса Эбола, тяжелую корь, а также ОРДС любого другого генеза [3, 8]. Согласно систематическому обзору и метаанализу данных 46 клинических исследований, опубликованных до июля 2021 г., общая частота изменений в легких в течение 12 мес. после госпитализации по поводу COVID-19 составила 50% (0,5; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,41–0,58), причем сразу после госпитализации воспалительные изменения в легких (уплотнения по типу «матового стекла» и участки консолидации) определялись у >90% больных, а через 3 мес. наблюдения их частота снизилась до 44%. Предположительно фиброзные изменения в легких выявлены у 29% больных (0,29; 95% ДИ 0,22–0,37) [3]. Постковидные уплотнения легочной паренхимы сопровождаются нарушениями вентиляционной функции легких, прежде всего рестриктивными нарушениями (снижение общей емкости легких (ОЕЛ) <80% должн. или форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) <80% должн. при нормальном или повышенном соотношении ФЖЕЛ к объему форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ<sub>1</sub>),

в 17% (0,17; 95% ДИ 0,13–0,23) и снижением диффузионной способности легких <80% должн. в 38% (0,38; 95% ДИ 0,32–0,44) [3]. В другом исследовании у пациентов, перенесших COVID-19, в легких выявлены тракционные бронхоэктазы и другие необратимые фиброзные изменения, которые сохранялись спустя 6 и 12 мес. наблюдения [9]. В последнее время предложен термин «постковидное интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ)», который предлагается использовать для пациентов с респираторными симптомами (кашель, одышка), персистирующими дольше 3 мес. после острой фазы COVID-19, при этом уплотнения в легочной ткани должны занимать >10% площади легких [7]. Подобные изменения в легочной ткани определяются спустя 12 мес. от начала заболевания примерно у 10% больных [10], преимущественно у тех, кто перенес тяжелый COVID-19, осложненный ОРДС, с использованием высокопоточной кислородотерапии, инвазивной или неинвазивной вентиляции легких [5]. По паттерну изменений на компьютерных томограммах легких и в биоптатах легочной ткани данный синдром близок к организующейся пневмонии [11]. Многие авторы склонны характеризовать постковидные интерстициальные изменения как воспалительные, однако описываемые рентгенологические симптомы («матовое стекло», консолидации, паренхиматозные тяжи, утолщение междолевых перегородок) при неопределенной тенденции к обратимости могут расцениваться и как поствоспалительные, и как фиброзные: длительно сохраняющиеся участки «матового стекла» могут быть отражением «нежного» фиброза, а не воспаления, а фиброподобные уплотнения, напротив, могут с течением времени уменьшаться по площади и интенсивности, хотя и весьма медленно.

В подавляющем большинстве случаев постковидный легочный фиброз не прогрессирует, но стойкие интерстициальные изменения в легких нередко сопровождаются развитием хронической дыхательной недостаточности с гипоксемией, индуцируемой физической нагрузкой, т. е. снижают качество жизни пациентов и требуют лечения.

## ЛЕЧЕНИЕ ПОСТКОВИДНЫХ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

В последние годы предлагается множество лекарственных препаратов для профилактики развития и лечения постковидных интерстициальных изменений в легких.

**N-ацетилцистеин (N-АЦ).** N-АЦ является предшественником глутатиона – ключевого звена антиоксидантной системы. С этим свойством связана цитопротективная активность N-АЦ при повреждении респираторной системы на фоне окислительного стресса. Антиоксидантные эффекты N-АЦ реализуются и благодаря его связыванию с активными формами кислорода и азота, которые принимают активное участие в окислении липидов, белков и ДНК [12]. У больных с постковидным синдромом был обнаружен дефицит глутатиона в плазме крови как реакция на каскад воспалительных реакций в острую фазу заболевания [13]. Положительное влияние N-АЦ на поствоспалительные изменения в легких было

показано в нескольких исследованиях у пациентов, перенесших тяжелый грипп [14, 15]. Во время пандемии COVID-19 N-АЦ использовался в лечении острой фазы заболевания [16, 17] и постковидных изменений в легких [18, 19]. Дозы препарата в разных исследованиях менялись от 50 мг/кг до 900 мг в сут., длительность введения варьировала от 25 ч до 5 дней, путь введения был преимущественно внутривенный, в одном исследовании комбинировали внутривенный и пероральный пути введения [18], в другом препарат назначали только перорально [16].

P. Faverio et al. на опыте лечения N-АЦ 585 больных COVID-19 не получили достоверных различий в основных исходах заболевания (внутрибольничная летальность, частота госпитализаций в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), длительность пребывания в ОРИТ, развитие ателектазов), хотя общая длительность пребывания в стационаре была ниже в группе, получавшей N-АЦ ( $p = 0,013$ ). Через 6 мес. наблюдения обе группы больных не имели достоверных различий по величине диффузионной способности легких, изменениям на рентгенограмме легких и расстоянию, пройденному в тесте с 6-минутной ходьбой [18]. S. Avdeev et al. получили значительное улучшение оксигенации, снижение уровня С-реактивного белка, улучшение состояния пациентов по шкале NEWS2 и сокращение длительности госпитализации на фоне терапии N-АЦ у больных COVID-19 в течение 10 дней пребывания в стационаре, хотя в их исследовании препарат также не повлиял на 28-дневную летальность, частоту перевода в ОРИТ, потребность в ИВЛ и неинвазивной вентиляции легких [17]. J.L. Izquierdo et al. в ретроспективном исследовании проанализировали 2071 случай назначения N-АЦ перорально в высокой дозе (1800 мг/сут). Несмотря на то что пациенты группы N-АЦ были старше и имели больше сопутствующих заболеваний, риск летального исхода у них оказался достоверно ниже (OR 0,56; 95% ДИ 0,47–0,67) при отсутствии влияния на длительность госпитализации, перевод в ОРИТ и потребность в ИВЛ [16].

B. Demot et al. применяли N-АЦ внутривенно в острую фазу COVID-19 у госпитализированных больных и описали быстрое уменьшение площади уплотнений в легочной ткани по данным КТ легких, однако исследование было неконтролируемым, часть пациентов одновременно получали системные стероиды, а результаты представлены в виде абстракта [19].

Таким образом, окончательное мнение о месте и роли N-АЦ в терапии постковидного синдрома пока не выработано.

**Системные стероиды.** Наиболее эффективным лечением постковидных интерстициальных изменений в легких сегодня являются системные стероиды. K.J. Myall et al. в 2021 г. опубликовали результат 3-недельной терапии системными стероидами 30 больных с постковидными изменениями в легких, сопровождавшимися клиническими симптомами (одышкой) и снижением показателей легочной функции. У всех больных получена положительная клиническая, функциональная и рентгенологическая

динамика, однако исследование не имело группы сравнения [20].

S. Dhooria et al. сравнивали эффективность высоких (40 мг/сут с последующим снижением до 10 мг/сут) и низких (10 мг/сут) доз преднизолона в течение 6 нед. у 130 больных с сохранявшимися диффузными постковидными изменениями на КТ легких, занимавшими  $\geq 20\%$  площади легких, спустя 3–18 нед. после начала острого COVID-19, при этом у 84,66% в группе высоких доз и 80,0% больных в группе низких доз стероидов был достигнут полный либо хороший рентгенологический эффект [21]. Однако скудная информация о лечении постковидных изменений в легких системными стероидами не позволяет сделать окончательный вывод об их эффективности.

Описаны единичные случаи лечения постковидных интерстициальных изменений в легких микофенолатом [22], такролимусом [23] и нинтеданибом [24, 25], однако это также единичные случаи, не позволяющие систематизировать результаты. Кроме того, высокая частота побочных эффектов микофенолата мофетила [22] и высокая стоимость антифибротических препаратов препятствуют их широкому использованию при постковидном синдроме.

**Гиалуроновая кислота и гиалуронидаза.** В органогенезе, росте и развитии многих органов и в патогенезе многих заболеваний играет важную роль гиалуроновая кислота (ГК). В частности, ГК участвует в процессах регуляции иммунитета, ангиогенезе, окислительном стрессе, при раке, сахарном диабете, почечной недостаточности, системных иммуновоспалительных заболеваниях, болезнях печени, повреждениях легких [26]. ГК является одним из основных компонентов экстрацеллюлярного матрикса и регулирует функцию дендритических клеток, макрофагов, эозинофилов, тучных клеток. У здорового человека ГК входит в состав базальной мембраны бронхиального и бронхиолярного эпителия и межальвеолярных перегородок, а также определяется на поверхности альвеолярных макрофагов и альвеолоцитов II типа. Основными клетками, высвобождающими ГК, являются фибробласты. В свою очередь, ГК стимулирует высвобождение фибробластами цитокинов, их пролиферацию и их участие в регуляции воспалительного ответа. ГК участвует в миграции фибробластов в легочный интерстиций при остром повреждении легких и последующем формировании фиброза в легочной ткани [26]. Повышение концентрации ГК было показано в экспериментальных моделях блеомицин-индуцированного легочного фиброза у крыс [27]. Интересно, что еще в 1989 г. в журнале *Thorax* была опубликована статья о роли ГК в патогенезе идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) у человека. В статье приведены результаты клинического сравнительного исследования с участием 22 больных ИЛФ и 21 здорового добровольца сопоставимого возраста. Можно дискутировать о надежности диагноза ИЛФ в тот период, но в любом случае это были пациенты с фиброзирующим интерстициальным заболеванием легких (ИЗЛ), которое в половине случаев имело прогрессирующее течение, при исключении саркоидоза, системных заболеваний соединительной

ткани, пневмокониоза. Всем участникам исследования выполнена бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем (БАЛ). В лаважной жидкости измеряли концентрацию ГК и пептида проколлагена III типа. Концентрация ГК у больных с ИЛФ была в 5 раз выше, чем в контрольной группе (46 (12–43,7 мкг/л) по сравнению с 9 (5–23 мкг/л,  $p < 0,001$ )), и не зависела от возраста, пола и анамнеза курения, а также терапии системными стероидами. Сывороточная концентрация ГК у всех пациентов была в пределах нормальных значений. Интересно, что концентрация ГК достоверно коррелировала с диффузионной способностью легких (DLCO;  $r = -0,48$ ;  $p < 0,05$ ) [28].

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) у взрослых также сопровождается дисбалансом продукции и деградации ГК, повышением концентрации ГК в жидкости БАЛ и сыворотке крови [29], а также в легочной ткани [30] по сравнению со здоровым контролем. Возможно, это связано со свойством ГК удерживать воду. Показано, что при ОРДС взрослых ГК аккумулируется в мелких дыхательных путях, что может вносить определенный вклад в развитие интерстициального и альвеолярного отека [26]. При этом концентрация ГК в жидкости БАЛ у таких пациентов обратно коррелировала с индексом оксигенации [29]. У больных тяжелым COVID-19 при развитии ОРДС в альвеолах также происходило накопление ГК, что коррелировало с тяжестью гипоксемии и дыхательной недостаточности [31]. При этом нарушается баланс между ГК и ферментом гиалуронидазой. Таким образом, восстановление этого баланса и устранение избытка ГК при острых повреждениях легких теоретически может предотвратить процесс фиброобразования. Разработан препарат бовгиалуронидаза азоксимер, который обладает повышенной устойчивостью к ингибиторам сыворотки крови по сравнению с гиалуронидазой и способствует энзиматической деградации ГК [32].

В 2021 г. опубликован клинический случай пациента с нозокомиальной ИВЛ-ассоциированной двусторонней пневмонией, в лечение которой, помимо комбинированной антибактериальной терапии, был включен препарат бовгиалуронидаза азоксимер в виде подкожных инъекций в дозе 3000 ЕД 1 раз в 5 дней в качестве превентивной меры для предотвращения развития поствоспалительного интерстициального фиброза [33]. Такая терапия привела к выраженной положительной клинической и рентгенологической динамике через 2 нед., однако единичный случай не позволяет сделать корректный вывод об эффективности данного препарата по сравнению с другими вариантами лечения. Кроме того, ранние сроки применения препарата (период интенсивной терапии пневмонии) не позволяют уверенно говорить о формировании поствоспалительного фиброза в легочной ткани, а скорее свидетельствуют о противовоспалительном эффекте гиалуронидазы.

В апреле 2022 г. опубликовано заключение Совета экспертов Российской Федерации (пульмонологов, аллергологов, реабилитологов, иммунологов), в котором обсуждаются проблемы профилактики и минимизации постковидных интерстициальных изменений в легких. В основе

заклучения лежат результаты многоцентрового рандомизированного проспективного открытого исследования DISSOLVE, в котором приняли участие 160 больных, перенесших COVID-19 и имевших интерстициальные изменения в легких в течение 2 мес. после выписки из стационара [34]. Исследование проводилось в России в 13 клинических центрах с июля 2020 по апрель 2021 г. Пациенты получали бовгиалуронидазу азоксимер внутримышечно в дозе 3000 МЕ 1 раз в 5 дней, курс лечения включал 15 инъекций и продолжался 2,5 мес. Общая длительность наблюдения за пациентами составила 6 мес. В группе, получавшей Лонгидазу, через 2,5 и 6 мес. относительный прирост ФЖЕЛ был достоверно больше, чем в контрольной группе (9,02% по сравнению с 5,05%,  $p < 0,05$ , и 9,97 по сравнению с 4,48%,  $p < 0,01$ , соответственно). Клинически значимое уменьшение одышки по шкале MRC (на 1 балл и более) зарегистрировано через 2,5 мес. у 75% больных, получавших бовгиалуронидазу азоксимер, и только у 47,8% пациентов группы контроля. Расстояние, пройденное в тесте с 6-минутной ходьбой, через 2,5 и 6 мес. увеличилось в группе, получавшей бовгиалуронидазу азоксимер, на 27,76 и 30,58% соответственно, в группе контроля – на 17,14 и 17,93% соответственно ( $p < 0,05$  при сравнении групп в обоих случаях) [34]. Совет экспертов решил рекомендовать использование бовгиалуронидазы азоксимера пациентам, перенесшим COVID-19 и имеющим постковидные изменения в легких.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 бросила медицинскому сообществу серьезный вызов, поскольку ни одна из известных ранее респираторных инфекций не имела такой вариативности в течении и не вызвала

такое количество разнообразных как по проявлениям, так и по срокам возникновения осложнений. Несмотря на активное изучение этого заболевания с самого начала его появления в мире, до настоящего времени остается множество вопросов, ответы на которые еще только предстоит найти. В связи с этим сегодня у пациентов с COVID-19 оправдано использование любых лекарственных препаратов, которые могут даже теоретически улучшить прогноз. Легочный фиброз, выявляемый после перенесенной инфекции SARS-CoV-2, – одна из таких нерешенных задач, которая снижает легочную функцию, ухудшает качество жизни и прогноз пациентов и, вероятно, может влиять на продолжительность жизни таких больных. Не вполне изучены факторы риска развития постковидного легочного фиброза и факторы, влияющие на скорость его разрешения. В настоящее время в мире идет активный поиск способов борьбы с легочными последствиями COVID-19, однако результаты опубликованных исследований крайне разнородны, что не позволяет выработать доказательные рекомендации по лечению постковидного синдрома.

Таким образом, важно использовать все возможности для предотвращения его развития. В настоящее время в Российской Федерации проводится многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование в параллельных группах, призванное оценить эффективность бовгиалуронидазы азоксимера у пациентов с постковидными интерстициальными изменениями в легких, результаты которого могут представить достоверную информацию о месте и роли этого препарата в терапии постковидных интерстициальных изменений в легких.

Поступила / Received 07.02.2023  
Поступила после рецензирования / Revised 27.02.2023  
Принята в печать / Accepted 01.03.2023

## Список литературы / References

- Khan N., Lamb L., Moores R. Clinical features and acute management in adults. In: Fabre A., Hurst J.R., Ramjug S. (eds.). *COVID-19 (ERS Monograph)*. Sheffield: European Respiratory Society; 2021, pp. 101–123. <https://doi.org/10.1183/2312508X.10025520>.
- Copin M.-C., Gibier J.-B., Hofman V. et al. Lung pathology. In: Fabre A., Hurst J.R., Ramjug S. (eds.). *COVID-19 (ERS Monograph)*. Sheffield: European Respiratory Society; 2021, pp. 86–100. <https://doi.org/10.1183/2312508X.10024220>.
- Fabbri L., Moss S., Khan F.A., Chi W., Xia J., Robinson K. et al. Parenchymal lung abnormalities following hospitalisation for COVID-19 and viral pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2023;78(2):191–201. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-218275>.
- 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>.
- Vianello A., Guarnieri G., Braccioni F., Lococo S., Molena B., Cecchetto A. et al. The pathogenesis, epidemiology and biomarkers of susceptibility of pulmonary fibrosis in COVID-19 survivors. *Clin Chem Lab Med*. 2022;60(3):307–316. <https://doi.org/10.1515/cclm-2021-1021>.
- Oronsky B., Larson C., Hammond T.C., Oronsky A., Kesari S., Lybeck M., Reid T.R. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023;64(1):1–9. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08848-3>.
- Mehta P., Rosas I.O., Singer M. Understanding post-COVID-19 interstitial lung disease (ILD): a new fibroinflammatory disease entity. *Intensive Care Med*. 2022;48(12):1803–1806. <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06877-w>.
- Gramegna A., Mantero M., Amati F., Aliberti S., Blasi F. Post-COVID-19 sequelae. In: Fabre A., Hurst J.R., Ramjug S. (eds.). *COVID-19 (ERS Monograph)*. Sheffield: European Respiratory Society; 2021, pp. 180–196. <https://doi.org/10.1183/2312508X.10024420>.
- Han X., Fan Y., Alwalid O., Zhang X., Jia X., Zheng Y., Shi H. Fibrotic interstitial lung abnormalities at 1-year follow-up CT after severe COVID-19. *Radiology*. 2021;301(3):E438–E440. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021210972>.
- Lorent N., Vande Weygaerde Y., Claeys E., Guler Caamano Fajardo I., De Vos N., De Wever W. et al. Prospective longitudinal evaluation of hospitalised COVID-19 survivors 3 and 12 months after discharge. *ERJ Open Res*. 2022;8(2):00004–2022. <https://doi.org/10.1183/23120541.00004-2022>.
- Funk G.G., Nell C., Pokieser W., Thaler B., Rainer G., Valipour A. Organizing pneumonia following Covid19 pneumonia. *Wien Klin Wochenschr*. 2021;133(17–18):979–982. <https://doi.org/10.1007/s00508-021-01852-9>.
- Micheletto C., Izquierdo J.L., Avdeev S.N., Rada Escobar R.A., Pacheco Gallego M.C. N-acetylcysteine as a therapeutic approach to post-COVID-19 pulmonary fibrosis adjunctive treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(13):4872–4880. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202207\\_29212](https://doi.org/10.26355/eurrev_202207_29212).
- Polonikov A. Endogenous deficiency of GSH as the most likely cause of serious manifestations and death in COVID-19 patients. *ACS Infect Dis*. 2020;6(7):1558–1562. <https://doi.org/10.1021/acsinfectdis.0c00288>.
- Lai K.Y., Wing Yiu G.N.G., Cheng F.F. The W-shaped mortality-age distribution of novel H1N1 influenza virus helps reconstruct the second wave of pandemic 1918 Spanish flu. *J Pulm Respir Med*. 2015;5:245. <https://doi.org/10.4172/2161-105X.1000245>.
- Авдеев С.Н., Карчевская Н.А., Баймаканова Г.Е., Черняк А.В. Годичное наблюдение за больными, перенесшими острое повреждение легких / острый респираторный дистресс синдром, вызванный вирусом гриппа А / H1N1. *Пульмонология*. 2011;(4):58–66. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-4-58-66>.
- Avdeev S.N., Karchevskaya N.A., Baimakanova G.E., Cherniak A.V. A one-year follow-up study of patients survived after ALI / ARDS caused by influ-

- enza A / H1N1. *Pulmonologiya*. 2011;(4):58–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-4-58-66>.
16. Izquierdo J.L., Soriano J.B., González Y., Lumbreras S., Ancochea J., Echeverry C., Rodríguez J.M. Use of N-Acetylcysteine at high doses as an oral treatment for patients hospitalized with COVID-19. *Sci Prog*. 2022;105(1):368504221074574. <https://doi.org/10.1177/00368504221074574>.
  17. Avdeev S.N., Gaynitdinova V.V., Merzhoeva Z.M., Berikhanov Z.G. N-acetylcysteine for the treatment of COVID-19 among hospitalized patients. *J Infect*. 2022;84(1):94–118. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.07.003>.
  18. Faverio P., Rebora P., Rossi E., Del Giudice S., Montanelli F., Garzillo L., et al. Impact of N-acetyl-L-cysteine on SARS-CoV-2 pneumonia and its sequelae: results from a large cohort study. *ERJ Open Res*. 2021;8(1):00542–2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00542-2021>.
  19. Demot B., Hizon K.I.M. The role of N-acetylcysteine on post COVID-19 pulmonary fibrosis. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(1):S370–S371. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab466.737>.
  20. Myal K.J., Mukherjee B., Castanheira A.M., Lam J.L., Benedetti G., Mak S.M. et al. Persistent Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease An Observational Study of Corticosteroid Treatment. *Ann A Thorac Soc*. 2021;18(5):799–806. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202008-1002OC>.
  21. Dhooria S., Chaudhary S., Sehgal I.S., Agarwal R., Arora S., Garg M. et al. High-dose versus low-dose prednisolone in symptomatic patients with post-COVID-19 diffuse parenchymal lung abnormalities: an open-label, randomised trial (the COLDSTER trial). *Eur Respir J*. 2022;59(2):2102930. <https://doi.org/10.1183/13993003.02930-2021>.
  22. Tan H.X., Wong C.K., Yik W.F., Lam Y.F., Lachmanan K.R. Post COVID-19 organizing pneumonia treated with mycophenolate mofetil. *Respirol Case Rep*. 2022;10(11):e01042. <https://doi.org/10.1002/ccr2.1042>.
  23. Ohgushi M., Ogo N., Yanagihara T., Harada T., Sumida K., Egashira A. et al. Tacrolimus Treatment for Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease. *Intern Med*. 2022;61(4):585–589. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.7971-21>.
  24. Saiphoklang N., Patanayindee P., Ruchiwi P. The Effect of Nintedanib in Post-COVID-19 Lung Fibrosis: An Observational Study. *Crit Care Res Pract*. 2022;2022:9972846. <https://doi.org/10.1155/2022/9972846>.
  25. Dhooria S., Maturu V.N., Talwar D., Kumar S., Handa A., Agrawal P.N. et al. A multicenter survey study of antifibrotic use for symptomatic patients with post-COVID-19 interstitial lung abnormalities. *Lung India*. 2022;39(3):254–260. [https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia\\_568\\_21](https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_568_21).
  26. Jiang D., Liang J., Noble P.W. Hyaluronan as an immune regulator in human diseases. *Physiol Rev*. 2011;91(1):221–264. <https://doi.org/10.1152/physrev.00052.2009>.
  27. Teder P., Helden P. Mechanism of impaired local hyaluronan turnover in bleomycin-induced lung injury in rat. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1997;17(3):376–385. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.17.3.2698>.
  28. Bjermer L., Lundgren R., Hallgren R. Hyaluronan and type III procollagen peptide concentrations in bronchoalveolar lavage fluid in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 1989;44(2):126–131. <https://doi.org/10.1136/thx.44.2.126>.
  29. Hallgren R., Samuelsson T., Laurent T.C., Modig J. Accumulation of hyaluronan (hyaluronic acid) in the lung in adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1989;139(3):682–687. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/139.3.682>.
  30. Martin C., Papazian L., Payan M.J., Saux P., Gouin F. Pulmonary fibrosis correlates with outcome in adult respiratory distress syndrome. A study in mechanically ventilated patients. *Chest*. 1995;107(1):196–200. <https://doi.org/10.1378/chest.107.1.196>.
  31. Hellman U., Karlsson M.G., Engstrom-Laurent A., Cajander S., Dorofte L., Ahlm C. et al. Presence of hyaluronan in lung alveoli in severe COVID-19: An opening for new treatment options? *J Biol Chem*. 2020;295(45):15418–15422. <https://doi.org/10.1074/jbc.AC120.015967>.
  32. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Терапевтические возможности реабилитации пациентов, перенесших COVID-19, с остаточными изменениями в легочной ткани. *Consilium Medicum*. 2022;24(3):177–181. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.3.201427>.
  33. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Терапевтические возможности реабилитации пациентов, перенесших COVID-19, с остаточными изменениями в легочной ткани. *Consilium Medicum*. 2022;24(3):177–181. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.3.201427>.
  34. Вилков И.И., Блинова М.М. Клиническое наблюдение. Применение бовгиалуронидазы азоксимера («Лонгидаза») в терапии пневмофиброза. *Современная медицина*. 2021;1(20). Режим доступа: <http://infocompany-sovmmed.ru/?p=1962>.
  35. Игнатова Г.Л., Блинова М.М. Клиническое наблюдение. Применение бовгиалуронидазы азоксимера («Лонгидаза») в терапии пневмофиброза. *Современная медицина*. 2021;1(20). (In Russ.) Available at: <http://infocompany-sovmmed.ru/?p=1962>.
  36. Чучалин А.Г., Яблонский П.К., Рубаник Т.В., Чернышова О.А., Наумов В.В., Корнева Л.И. и др. Эффективность и безопасность применения бовгиалуронидазы азоксимера (Лонгидаза) у пациентов с постковидным синдромом: результаты открытого проспективного контролируемого сравнительного многоцентрового клинического исследования DISSOLVE. *Пульмонология*. 2023;33(1):52–63. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-1-52-63>.
  37. Chuchalin A.G., Yablonskiy P.K., Rubanik T.V., Chernyavskaya O.A., Naumov V.V., Korneva L.I. et al. Efficacy and safety of bovyhaluronidase azoximer (Longidase) in patients with post-COVID syndrome: results of an open, prospective, controlled, comparative, multicenter clinical trial DISSOLVE. *Pulmonologiya*. 2023;33(1):52–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-1-52-63>.

### Информация об авторе:

**Чикина Светлана Юрьевна**, к.м.н., ассистент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [clinic@integrated.ru](mailto:clinic@integrated.ru)

### Information about the author:

**Svetlana Yu. Chikina**, Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant of the Department of Pulmonology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; [clinic@integrated.ru](mailto:clinic@integrated.ru)