

УДК 616-08-035: [578.834.1: 616.24-001]
DOI 10.52575/2687-0940-2023-46-1-23-37
Клинический случай

Случай ведения пациента с длительным персистирующим постковидного синдрома и наличием грубых интерстициальных изменений в легких

Бонцевич Р.А.^{1,2,3} , Заева А.А.^{4,5} , Гаврилов П.В.⁶ 

¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85;

² ООО Детский медицинский центр «Азбука Здоровья»,
Россия, 308024, г. Белгород, ул. Щорса, 37А;

³ ООО «Любимый доктор»,
Россия, 308031, г. Белгород, бульвар Юности, 33;

⁴ ООО «Клиника амбулаторной хирургии плюс»,
Россия, 308027, г. Белгород, ул. Щорса, 8Б;

⁵ ООО «Клиника Евромед»,
Россия, 308027, г. Белгород, ул. Щорса, 8;

⁶ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии,
Россия, 191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4
E-mail: bontsevich@bsu.edu.ru

Аннотация. В данной статье описан клинический случай наблюдения и лечения пациента после перенесенной тяжелой формы новой коронавирусной инфекции. Состояние сопровождалось длительным симптомным периодом (постковидный период), снижением ряда объективных критериев, грубыми структурными нарушениями, выявляемыми при томографическом исследовании. Описана логика выбора и опыт применения различных препаратов и их комбинаций для терапии постковидного состояния. Особый интерес и актуальность вызывает наблюдение за применением ряда средств, обладающих потенциальными и доказанными антифиброзными свойствами. Приведены и обсуждаются изменения в динамике данных компьютерной томографии. Подобные ситуации вызывают значимые сложности в работе специалистов, связанных с реабилитацией постковидных пациентов. До настоящего времени тактика их лечения не имеет единого подхода. Описание данного случая может быть полезным в работе врачам – терапевтам, пульмонологам, ВОП и другим.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, Ковид-19, COVID-19, долгий ковид, постковидный синдром, пневмофиброз, антифиброзная терапия

Для цитирования: Бонцевич Р.А., Заева А.А., Гаврилов П.В. 2022. Случай ведения пациента с длительным персистирующим постковидного синдрома и наличием грубых интерстициальных изменений в легких. Актуальные проблемы медицины. 46 (1): 23–37. DOI: 10.52575/2687-0940-2023-46-1-23-37



A Case of Management of a Patient with Long-Term Persistence of Post-COVID Syndrome and the Presence of Severe Interstitial Changes in the Lungs

Roman A. Bontsevich^{1, 2, 3} , Antonina A. Zaeva^{4, 5} , Pavel V. Gavrillov⁶ 

¹ Belgorod National Research University,
85 Pobedy St., Belgorod 308015, Russia;

² LLC Children's Medical Center «Azбука Zdorovya»,
37A Shchors St., Belgorod 308024, Russia;

³ LLC «Lubimy Doktor»,
33 Yunost Ave., Belgorod 308031, Russia;

⁴ LLC «Clinic of Ambulatory Surgery Plus»,
8B Shchors St., Belgorod 308027, Russia;

⁵ ООО «Clinic Euromed»,
8 Shchors St., Belgorod 308027, Russia;

⁶ St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology,
2–4 Ligovsky Ave, St. Petersburg 191036, Russia

E-mail: bontsevich@bsu.edu.ru

Annotation. This article describes a clinical case of observation and treatment of a patient after a severe form of a new coronavirus infection. The condition was accompanied by a long symptomatic period (post-COVID period), a decrease in a number of objective criteria, and gross structural disorders detected by tomography. The logic of choice and the experience of using various drugs and their combinations for the treatment of a post-COVID state are described. Of particular interest and relevance is the observation of the use of a number of agents with potential and proven antifibrotic properties. Changes in the dynamics of computed tomography data are presented and discussed. Such situations cause significant difficulties in the work of specialists related to the rehabilitation of post-COVID patients. To date, the tactics of their treatment does not have a single approach. The description of this case can be useful in the work of general practitioners, pulmonologists, etc.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Long-COVID, post COVID syndrome, pneumofibrosis, antifibrotic therapy

For citation. Bontsevich R.A., Zaeva A.A., Gavrillov P.V. 2023. A Case of Management of a Patient with Long-Term Persistence of Post-COVID Syndrome and the Presence of Severe Interstitial Changes in the Lungs. Challenges in Modern Medicine. 46 (1): 23–37 (in Russian). DOI: 10.52575/2687-0940-2023-46-1-23-37

Пандемия новой коронавирусной инфекции (НКИ, COVID-19, SARS-CoV-2) и масштабный урон, который нанесен ею человечеству, не имеют себе равных в современном обществе, а ее последствия могут быть столь же серьезными или даже опаснее, чем острая фаза COVID-19 [Основы иммунореабилитации..., 2020].

Кроме первоначальных сообщений о том, что пациенты ощущали выраженную усталость в течение нескольких месяцев после выявления заболевания, COVID-19 стал причиной широкого перечня политопных осложнений.

К наиболее частым поздним осложнениям COVID-19 относятся: тромбоэмболия легочных артерий, венозный тромбоз, поражения сердца, инсульты, «мозговой туман», дерматологические осложнения и общие расстройства настроения [Desai et al., 2022].

Постковидным синдромом называют состояние, когда у пациента сохраняются связанные с COVID-19 симптомы более 12 нед. от момента начала заболевания. А к состоянию, определяемому как Long-COVID («долгий ковид», «лонг-ковид»), относят пациентов с симптоматикой, продолжающейся от 4 до 12 нед. от начала болезни. По данным различ-

ных авторов, симптомы «лонг-ковида» могут присутствовать до 25 % случаев и более. Из них наиболее частыми являются усталость (80 %), одышка (60–70 %), кашель (50–70 %), боль в грудной клетке (22–40 %) [Белоцерковская и др., 2021; Зайцев, Лещенко, 2022]. По собственным данным авторов N = 113, 2020–21 гг. (Бонцевич и др., 2020), в период «долгого ковида» чаще всего пациенты отмечали «слабость, утомляемость» (85 %), нарушение вкуса и обоняния (69 %), психические, астено-вегетативные и неврологические проявления (62,4 %), одышку (54,9 %), дискомфорт в грудной клетке (51,3 %), кашель (50,4 %).

В настоящее время в литературе ведется большая дискуссия о возможностях формирования легочного фиброза после COVID-19. И несмотря на то, что большинство авторов указывают, что COVID-19 в большинстве случаев не приводит к формированию необратимых фиброзных изменений в легких, существуют и данные, свидетельствующие о вероятном риске фиброобразования легочной ткани. Так, в исследовании, проведенном Polak S.B. с соавторами, были систематизированы результаты патоморфологических исследований у пациентов с COVID-19. В большинстве случаев (85 %) преобладали эпителиальные изменения с диффузным альвеолярным повреждением. Более чем у половины пациентов (59 %) выявлены микрососудистые поражения. Но в 22 % случаев в лёгких были выявлены изменения, соответствующие интерстициальному фиброзу (гиперплазия фибробластов, фиброз, отложение коллагена в перегородках, микрокистозное сотовое легкое). При этом у большей части пациентов определялось сочетание разных гистологических типов поражения легких [Polak et al., 2020].

Вирус SARS-CoV-2 оказывает прямое повреждающее действие на паренхиму легкого, инфицируя клетки альвеолярного эпителия II типа. В пораженных пневмоцитах запускается апоптоз, вследствие чего снижается синтез сурфактанта. Дефицит сурфактанта приводит к нарушению санации альвеол, что затрудняет перемещение слизи в зону мукоцилиарного транспорта и сгущению мокроты, но и способствует спаданию (ателектазированию) одних альвеол и перерастяжению соседних альвеол, что вызывает развитие пневмоторакса и пневмомедиастинума. Раннее развитие интерстициального отека при остром респираторном дистресс-синдроме также развивается из-за нарушения поверхностного натяжения инфицированных вирусом SARS-CoV-2 альвеол за счет «засасывания» в них «жидкости» из капилляров [Болевич, Болевич, 2020; Ходош и др., 2022].

В начале коронавирусной инфекции в Китае Z.Xu показал в альвеолах аутопсированных легких значительное количество гелеобразного вещества. Позднее Shi Y. и соавторы пришли к заключению о ведущей роли гиалуроновой кислоты, образованной альвеолами в результате гиперпродукции, в патогенезе респираторного дистресс-синдрома и дыхательной недостаточности при COVID-19 [Desai et al., 2022].

В патофизиологии повреждения легких в острой фазе COVID-19, помимо прямого альвеолярного поражения вирусами, имеет место повреждение эндотелия с повреждением микрососудов легочной сети. Ранние патологоанатомические исследования показывают наличие микротромбов в мелких сосудах легких [Болевич, Болевич, 2020; Ходош и др., 2022].

Фиброзный паттерн поражения лёгких реализуется за счет как минимум трех механизмов.

1. «Нуклеокапсидный белок SARS-CoV-2 более чем на 90 % аналогичен белку SARS-CoV-1», который «непосредственно усиливает сигнал трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) и является мощным профибротическим стимулом» [Основы иммунореабилитации..., 2020].

2. Второй механизм связан с дисбалансом в ренин-ангиотензиновой системе. «В результате высокоаффинного связывания SARS-CoV-2 с рецептором АПФ-2 снижается экспрессия АПФ-2 и повышается уровень ангиотензина 2, который играет ключевую роль в процессах aberrантного заживления повреждений и формирования легочного фиброза. Эти процессы включают выработку провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и IL-8, выработку активных форм кислорода инфицированными клетками альвеолярного эпителия и активацию TGF- β 1, которая, в свою очередь, приводит к пролиферации, миграции и



дифференцировке фибробластов в миофибробласты с последующим отложением в интерстиции коллагена и фибронектина» [Кузубова и др., 2021; Delpino, Quarleri, 2020].

3. «Третий механизм связан с продукцией провоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкин (interleukin, IL), IL-1, TNF, которые являются сильными индукторами синтеза гиалуроновой кислоты-2 (HAS2), CD31+ в эндотелии, молекул адгезии (EPCAM+) в альвеолах, рекрутируются и делятся фибробласты. В сыворотке тяжелых пациентов с COVID-19 отмечают значительно повышенный уровень цитокинов Th1 и Th2. Цитокины Th2-типа оказывают противовоспалительное действие, а IL-10 является ингибитором синтеза цитокинов. Эти цитокины Th2-типа, такие как IL-4, IL-6 и IL-13, стимулируют В-лимфоциты для продуцирования Ig, а также стимулируют синтез коллагена фибробластов. Следовательно, неблагоприятная реакция цитокинов Th2 на стимуляцию фиброза значительно усилена, и риск легочного фиброза у пациентов с тяжелой формой COVID-19 несравнимо больше» [Основы иммунореабилитации..., 2020].

В исследовании Polak S.B. с соавторами было показано, что если эпителиальный и сосудистый паттерны могут присутствовать на всех стадиях COVID-19, тогда как фиброзный паттерн проявляется примерно через 3 недели, и не было выявлено четкой взаимосвязи между формированием данного паттерна и использованием искусственной вентиляции легких [Polak et al., 2020].

В то же время в ряде исследований выявлено, что зоной повреждения при воздействии вируса SARS-CoV-2 в подобной ситуации являются альвеолоциты, а не эндотелиоциты. Исходя из этого предполагается, что механизм формирования легочного фиброза при НКИ отличается от механизма формирования фиброза при идиопатическом легочном фиброзе и ряде других заболеваний [Ефремова и др., 2016; Кузубова и др., 2021; Polak et al., 2020; Desai et al., 2022].

В настоящее время нет общего терапевтического алгоритма в лечении поствоспалительного легочного фиброза и подобных изменений, связанных с перенесенной НКИ [Авдеев, 2017; Бонцевич и др., 2020; Временные методические рекомендации..., 2022; Зайцев и др., 2022; Polak et al., 2020; Bontsevich et al., 2021]. В целом для достижения максимального эффекта рекомендована длительная терапия противофиброзными препаратами – до 6 месяцев [Основы иммунореабилитации..., 2020], а возможно, и более.

Описание клинического случая

На амбулаторный прием к пульмонологу 06.07.2021 г. обратилась пациентка К., 63 лет, с жалобами на длительный кашель умеренной интенсивности, одышку при умеренной (и даже небольшой) физической нагрузке.

Из анамнеза заболевания: считает себя больной с ноября-декабря 2020 г. (в течение 7 месяцев), когда перенесла новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), тяжелого течения, с поражением легких, КТ – 3–4 ст. (объем поражения легких – 50–75 %). Получала стационарное лечение с 04.12.2020 г. по 28.12.2020 г. в ковидном госпитале № 1 г. Белгорода.

Из анамнеза жизни известно, что женщина страдает хроническими заболеваниями: гипертонической болезнью II стадии, сахарным диабетом II типа. На момент приема принимала ингибитор АПФ (лизиноприл 10 мг), селективный бета-адреноблокатор бисопролол 2,5 мг, гипогликемическое средство метформин («Глюкофаж лонг») 500 мг, витамин Д 1 500 МЕ, гиполипидемический препарат аторвастатин 10 мг, антигистаминный препарат биластин («Никсар»), препарат с противовоспалительным и бронхолитическим действием будесонид 80 мкг+формотерола фумарат дигидрат 4,5 мкг («Формисонид»).

О тяжести перенесенного заболевания можно судить по отдельным лабораторным параметрам из выписки истории болезни пациента. В общем анализе крови при поступлении в стационар (анализ от 05.12.20 г.) лимфопения (7 %), в биохимическом анализе крови (07.12.20 г.) повышение уровня С-реактивного белка до 152,4. В эти же сроки отмечена гипергликемия – 10,24 ммоль/л; базовые биохимические показатели, такие как общий бе-

лок, мочевины, креатинина, билирубина, лактатдегидрогеназы, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), были в норме. В коагулограмме отмечено снижение протромбинового индекса – 54 % (при норме 80–120 %), при нормальных значениях активированного частичного тромбопластинового времени, фибриногена, международного нормализованного отношения и тромбинового времени. Анализ крови на Д-димер в стационаре не был проведен.

В электрокардиограмме (ЭКГ) на 5 й день госпитализации (08.12.20): ритм синусовый, ЧСС = 89'. Электрическая ось сердца отклонена влево. Неполная блокада ПНПГ. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Неспецифические нарушения процесса реполяризации в миокарде. В повторной ЭКГ от 18.12.21 отмечалось удлинение интервала QT.

Заключение компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ) от 05.12.2020: КТ картина двухсторонней полисегментарной пневмонии (с высокой степенью вероятности обусловленной вирусной, в том числе COVID-19 инфекцией. Выраженность КТ 3). КТ от 16.12.20 г. – без существенной динамики.

В стационаре в лечении применялись системные стероиды (дексаметазон, метилпреднизолон), антибактериальная (цефотаксим), антикоагулянтная (эноксапарин натрия, ривароксабан микронизированный), муколитическая (амброксол) терапия и оксигенотерапия (увлажненный кислород). На фоне лечения достигнута положительная динамика. К 28.12.20 г. (на 21-й день болезни) С-реактивный белок снизился до 8,2.

Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии. При выписке даны рекомендации продолжить прием антикоагулянтных препаратов, бисопролола, метилурацила и поливитаминов.

В клиническом анализе крови от 29.06.21 г. без патологических изменений; в биохимическом анализе крови – повышение глюкозы до 6,6 ммоль/л, базовая биохимия – в пределах референсных значений (см. табл. 1).

При осмотре пульмонологом выявлено жесткое дыхание, свистящие шумы (хрипы) и крепитации по задней поверхности легких. ЧДД – 18 в мин, SpO₂ – 97 %. Тоны сердца – звучные, ритмичные. ЧСС = Пульс = 82 уд/мин. АД D = S=115/75 мм рт. ст. Прочие объективные данные без патологии.

На приеме проведено исследование функции внешнего дыхания (ФВД) (аппарат Contec™ SP70B, протокол ECCS). При этом нарушений ФВД по основным показателям не выявлено. ПСВ (PEF) – 81 %, ОФВ1 (FEV1) 2,31 л (101 %, должный – 2,17); ФЖЕЛ (FVC) 2,78 л (107 %, должная – 2,59); индекс Генслара (FEV1/FVC) – 83,1 %. Тест 6-минутной ходьбы – 370 м.

Таким образом, отмечено несоответствие степени выраженности жалоб относительно удовлетворительному объективному статусу.

С учетом данных анамнеза по коморбидной патологии был выставлен следующий диагноз:

Основной диагноз: Перенесенная подтвержденная SARS-COV-2 (COVID-19) инфекция (12/2020 СКТ +, а/т – положительные), тяжелой степени, с поражением легких КТ – 3–4 ст, остаточные явления: кашлевой синдром, неполный регресс поражения (пост-COVID-19-синдром). ДН 0 ст.

Сопутствующий диагноз: Гипертоническая болезнь II стадия, неполный медицинский контроль, риск 3. Целевое АД менее 130/80. ХСН I, ф.к 2. Гиперурикемия. Ожирение I ст. Сахарный диабет II тип. Жировой гепатоз. Хронический панкреатит, ремиссия. Желчнокаменная болезнь. Камень желчного пузыря (11 мм).

Рекомендовано дообследование: ЭКГ, ЭХО-КГ, ФВД – через 3 мес., анализ на COVID-19: антитела IgG (S), КТ органов грудной клетки – оценка в динамике (с момента выписки не было проведено). Назначено выполнение комплексных реабилитационных программ для постковидных пациентов, обильное питье (в том числе – применение грудного сбора № 2, рекомендуемого при непродуктивном кашле), антипневмококковая вакци-



нация, санаторно-курортное лечение. Также было рекомендовано заменить прием будесонида / формотерола на курс небулайзерной терапии (ипратропия бромид 0,25 мг + будесонид 500 мкг) с оценкой клинического ответа; комбинированный бактериальный лизат («Исмиген») по схеме; массаж грудной клетки (спины) № 10; продолжать прием глюкофажа, аторвастатина, витамина Д, лизиноприла и бисопролола.

При повторном приеме через 1 месяц (17.08.2021 г.) на фоне проводимой терапии существенной динамики нет. Сохраняются жалобы на кашель умеренной интенсивности и одышки при привычной нагрузке. При осмотре по-прежнему определяется жесткое дыхание, свистящие шумы и крепитации по задней поверхности легких. ЧДД – 18 в мин, SpO₂ – 96 %. Давление и пульс в норме. Тест 6-минутной ходьбы (6МХ) – 380 м.

По данным КТ органов грудной клетки от 10.08.21 г. выявлено, что в обоих легких, больше в нижних долях, сохраняются множественные уплотнения легочной по типу «матового стекла», диффузные ретикулярные изменения и множественные плевропульмональные тяжи. В заключении КТ указано на наличие выраженных диффузных интерстициальных поствоспалительных изменений в легких после перенесенной двусторонней пневмонии (рис. 1).

По данным эхокардиографии от 10.08.2021 г.: «Гипертрофия левого желудочка. Нарушение диастолической функции по 1 типу, уплотнение створок аортального и митрального клапанов, малый выпот в полости перикарда (до 10 мм)». Лабораторные показатели без существенных отклонений, отмечено небольшое повышение С-реактивного белка – 13,3 (см. табл. 1). Диагноз прежний, но была добавлена формулировка «вероятное формирование пневмофиброза в нижних долях (поствоспалительный фиброз)».

Рекомендована повторная КТ органов грудной клетки через 3 месяца (ноябрь 2021, оценка прогрессирования фиброзных изменений в динамике); продолжить выполнение реабилитационных программ; санаторно-курортное лечение (Кавказ, Южный берег Крыма и др. регионы с горным, морским, хвойным лечебными факторами).

Так как от противовоспалительной и бронхолитической терапии не было эффекта, а по КТ отмечались признаки выраженных диффузных интерстициальных поствоспалительных изменений в легких, в рамках поиска новых лечебных тактик пациентке было назначено комплексное неспецифическое противопрофиброзное и противовоспалительное лечение следующими препаратами:

1. Бовгиалуронидаза азоксимер («Лонгидаза») 3.000 МЕ в/м (на 0,5 % растворе Новокаина, 2мл) × 1 раз в 3–4 дня – 10 инъекций [Инструкция к препарату «Лонгидаза»].

2. Полиферментный препарат с противовоспалительным и иммуномодулирующим действием (панкреатин + папаин + рутозида тригидрат + бромелаин + трипсин + липаза + амилаза + химотрипсин – «Вобэнзим») 3 таблетки 3 раза в день в течение 1 месяца [Инструкция к препарату «Вобэнзим»].

3. Раствор экстракта алоэ 1,0 × 1 раз в день, п/к – 10 дней, (оказывает адаптогенное, общетонизирующее, противовоспалительное действие, улучшает клеточный метаболизм, трофику и регенерацию тканей) [Инструкция к препарату «Алоэ»].

Также был рекомендован курс физиотерапевтического лечения: ультравысокочастотная терапия (УВЧ) (оказывает противовоспалительное действие, снимает спазмы сосудов, стимулирует регенерацию поврежденных тканей) или магнитно-лазерная терапия (оказывает противовоспалительное действие, улучшает обмен веществ, повышает количество антиоксидантов в крови, улучшает микроциркуляцию); электрофорез с кальцием глюконатом (или хлоридом) на нижние отделы грудной клетки – 15 сеансов (электрофорез оказывает дезинтоксикационное, противоаллергическое, противовоспалительное, трофическое действие) [Сафроненко, Гасанов, 2015], массаж спины, а также – продолжение приема кардиопрепаратов и метформина.

Согласно инструкции по применению препарат бовгиалуронидаза азоксимер обладает противопрофиброзной активностью. «Его субстратом являются мукополисахариды – глико-

заминогликаны (ГАГ). ГАГ составляют основу межклеточного матрикса соединительной ткани. Благодаря своей ферментативной активности гиалуронидаза способна расщеплять такие ГАГ, как гиалуроновая кислота, хондроитин, хондроитинсульфаты, дерматансульфат, а также их олигосахаридные производные. Разрушение данных молекул препятствует образованию коллагеновых волокон. В результате деполимеризации под действием гиалуронидазы ГАГ теряют вязкость, способность связывать воду, ионы металлов. Рубцовая ткань уменьшается в объеме, становится более эластичной, затрудняется формирование новых коллагеновых волокон в очаге хронического воспаления» [Основы иммунореабилитации..., 2020.; Жестков и др., 2022; Зайцев и др., 2022].

В исследовании «DISSOLVE» по изучению активности бовгиалуронидазы азоксимера у пациентов после перенесенного COVID-19 с сохранением изменений в легких при КТ и жалобами на одышку было показано, что «на фоне применения данного препарата 58,4 % пациентов имели положительный эффект, причём среди них у 44,6 % он превышал 10 %. Вторым наиболее важным результатом явилось улучшение газообмена, оцениваемое в ходе теста с шестиминутной ходьбой. Значимое улучшение показателей (на 30 и более процентов) наблюдалось и на 75 день, и на 180 день наблюдения, что клинически означает практически полное устранение одышки как в покое, так и при нагрузке у данной категории пациентов» [Котова, Полянский, 2021]. В настоящий момент требуется дополнительное изучение и подтверждение этих данных [Жестков и др., 2022].

На очередном осмотре через 1 месяц (17.09.21 г.) – пациентка продолжала жаловаться на сохранение малопродуктивного кашля, умеренной интенсивности, одышки при физической нагрузке. Объективная картина не претерпела существенных изменений. При осмотре объективный статус и тест 6МХ без существенной динамики.

Так как пациент настаивал на поиске альтернативных подходов к лечению в связи с неудовлетворительным эффектом от ранее проводимой терапии, было предложено в качестве базисного препарата применить ингибитор тирозинкиназы с выраженным противофиброзным эффектом – нинтеданиб («Варгатеф») в дозе 100 мг 2 раза в день в течение 1 мес., с оценкой эффекта и переносимости. На время приема нинтеданиба – отменить курс бовгиалуронидазы.

Обоснование использования специфической антифибротической терапии основано на спектре фиброзных заболеваний легких, наблюдаемых при COVID-19, от фиброза, связанного с пневмонией, до тяжелого острого повреждения легких, при котором происходит эволюция до широко распространенных фиброзных изменений.

Пирфенидон и нинтеданиб являются антифибротическими препаратами, которые, несмотря на разные механизмы действия, одинаково эффективны в снижении скорости снижения функции легких примерно на 50 % [George et al., 2020; Bazdyrev et al., 2021]. С началом пандемии НКИ в мире стали активно изучать возможности данных препаратов в профилактике и лечении ковид-ассоциированного фиброза легких [Lechowicz et al., 2020].

Согласно инструкции по применению «после приема per os нинтеданиб быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и его максимальные концентрации в плазме крови достигаются приблизительно через 2–4 ч. Стабильные концентрации препарата достигаются в среднем через 1 нед. Основной путь элиминации нинтеданиба – желчнофекальная экскреция, период полувыведения составляет около 10–15 ч». «В исследованиях in vitro показано, что нинтеданиб подавляет многие процессы формирования легочного фиброза, такие как пролиферация, миграция и дифференциация фибробластов, а также продукция и депозиция экстрацеллюлярного матрикса. На животных моделях легочного фиброза выявлено, что при терапии нинтеданибом уменьшается выраженность воспаления и образования фиброза, независимо от причины их развития, а также восстанавливается нарушенная легочная микрососудистая архитектура» [Авдеев, 2017]. «Влияние на микрососуды осуществляется за счет уменьшения апоптоза эндотелиальных клеток микрососудов кожи и замедления ремоделирования легочных сосудов путем уменьшения



пролиферации клеток гладкой мускулатуры сосудов, толщины стенки легочных сосудов, тем самым препарат уменьшал процентную долю окклюзированных легочных сосудов».

«Также в недавно представленных работах продемонстрировано и *in vitro*, и *in vivo*, что нинтеданиб ингибирует поляризацию M2 макрофагов, которые играют важную роль в развитии фиброза легких. В исследовании INBUILD было показано, что нинтеданиб снижает концентрацию IL-1 β в бронхоальвеолярном лаваже, тем самым уменьшая выраженность фиброза» [George et al., 2020].

При осмотре пульмонологом через месяц (19.10.21), на 20-й день приема препарата нинтеданиб, отмечалось сохранение жалоб на малопродуктивный кашель умеренной интенсивности и одышку при нагрузке, но при этом субъективно пациентом было отмечено уменьшение интенсивности данных симптомов. Также отмечена существенная положительная динамика аускультативной картины изменений в легких и улучшение результатов теста БМХ до 410 м.

Было рекомендовано: продлить курс приема нинтеданибом еще на 1 месяц. Однако данная рекомендация не была осуществлена, т. к. изначально препарат пришлось приобретать самостоятельно, а стоимость препарата оказывала существенные ограничения.

Ожидаемых существенных положительных изменений по данным контрольной КТ (от 26.11.2021 г.) в легких не было отмечено (см. рис.).

Таким образом, имела место обратная ситуация по сравнению с первыми осмотрами: субъективно пациент имел существенное улучшение на фоне аускультативных позитивных изменений при отставании или отсутствии убедительных инструментальных данных.

При следующем осмотре пульмонологом (29.11.2021 г.) пациентка отметила дальнейшее улучшение состояния в виде уменьшения одышки и интенсивности кашля. При этом по результатам объективного обследования состояние без значимой динамики.

Было рекомендовано продолжить прием нинтеданиба (100 мг \times 2 раза в день) до 3 месяцев, согласовать назначение в условиях областного учреждения. N-ацетилцистеин («Флуимуцил», «АЦЦ») – 600 мг \times 2 раза в день, до 3 мес.; суппозитории бовгиалуронидазы азоксимера (3000 ЕД ректально – 1 раз в 3 дня, до 3 мес.). Повторить курс электрофореза с кальцием глюконата (или хлоридом кальция) и УВЧ (или магнито-лазерная терапия) на нижние области грудной клетки 15–20 сеансов, чередовать. Продолжить прием метформина и кардиологических средств.

Для возможности бюджетного получения препарата нинтеданиб 16.12.2021 г. пациентка консультирована специалистами областной клинической больницы (пульмонологи, радиолог). В заключении отмечено: «По данным СКТ за 3 месяца, динамика отсутствует, нет типичных признаков интерстициального фиброза, отсутствуют тракционные бронхоэктазы, сотовое легкое, уменьшение объема долей обоих легких. Аускультативно отсутствует крепитация в базальных отделах. Таким образом, назначение антифибротических препаратов в настоящее время не показано».

В итоге, несмотря на положительную динамику на фоне приема нинтеданиба, по линии регионального здравоохранения препарат не удалось закупить, так как постковидные состояния не входят в нозологический перечень показаний к назначению данного лекарственного средства. А картина по данным компьютерной томографии не соответствует в полной мере типовому лёгочному идиопатическому фиброзу, поэтому данный диагноз также не был применен к пациентке. Дальнейшее самостоятельное приобретение препарата для этой пациентки не было возможным. Лечение было продолжено суппозиториями бовгиалуронидазы и оральной формой N-ацетилцистеина.

Обоснование использования препарата N-ацетилцистеин (НАС) в терапии пациентов с разной фазой течения НКИ и постковид-синдрома является предметом изучения многих научных коллективов. По данным предварительных исследований данный препарат может быть полезным для разрешения симптоматики пост-COVID-19 [Гайнитдинова и др., 2021; Французевич и др., 2021].

При очередном осмотре пульмонолога (21.01.2022 г.) отмечено, что субъективно пациентка отмечает продолжающуюся положительную динамику: кашель стал более редким (больше утром, умеренной интенсивности, днем – незначительный), уменьшилась одышка при нагрузке. Сатурация повысилась до 97–98 %, сохранились небольшие крепитации в нижних отделах слева. На приеме проведено исследование ФВД, результаты которого приведены в таблице 2. По данным оценки внешнего дыхания в динамике отмечается небольшое снижение ФЖЕЛ и ПСВ. Было рекомендовано: продолжить прием N-ацетилцистеина в дозировке 600 мг × 2 раза в день – на 1 мес., свечи бовгиалуронидазы азоксимера 3 000 ЕД ректально 1 раз в 3 дня – на 1 мес. Продолжить прием метформина и кардиологических средств длительно.

При контрольном осмотре (18.03.2022 г.) пациентка отмечала дальнейшую положительную динамику в виде уменьшения выраженности одышки при физической нагрузке и кашля. Сохранялся небольшой интенсивности и непостоянный кашель (больше – утром, днем – незначительный), иногда с небольшим количеством мокроты, а также одышка при нагрузке (меньше в динамике). По данным перкуссии и аускультации – без существенной динамики.

 Таблица 1
Table 1

 Динамика лабораторных показателей и теста 6МХ
Dynamics of laboratory parameters and the 6-minute walk test

| Общий клинический анализ крови | | | | | |
|---|-------------|-------------|-------------|----------|--------------|
| | 29.06.21 | 14.08.21 | 02.11.21 | 01.02.22 | 05/2022 |
| Гемоглобин (г/л) | 145 | 157 | 156 | 145 | 140 |
| Гематокрит (л/л) | 0,4 | 0,5 | 0,5 | 0,4 | 0,5 |
| Лейкоциты, 10 ⁹ /л | 6,06 | 5,84 | 7,14 | 6,18 | 5,26 |
| Тромбоциты, 10 ⁹ /л | 178 | 186 | 162 | 164 | 177 |
| Скорость оседания эритроцитов (мм/ч) | 4 | 9 | 4 | 12 | 6 |
| Биохимия | | | | | |
| С-реактивный белок, мг/л (норма 0,1–5) | – | 13,31 | 2,83 | 2,86 | 3 |
| Аспаратаминотрансфераза, ЕД/л (норма 5–31) | 19,1 | 17,1 | 15,9 | 14,5 | 15 |
| Аланинаминотрансфераза, ЕД/л (норма 5–34) | 15,8 | 14,4 | 16,9 | 17,5 | 13 |
| Щелочная фосфатаза, МЕ/л (норма 30–120) | – | – | 48 | 50,2 | 63 |
| Гамма-глутамилтрансфераза, ЕД/л (норма 7–38) | – | – | 29,2 | 24,5 | 20,0 |
| Лактатдегидрогеназа, ЕД/л (норма 135–214) | – | 220,0 | – | – | – |
| Холестерин, ммоль/л (норма 3,1–5,2) | 4,13 | 3,28 | – | 4,33 | 4,4 |
| Липопротеиды низкой плотности ммоль/л (норма 2,6–4,1) | – | 1,46 | – | 2,44 | 1,81 |
| Липопротеиды высокой плотности ммоль/л (норма 1,55–3,5) | – | – | – | 1,33 | 1,47 |
| Креатинин, мкмоль/л (норма 54–115) | 69,6 | 62,0 | – | 70,8 | 61,0 |
| Мочевина, ммоль/л (норма 1,7–8,3) | 5,66 | – | – | – | – |
| Мочевая кислота, мкмоль/л (норма 155–357) | – | – | 385,1 | 267,0 | 270,0 |
| Глюкоза крови, ммоль/л (норма 3,3–6,1) | 6,6 | – | 7,1 | 7,8 | – |
| Гликозилированный гемоглобин % (норма 4,2–6) | – | – | – | 6,48 | 6,49 |
| Общий белок, г/л (норма 64–85) | 68,91 | – | 72,8 | 72,03 | 70,0 |
| Антитела | | | | | |
| | 10.04.21 г. | 10.08.21 г. | 02.11.21 г. | | |
| Уровни а/т IgG (КП = 1,4) | 6,4 | 19,8 | 15,95 | – | > 400 BAU |
| Тест 6МХ | 370 | 380 | 410 | 425 | 450 |

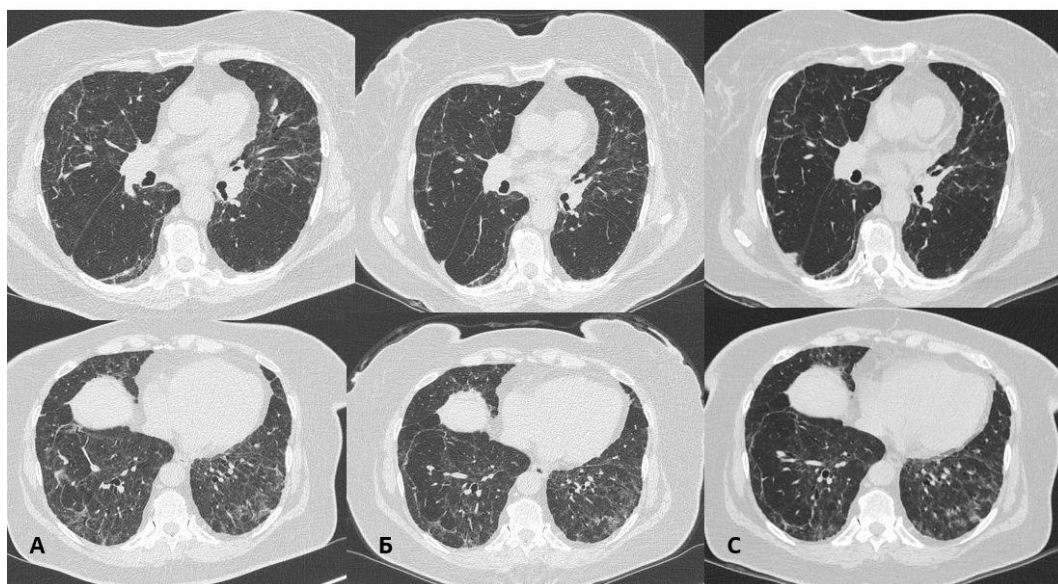
Таблица 2
Table 2

Динамика спирометрических показателей
Dynamics of spirometric parameters

| | Исходные на 06.07.2021 | Должны: | 21.01.2022 г. | Изм. % (06.07/21.01) |
|-----------------------------|------------------------|---------|---------------|----------------------|
| PEF / ПСВ | 81,00 % | | 69,00 % | -12,00 % |
| FEV1 / ОФВ1 | 2,31–101 % | 2,17 | 2,2–101 % | 0 |
| FVC / ФЖЕЛ | 2,78–107 % | 2,59 | 2,7–104 % | -3,00 % |
| FEV1/FVC / Инд. Генслара | 83,10 % | | 81,50 % | -1,60 % |

Запланирован контроль КТ органов грудной клетки на март/апрель 2022 г. В плане лечения принято решение продолжить использование суппозиториев бовгиалурионидазы азоксимера до апреля 2022 г., таб. амброксола на 2–4 недели; омега-3, витамина А и Е («Аевит») – 1 месяц. Продолжить прием метформина (лонг) 500 мг, аторвастатина 10 мг, аллопуринола 100 мг – длительно. Замена лизиноприла (с целью снижения возможного влияния «ингибиторного» компонента кашля) на кандесартан («Атаканд», «Ордисс», «Гипосарт») 8 мг или таб. телмисартан («Микардис», «Телзап») 40 мг – 1 таб. 1 раз в день, длительно.

При контрольном осмотре после окончания курса рекомендованной терапии (20.05.2022 г.) пациентка отмечает положительную динамику: кашель с небольшим отделяемым густой светлой мокроты стал реже и меньшей интенсивности, уменьшились одышка и дискомфорт в груди. Увеличилась переносимость физических нагрузок (увеличение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы, до 450 м; самостоятельно отмечает значимое увеличение дистанции и темпа при скандинавской ходьбе). Объективно также отмечается положительная динамика в виде значительного улучшения аускультативной картины в легких. При этом на контрольном КТ от 17.05.22 г. отмечается минимальная положительная динамика в виде уменьшения выраженности ретикулярных изменений в легких (см. рис.).



Аксиальные срезы компьютерных томограмм в легочном окне от августа 2021 года (А), ноября 2021 года (Б) и мая 2022 года (С). Визуализируются диффузные ретикулярные изменения и множественные плевропульмональные тяжи на фоне зон уплотнений легочной ткани по типу «матового стекла»

Axial sections of computed tomograms in the pulmonary window from August 2021 (A), November 2021 (B) and May 2022 (C). Diffuse reticular changes and multiple pleuropulmonary cords are visualized against the background of zones of lung tissue compaction according to the ground glass type

Таким образом, в результате применения различных схем комплексного лечения отмечалась достаточно медленная общеклиническая и инструментальная динамика с максимальным субъективным эффектом с момента применения курса нинтенданиба. Динамика СКТ-картины за весь период наблюдения приведена на рисунке.

В заключительном клиническом диагнозе были отражены особенности постковидного состояния и курс специфической терапии: «Основной диагноз: Перенесенная подтвержденная SARS-CoV-2 (COVID-19) инфекция (12/2020), тяжелой степени, с поражением легких КТ – 3–4 ст, остаточные явления: формирование пневмофиброза в нижних долях (поствоспалительный фиброз) – после курса специфической антифиброзной терапии (нинтенданиб, 10/2021) с положительным клиническим эффектом, кашлевой синдром (пост-COVID-19-синдром). ДН 0 ст.»

Заключение

В данной работе описан случай ведения пациента после перенесенной новой коронавирусной инфекции тяжелого течения. Постковидный период сопровождался стойким нарушением ряда объективных параметров и самочувствия пациента, явлениями формирующегося пневмофиброза. В итоге в течение длительного времени у данной пациентки предпринимались различные терапевтические подходы (методики), попытки подобрать оптимальные препараты и наиболее действенные схемы реабилитационной и противофиброзной направленности.

Последовательно и совместно применялись такие препараты, как бовгиалуронидазы азоксимер, N-ацетилцистеин, полиферментный препарат (панкреатин + папаин + рутозида тригидрат + бромелаин + трипсин + липаза + амилаза + химотрипсин), экстракт алоэ жидкий, нинтеданиб, физиотерапевтические методы (массаж, УВЧ, электрофорез с кальцием).

Наиболее выраженный и быстрый эффект в части ряда объективных параметров и по субъективным ощущениям пациента был отмечен на экспериментальный месячный курс препарата нинтеданиб. Кроме этого, постепенная динамика отмечена на длительном курсе бовгиалуронидазы азоксимера с (и без) N-ацетилцистеином. Возможно, затяжное течение заболевания (постковидный синдром), можно связать с индивидуальными особенностями пациента, достаточно серьезным коморбидным фоном (сахарный диабет II типа, гипертоническая болезнь II стадии, жировой гепатоз и др.), тяжелым течением новой коронавирусной инфекции и поздним обращением к пульмонологу. Также не было возможности провести и оценить эффективность более длительного курса специфической антифибротической терапии препаратом нинтеданиб.

Данное наблюдение также показывает, что динамика изменений по КТ существенно отстает от объективных и субъективных параметров, таких как аускультативная картина, переносимость физических нагрузок, интенсивность кашля и одышки, тест шестиминутной ходьбы, функция внешнего дыхания, на которые, по мнению авторов, необходимо обращать больше внимания.

При сохранении кашля и одышки пациентам следует повторно проводить углубленное дообследование, включая КТ, тест с 6-минутной ходьбой и исследование легочной функции спустя недели и месяцы после перенесенной Ковид-19 инфекции. Важен контроль лабораторных параметров, исследования, направленные на оценку коагуляционных и воспалительных изменений в динамике. В большинстве случаев требуется взвешенный индивидуальный подбор терапии с учетом коморбидной патологии.

Список литературы

- Авдеев С.Н. 2017. Новые возможности терапии идиопатического легочного фиброза. Пульмонология. 27 (4): 502–514. doi: 10.18093 / 086901892017274502514
- Белоцерковская Ю.Г., Романовских А.Г., Смирнов И.П., Синопальников А.И. 2021. Долгий COVID-19. Consilium Medicum. 23 (3): 261–268. doi: 10.26442/20751753.2021.3.200805



- Болевич С.Б., Болевич С.С. 2020. Комплексный механизм развития COVID-19. Сеченовский вестник. 11 (2): 50–61. doi: 10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61
- Бонцевич Р.А., Вовк Я.Р., Адонина А.В., Соловьёва Л.В. 2020. Опыт ведения пациента с осложненным течением SARS-CoV-2 инфекции: ранняя легочная реабилитация и профилактика пневмофиброза (клинический случай). Актуальные проблемы медицины. 43 (3): 365–372. doi: 10.18413/2687-0940-2020-43-3-365-372
- Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Минздрав России. Версия 16 (18.08.2022).
- Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н., Мерзоева З.М., Берикханов З.Г., Медведева И.В., Горбачева Т.Л. 2021. Опыт применения N-ацетилцистеина в комплексном лечении среднетяжелой COVID-ассоциированной пневмонии. Пульмонология. 31 (1): 21–29. doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-21-29
- Ефремова О.А., Камышникова Л.А., Шелякина Е.В., Шкилёва И.Ю., Ходош Э.М., Ефименко Е.В. 2016. Роль хронической обструктивной болезни лёгких в развитии полиморбидной патологии. Научный результат. Медицина и фармация. 2 (4): 13–18. doi: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-13-18
- Жестков А.В., Хамитов Р.Ф., Визель А.А., Золотов М.О. 2022. Фиброзные поражения легочной ткани: возможности лечения пациентов, перенесших COVID-19. Наука и инновации в медицине. 7 (2): 81–84. doi: 10.35693/2500-1388-2022-7-2-81-84
- Зайцев А.А., Лещенко И.В. 2022. Продолжающийся симптоматический COVID-19 – практические рекомендации. Consilium Medicum. 24 (3): 209–212. doi: 10.26442/20751753.2022.3.201531
- Зайцев А.А., Терновская Н.А., Челан Е.А., Кулагина, Сидоров Ю.А., Лиходий В.И. 2022. Продолжающийся симптоматический COVID-19 – возможности фармакотерапии. Вестник современной клинической медицины. 15 (1): 26–33. doi: 10.20969/VSKM.2022.15(1).26-33
- Котова Н.В., Полянский А.В. 2021. Что делать с пациентом, перенесшим COVID-пневмонию? Опыт клинического использования Бовгиалурионидазы Азоксимер (Лонгидазы) для профилактики и лечения постковидного пневмофиброза лёгких. Главный врач ЮГА России. 4 (79): 11–12.
- Кузубова Н.А., Титова О.Н., Лебедева Е.С., Волчкова Е.В. 2021. Легочный фиброз, ассоциированный с COVID-19. РМЖ. Медицинское обозрение. 5 (7): 492–496. doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-7-492-496
- Основы иммунореабилитации при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Пособие для врачей. 2020. Под ред. М.П. Костинова. - М.: Группа МДВ. 112 с.
- Сафроненко В.А., Гасанов М.З. 2015. Физиотерапия и физиопрофилактика. Учеб.-метод. пособие ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, каф. внутренних болезней с основами общей физиотерапии № 1 – Ростов на Дону: Изд-во РостГМУ. 107 с.
- Французевич Л.Я., Бобков А.П., Петряйкин Ф.А., Кравченко Н.Ю., Краснова Т.Н., Белевский А.С. 2021. Перспективы применения N-ацетилцистеина у пациентов с длительными респираторными симптомами пост-COVID-19: данные научной литературы и собственный клинический опыт. Практическая пульмонология. 2: 42–52. doi: 10.24412/2409-6636-2021-12690
- Ходош Э.М., Ивахно И.В., Ефремова О.А., Оболонкова Н.И., Голивец Т.П., Хамнагадаев И.И. 2022. Клинические и патоморфологические паттерны диффузного альвеолярного поражения, обусловленного COVID-19, у пациентов, нуждающихся в респираторной поддержке. Актуальные проблемы медицины. 45 (1): 39–54. doi: 10.52575/2687-0940-2022-45-1-39-54
- Bazdyrev E., Rusina P., Panova M., Novikov F., Grishagin I., Nebolsin V. 2021. Lung Fibrosis after COVID-19: Treatment Prospects. Pharmaceuticals (Basel). 14 (8): 807. doi: 10.3390/ph14080807
- Bontsevich R., Vovk Y., Solovyova L. 2021. COVID-19: treatment of early chronic COVID syndrome. European Respiratory Journal Sep, 58 (suppl 65) PA3674. doi: 10.1183/13993003.congress-2021.PA3674
- Delpino M.V., Quarleri J. 2020. SARS-CoV-2 Pathogenesis: Imbalance in the Renin-Angiotensin System Favors Lung Fibrosis. Front Cell. Infect. Microbiol. 10: 340. doi: 10.3389/fcimb.2020.00340
- Desai A.D., Lavelle M., Boursiquot B.C., Wan E.Y. 2022. Long-term complications of COVID-19. Am. J. Physiol. Cell. Physiol. 322 (1): C1-C11. doi: 10.1152/ajpcell.00375.2021
- George P.M., Wells A.U., Jenkins R.G. 2020. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. Lancet. Respir. Med. 8 (8): 807–815. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30225-3

- Lechowicz K., Drożdżal S., Machaj F., Rosik J., Szostak B., Zegan-Barańska M., Biernawska J., Dabrowski W., Rotter I., Kotfis K. 2020. COVID-19: The potential treatment of pulmonary fibrosis associated with SARS-CoV-2 infection. *J. Clin. Med.* 9 (6): 1917. doi: 10.3390/jcm9061917
- Polak S.B., Van Gool I.C., Cohen D., von der Thüsen J.H., van Paassen J. 2020. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Mod Pathol.* 33 (11): 2128–2138. doi: 10.1038/s41379-020-0603-3

References

- Avdeev S.N. 2017. Novy'e vozmozhnosti terapii idiopaticheskogo legochnogo fibroza [New abilities in therapy of idiopathic pulmonary fibrosis]. *Pul'monologiya.* 27 (4): 502–514. doi: 10.18093 / 086901892017274502514
- Belocerkovskaya Yu.G., Romanovskix A.G., Smirnov I.P., Sinopal'nikov A.I. 2021. Dolgij COVID-19 [AI. Long COVID-19]. *Consilium Medicum.* 23 (3): 261–268. doi: 10.26442/20751753.2021.3.200805
- Bolevich C.B., Bolevich S.S. 2020. Kompleksny'j mexanizm razvitiya SOVID-19 [Complex mechanism of COVID-19 development]. *Sechenovskij vestnik.* 11 (2): 50–61. doi: 10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61
- Boncevich R.A., Vovk Ya.R., Adonina A.V., Solov'yova L.V. 2020. Opy't vedeniya pacienta s oslozhnenny'm techeniem SARS-CoV-2 infekcii: rannaya legochnaya reabilitaciya iprofilaktika pnevmofibroza (klinicheskij sluchaj) [Experience in managing a patient with a complicated course of SARS-CoV-2 infection: early pulmonary rehabilitation and prevention of pulmonary fibrosis (clinical case)]. *Aktual'ny'e problemy` mediciny`.* 43 (3): 365–372. doi: 10.18413/2687-0940-2020-43-3-365-372
- Vremenny'e metodicheskie rekomendacii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19) [Ministry of Health of Russia. Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19)»]. *Versiya 16 (18.08.2022).*
- Gajnitdinova V.V., Avdeev S.N., Merzhoeva Z.M., Berikxanov Z.G., Medvedeva I.V., Gorbacheva T.L. 2021. Opy't primeneniya N-acetilcisteina v kompleksnom lechenii srednetyazhelej COVID-associovannoj pnevmonii [N-acetylcysteine as a part of complex treatment of moderate COVID-associated pneumonia]. *Pul'monologiya.* 31 (1): 21–29. doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-21-29
- Efremova O.A., Kamy'shnikova L.A., Shelyakina E.V., Shkilyova I.Yu., Xodosh E'.M., Efimenko E.V. 2016. Rol' xronicheskoy obstruktivnoj bolezni lyogkix v razvitii polimorbidnoj patologii [The role of chronic obstructive pulmonary disease in the development of polymorbid pathology. scientific result]. *Nauchny'j rezul'tat. Medicina i farmaciya.* 2(4): 13–18. doi: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-13-18
- Zhestkov A.V., Xamitov R.F., Vizel' A.A., Zolotov M.O. 2022. Fibrozny'e porazheniya legochnoj tkani: vozmozhnosti lecheniya pacientov, perenessix COVID-19 [Fibrous lung tissue lesions: treatment opportunities for post-COVID-19 patients]. *Nauka i innovacii v medicine.* 7 (2): 81–84. doi: 10.35693/2500-1388-2022-7-2-81-84
- Zajcev A.A., Leshhenko I.V. 2022. Prodolzhayushhijsya simptomaticheskij COVID-19 – prakticheskie rekomendacii [Ongoing symptomatic COVID-19 – practical advice: A review]. *Consilium Medicum.* 24 (3): 209–212. doi: 10.26442/20751753.2022.3.201531
- Zajcev A.A., Ternovskaya N.A., Chelan E.A., Kulagina, Sidorov Yu.A., Lixodij V.I. 2022. Prodolzhayushhijsya simptomaticheskij COVID-19 – vozmozhnosti farmakoterapii [Ongoing symptomatic COVID-19 – pharmacotherapy possibilities]. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny`.* 15 (1): 26–33. doi: 10.20969/VSKM.2022.15(1).26-33
- Kotova N.V., Polyanskij A.V. 2021. Chto delat' s pacientom, perenesshim COVID-pnevmoniyu? Opy't klinicheskogo ispol'zovaniya Bovgialuronidazy` Azoksimer (Longidazy`) dlya profilaktiki i lecheniya post-kovidnogo pnevmofibroza lyogkix [What to do with a patient who has had COVID-pneumonia? Experience in the clinical use of Bovhyaluronidase Azoxymmer (Longidase) for the prevention and treatment of post-COVID pulmonary fibrosis]. *Glavny'j vrach YuGA Rossii.* 4 (79): 11–12.
- Kuzubova N.A., Titova O.N., Lebedeva E.S., Volchkova E.V. 2021. Legochny'j fibroz, associovanny'j s COVID-19 [Pulmonary fibrosis associated with COVID-19]. *RMZh. Medicinskoe obozrenie.* 5 (7): 492–496. doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-7-492-496.



- Osnovy` immunoreabilitacii pri novej koronavirusnoj infekcii (COVID-19) [Fundamentals of immunorehabilitation for a new coronavirus infection (COVID-19)]. Posobie dlya vrachej. 2020. Pod. red. M.P. Kostinova. - M.: Gruppya MDV. 112 s.
- Safronenko V.A., Gasanov M.Z. 2015. Fizioterapiya i fizioprofilaktika [Physiotherapy and physioprophyllaxis]. Ucheb.-metod. posobie GBOU VPO RostGMU Minzdrava Rossii, kaf. vnutrennix boleznej s osnovami obshhej fizioterapii № 1 - Rostov na Donu: Izd-vo RostGMU. 107 s.
- Franctuzevich L.Ya., Bobkov A.P., Petryajkin F.A., Kravchenko N.Yu., Krasnova T.N., Belevskij A.S. 2021. Perspektivy` primeneniya N-acetilcisteina u pacientov s dlitel`ny`mi respiratorny`mi simptomami post-COVID-19: danny`e nauchnoj literatury` i sobstvenny`j klinicheskij opyt [Prospects for the use of N-acetylcysteine in patients with prolonged post-COVID-19 respiratory symptoms: evidence from the scientific literature and own clinical experience]. Prakticheskaya pul`monologiya. 2: 42–52. doi: 10.24412/2409-6636-2021-12690
- Hodosh E.M., Ivaxno I.V., Efremova O.A., Obolonkova N.I., Golivecz T.P., Xamnagadaev I.I. 2022. Klinicheskie i patomorfologicheskie patterny` diffuznogo al`veolyarnogo porazheniya, obuslovlennogo COVID-19, u pacientov, nuzhdayushhixsya v respiratornoj podderzhke [Clinical and pathological patterns of diffuse alveolar damage due to COVID-19 in patients requiring respiratory support]. Aktual`ny`e problemy` mediciny`. 45 (1): 39–54. doi: 10.52575/2687-0940-2022-45-1-39-54
- Bazdyrev E., Rusina P., Panova M., Novikov F., Grishagin I., Nebolsin V. 2021. Lung Fibrosis after COVID-19: Treatment Prospects. Pharmaceuticals (Basel). 14 (8): 807. doi: 10.3390/ph14080807
- Bontsevich R., Vovk Y., Solovyova L. 2021. COVID-19: treatment of early chronic COVID syndrome. European Respiratory Journal Sep, 58 (suppl 65) PA3674. doi: 10.1183/13993003.congress-2021.PA3674
- Delpino M.V., Quarleri J. 2020. SARS-CoV-2 Pathogenesis: Imbalance in the Renin-Angiotensin System Favors Lung Fibrosis. Front Cell. Infect. Microbiol. 10: 340. doi: 10.3389/fcimb.2020.00340
- Desai A.D., Lavelle M., Boursiquot B.C., Wan E.Y. 2022. Long-term complications of COVID-19. Am. J. Physiol. Cell. Physiol. 322 (1): C1-C11. doi: 10.1152/ajpcell.00375.2021
- George P.M., Wells A.U., Jenkins R.G. 2020. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. Lancet. Respir. Med. 8 (8): 807–815. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30225-3
- Lechowicz K., Drożdżal S., Machaj F., Rosik J., Szostak B., Zegan-Barańska M., Biernawska J., Dabrowski W., Rotter I., Kotfis K. 2020. COVID-19: The potential treatment of pulmonary fibrosis associated with SARS-CoV-2 infection. J. Clin. Med. 9 (6): 1917. doi: 10.3390/jcm9061917
- Polak S.B., Van Gool I.C., Cohen D., von der Thüsen J.H., van Paassen J. 2020. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. Mod Pathol. 33 (11): 2128–2138. doi: 10.1038/s41379-020-0603-3

Конфликт интересов: о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

Conflict of interest: no potential conflict of interest related to this article was reported.

Поступила в редакцию 12.10.2022

Received 12.10.2022

Поступила после рецензирования 15.11.2022

Revised 15.11.2022

Принята к публикации 15.11.2022

Accepted 15.11.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Бонцевич Роман Александрович, кандидат медицинских наук, доцент, врач-пульмонолог, терапевт, клинический фармаколог детского медицинского центра «Азбука здоровья» и клиники «Любимый доктор», доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород, Россия

 [ORCID: 0000-0002-9328-3905](https://orcid.org/0000-0002-9328-3905)

Roman A. Bontsevich, MD, PhD, Associate Professor; pulmonologist, therapist and clinical pharmacologist of the medical centers «Azбуka zdorov'ya» and «Lyubimyj doctor», Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod National Research University, Belgorod, Russia



Заева Антонина Анатольевна, врач-педиатр
ООО «Клиника амбулаторной хирургии плюс»,
ООО «Клиника Евромед», г. Белгород, Россия

 [ORCID: 0000-0002-3769-6027](https://orcid.org/0000-0002-3769-6027)

Antonina A. Zaeva, MD, pediatrician of the LLC
«Ambulant Surgery Clinic Plus» and LLC «Eu-
romed Clinic», Belgorod, Russia

Гаврилов Павел Владимирович, кандидат ме-
дицинских наук, ведущий научный сотрудник,
руководитель направления «Лучевая диагности-
ка», Санкт-Петербургский научно-
исследовательский институт фтизиопульмо-
нологии, г. Санкт-Петербург, Россия

 [ORCID: 0000-0003-3251-4084](https://orcid.org/0000-0003-3251-4084)

Pavel V. Gavrilov, MD, PhD, Leading Researcher,
Head of the Department of Radiology Saint-
Petersburg State Research Institute of Phthisiopul-
monology, Saint-Petersburg, Russia