DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-367-375

Постковидный синдром: факторы риска, патогенез, диагностика и лечение пациентов с поражением органов дыхания после COVID-19 (обзор исследований)

Т.Н. Биличенко

ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ
При COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения развиваются выраженные воспалительные изменения в легких и других органах, вовлеченных в патологический процесс, с соответствующими симптомами и функциональными нарушениями, сохраняющимися дольше 12 нед., обозначенными как постковидный синдром (ПКС) и требующими лечения. В обзоре представлены патогенетические основы ПКС, поражение органов при котором носит системный характер. Особое внимание уделено изменениям, развивающимся в органах дыхательной системы (ателектазы в альвеолярных структурах легких, ремоделирование эпителия бронхов, отложение гиалуроновой кислоты в просвете альвеол, бронхов и периальвеолярном интерстиции с образованием соединительной ткани), которые в отдаленном периоде, особенно у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и сопутствующими заболеваниями органов дыхания, приводят к фиброзным изменениям. Это в свою очередь затрудняет прохождение кислорода и углекислого газа через стенку альвеол, ухудшает переносимость физической нагрузки и качество жизни, а у пожилых пациентов увеличивает летальность. Обозначены основные направления патогенетически обусловленной терапии пациентов с поражением органов дыхания в амбулаторных условиях, обеспечивающей сокращение сроков реабилитации и улучшение здоровья пациентов.
КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: постковидный синдром, альвеолярный эпителий, ателектазы, коморбидность, реабилитация.
ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: *Биличенко Т.Н. Постковидный синдром: факторы риска, патогенез, диагностика и лечение пациентов с поражением органов дыхания после COVID-19 (обзор исследований). РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(7):367–375. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-367-375.*

Postcovid syndrome: risk factors, pathogenesis, diagnosis and treatment of patients with respiratory damage after COVID-19 (overview)

T.N. Bilichenko

Research Institute of Pulmonology of the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT
In COVID-19 of moderate to severe degree, there are significant inflammatory changes in the lungs and other organs involved in the pathological process with corresponding symptoms and functional disorders lasting longer than 12 weeks. They are designated as postcovid syndrome (PCS) and require further treatment. The article presents the pathogenetic mechanism of PCS, in which organ damage has the systemic nature. Special attention is paid to the changes in the organs of the respiratory system (atelectasis in the alveoli within the lungs, remodeling of the bronchial epithelium, hyaluronan deposition in the lumen of alveoli, bronchi and perialveolar interstitial with the formation of connective tissue), which in the long term lead to fibrous changes, especially in patients with severe COVID-19 and concomitant respiratory diseases. This, in turn, makes oxygen and carbon dioxide to pass through the alveoli wall with difficulties, decreases exercise tolerance and life quality, and increases mortality in elderly patients. The article also outlines the main directions of pathogenetically conditioned therapy of patients with respiratory disorder in the outpatient settings, providing a decrease in rehabilitation period and improving the patients condition.
KEYWORDS: postcovid syndrome, alveolar epithelium, atelectasis, comorbidity, rehabilitation.
FOR CITATION: *Bilichenko T.N. Postcovid syndrome: risk factors, pathogenesis, diagnosis and treatment of patients with respiratory damage after COVID-19 (overview). Russian Medical Inquiry. 2022;6(7):367–375 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-367-375.*

Введение

Актуальность проблемы постковидного синдрома (ПКС) связана с широким распространением респираторной вирусной SARS-CoV-2-инфекции (COVID-19) в России и в мире и недостаточной информированностью медицинских работников о ее последствиях. По данным Роспотребнадзора, на 31 марта 2022 г. в России было зарегистрировано 17 842 925 человек с подтвержденным диагнозом COVID-19, в том числе в Москве 2 757 421 человек, из которых умерли 368 722 (2,07%) и 43 138 (1,56%) человек соответственно [1]. Легкое заболевание без пневмонии или с пневмонией с поражением до 25% ткани легких регистрировалось в 81% случаев, а около 19% пациентов имели среднетяжелое и тяжелое течение инфекции и нуждались

в госпитализации. В легких случаях выздоровление наступало в сроки от 2 до 6 нед., но у части пациентов продолжительность выздоровительного периода увеличивалась. После госпитализации по поводу тяжелого COVID-19 до 20% пациентов отмечали сохранение симптомов разной степени выраженности, среди которых преобладали признаки поражения органов дыхания и сосудов [2].

Цель обзора: определить патогенетические основы ПКС и тактику ведения пациентов с поражением органов дыхания после COVID-19 в амбулаторных условиях.

Этиология COVID-19

COVID-19 вызывается вирусом SARS-CoV-2, который с 2019 г. имеет эпидемическую циркуляцию и в 2020 г. стал причиной пандемии. Вирус SARS-CoV-2 отличается высокой изменчивостью, и предположение, что он со временем ослабеет и перейдет в категорию эндемических инфекций, подобно другим респираторным, не подтверждается. Появление новых штаммов сопровождается повышенной заболеваемостью с увеличением числа случаев госпитализации и летальных исходов. За 2020–2021 гг. были выявлены несколько штаммов, обозначенных в соответствии с системой классификации ВОЗ как «британский» штамм — альфа (B.1.1.7), «южноафриканский» — бета (B.1.351), «бразильский» — гамма (P.1), 2 подвида «индийского» штамма — дельта и каппа (B.1.617.2 и B.1.617.1), 26 ноября 2021 г. выявлен «южноафриканский» штамм — омикрон (B.1.1.529). В феврале — марте 2022 г. среди населения России выявлено 2 штамма вируса: дельта (B.1.617.2) и омикрон (B.1.1.529) [3, 4]. В последних штаммах мутации L452R и F486 обеспечивают повышенную трансмиссивность (заразность), первая из мутаций, обнаруженная еще в дельта-штамме, позволяет легче связываться с рецептором ACE2, через который вирус попадает в клетки человека, а F486 ослабляет нейтрализацию антител и помогает ускользать от иммунитета, созданного вакциной. По данным ВОЗ, штамм омикрон отличается повышенной заразностью в связи с наличием 15 мутаций в рецепторной области S-белка кроме других мутаций, что увеличивает скорость передачи вируса. Если в начале пандемии среднее число заразившихся от инфицированного человека в наивной популяции составляло 1,5–2,5 и инкубационный период варьировал от 1 до 10 дней, то для штамма омикрон этот показатель равен 5, а инкубационный период сократился до 2,5–4 дней. Резко увеличилось и число репродукций R: с 0,8 до 1,4 — столько человек в среднем заражает один инфицированный [5].

Патогенез и клиническая картина COVID-19 и ПКС

COVID-19 обусловлен попаданием SARS-CoV-2 в клетку путем присоединения к рецепторам АПФ2 с помощью трансмембранного гликопротеина CD147 [6]. Клеточная трансмембранная сериновая протеаза типа 2 способствует связыванию вируса с АПФ2, активируя его S-протеин, необходимый для проникновения SARS-CoV-2 в клетку. При этом и структура домена связывания у клиновидного гликопротеина на поверхности вируса SARS-CoV-2 более сильная, чем у других ТОРС-подобных коронавирусов, так как он имеет сайт для расщепления фуриноподобными протеазами. Рецепторы АПФ2 имеются на эндотелиальной и эпителиальной поверхности альвеол, на энтероцитах слизистой оболочки тонкой кишки, на клетках надпочечников, мочевого пузыря, головного мозга (зоны гипоталамуса и гипофиза), эндотелия сосудов и макрофагах. При COVID-19 наиболее часто поражаются эпителий гортани, мерцательный эпителий дыхательных путей, альвеолоциты I и II типов с развитием диффузного альвеолярного повреждения и респираторного дистресс-синдрома [7]. У части пациентов выявляется специфическое поражение эндотелия сосудов легких, миокарда, почек и других органов в виде эндотелиита и выраженного альвеолярного геморрагического синдрома, обусловленных прямой вирусной инвазией или иммуноопосредованным повреждением. Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) проявляется симптомами катарального гастроэнтероколита. Повреждение иммунокомпетентных органов сопровождается апоптозом и пироптозом лимфоцитов, преимущественно $CD4^+$ Т-клеток, что лежит в основе лимфопении, синдрома гиперактивности макрофагов, гемофагоцитарного синдрома, нетоза нейтрофильных лейкоцитов и является одной из причин синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Нарушения гемостаза обусловлены гиперкоагуляцией и иммунотромбозом, включающим повышение уровня фактора свертывания VIII, фактора Виллебранда, фибриногена и концентрации D-димера, а также эндотелиопатией. Диссеминация SARS-CoV-2 из системного кровотока или через пластинку решетчатой кости в сочетании с эндотелиопатией могут стать причиной поражения головного мозга.

Морфологической основой проявлений ПКС со стороны дыхательной системы являются экссудативно-пролиферативное воспаление и диффузное повреждение альвеолярного эпителия с его последующим ремоделированием, ателектазы (дистелектазы), геморрагические инфаркты, а также кровоизлияния в легочную ткань в остром периоде болезни [7]. При гистологическом исследовании легочной ткани на 4–37-е сутки болезни у погибших обнаружены выраженный внутриальвеолярный отек, гиалиновые мембраны, выстилающие контуры респираторных бронхиол, альвеолярных ходов и мешочков альвеол в виде полосок разной толщины. Отмечены: повреждение эпителия, связанное с вирусным воздействием, — десквамация бронхиального и бронхиолярного эпителия, альвеолоцитов I и II типа, пролиферация альвеолоцитов II типа; полнокровие ветвей легочных артерий и вен, капилляров межальвеолярных перегородок с повреждением и десквамацией эндотелиоцитов, сладжами эритроцитов, организующимися и фибриновыми тромбами, очагами периваскулярных кровоизлияний, внутрибронхиолярными и внутриальвеолярными скоплениями эритроцитов. У трети умерших выявлены очаговые кровоизлияния и/или геморрагические инфаркты. В эндотелии сосудов у пациентов с COVID-19 обнаружена выраженная экспрессия фактора VIII [7].

С учетом представленных данных можно предполагать, что экссудативная фаза воспаления может разрешиться с полным восстановлением структуры легких. Появление фибробластической ткани с уплотнением межальвеолярных и междольковых перегородок, десквамацией альвеолярного эпителия в экссудативно-пролиферативной фазе воспаления приводит к образованию соединительной ткани и рубцовым изменениям в легких. Кроме того, у пациен-

тов с тяжелыми формами заболевания имеет место поражение сосудов легких в виде эндотелиита и ДВС-синдрома, что также нарушает восстановление тканей.

В течении COVID-19 различают: острую стадию, когда симптомы определяются не дольше 4 нед. от начала болезни; продолжающуюся симптоматическую стадию в течение 4–12 нед. от начала заболевания; состояние после заболевания (ПКС), когда симптомы сохраняются дольше 12 нед. и их нельзя объяснить альтернативным диагнозом [2]. В соответствии с МКБ-10 ПКС относится к разделу медицины «Инфекционные и паразитарные болезни» и кодируется как личный анамнез COVID-19 (U08.9) или состояние после COVID-19 (U09.9) с указанием проявлений болезни. Критерием диагноза ПКС является наличие перенесенной инфекции, подтвержденной положительным результатом ПЦР на РНК вируса SARS-CoV-2, или вероятного случая инфекции COVID-19 с обнаружением иммуноглобулина G (IgG) или суммарных IgM, IgG к вирусу SARS-CoV-2. ПКС не связан с активной вирусной инфекцией и риском заражения окружающих. Пример формулировки диагноза ПКС: U09 Состояние после COVID-19. Постковидный синдром (ПЦР РНК SARS-CoV-2 назофарингеального мазка положительный, дата; КТ-4, дата): Состояние после ИВЛ. Остаточные интерстициальные изменения легких с преобладанием фиброза, кавитация верхних долей. Дыхательная недостаточность II степени. Головная боль. Нарушение сна. Артралгия. Кожные проявления (выпадение волос).

COVID-19 может протекать с разной выраженностью симптомов и степенью тяжести, от легкой до критической, которая определяется прежде всего объемом поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТГК), выраженностью дыхательной, сердечно-сосудистой и органной недостаточности [2]. К группе риска тяжелого течения COVID-19 и связанных с ним последствий для здоровья относятся пациенты, имеющие группу крови А (II), мужского пола (отношение шансов (ОШ) 1,59, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,53–1,65), чернокожие (ОШ 1,48, 95% ДИ 1,30–1,69), южноазиатские народы (ОШ 1,44, 95% ДИ 1,32–1,58), лица пожилого возраста (ОШ 1,59 на 10 лет, 95% ДИ 1,19–2,13), курильщики (ОШ 1,07, 95% ДИ 0,98–1,18) [4]. Наличие у пациента хронических болезней увеличивает риск тяжелого течения и летального исхода при COVID-19. При ишемической болезни сердца (ИБС) показатель летальности в 5,1 раза выше, чем при ее отсутствии (10,4% и 2,2% соответственно; ОШ 5,16, 95% ДИ 5,16–8,49, p<0,0001), при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) — в 3,5 раза (4,8% и 1,4% соответственно; ОШ 3,55, 95% ДИ 1,88–6,79, p<0,001), при сахарном диабете (СД) — в 1,9 раза (19,3% и 11,1% соответственно; ОШ 1,92, 95% ДИ 1,48–2,48, p<0,001), при артериальной гипертонии (АГ) — в 1,1 раза (38,7% и 22,2% соответственно; ОШ 1,09, 95% ДИ 1,05–1,14, p<0,001). Хроническая почечная недостаточность увеличивает частоту неблагоприятного исхода в 3,7 раза (ОШ 3,69, 95% ДИ 3,09–4,39), ожирение с индексом массы тела 40 кг/м^2 и выше — в 1,9 раза (ОШ 1,92, 95% ДИ 1,72–2,13). Риск тяжелого течения этой инфекции также повышен при аутоиммунных заболеваниях, иммуносупрессивных состояниях, гематологических злокачественных новообразованиях [6].

Анализ данных КТГК 260 594 пациентов (соотношение мужчин и женщин 44%/56%, средний возраст 49,5 года), проведенный с помощью искусственного интеллекта, показал, что частота поражения легких варьировала от 64,0% до 79,9%: изменения до 25% (КТ-1) поражения легких имели место в 46,2–56,9% случаев, до 50% (КТ-2) — в 15,5–22,3%, до 75% (КТ-3) — в 4,3–5,7% и больше 75% (КТ-4) — в 0,2–0,5% [8].

Основными причинами смерти при COVID-19 были: острый респираторный дистресс-синдром — 93,2% случаев, сердечно-сосудистые осложнения — 3,7% и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) — 1,0%. Летальность среди пациентов, находившихся на кислородотерапии, составила 10,1% и увеличивалась при переводе на неинвазивную (36,8%) или инвазивную (76,5%) вентиляцию легких. Риск смерти увеличивался с возрастом, при наличии ИБС, ожирения, СД 2 типа, и в возрастных группах старше 50 лет у мужчин он был достоверно выше, чем у женщин [9]. Изменения в легких после тяжелого заболевания могут сохраняться длительное время и обусловливать симптомы ПКС. Ранее проведенные исследования у 54 пациентов через 24 мес. после перенесенного COVID-19 выявили, что показатели ОФВ$_1$, ФЖЕЛ, общей емкости легких и диффузионной способности <80% должной величины имелись соответственно у 10 (18,2%), 9 (16,4%), 6 (10,9%) и 29 (52,7%) пациентов и дистанция, пройденная в тесте с 6-минутной ходьбой, была у них меньше, чем в группе сравнения [10].

На стадии выздоровления после COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения у значительной части пациентов отмечается широкий спектр меняющихся во времени физических или ментальных проявлений, связанных с остаточным воспалением, иммунной дисфункцией после вирусного повреждения органов, а также с неспецифическими эффектами госпитализации и последствиями интенсивной терапии, социальной изоляции и обострением сопутствующих хронических заболеваний.

Наиболее частые симптомы, регистрируемые до 12 нед. от начала заболевания, включали усталость (15–87% пациентов), одышку (10–71%), боль в груди (12–44%), кашель (17–34%), а также сердцебиение, перебои в сердце, психологические и когнитивные расстройства, нарушение обоняния и желудочно-кишечные расстройства [2]. При этом у одной трети пациентов отмечалось более 1 симптома, в том числе такие, как боли в суставах, головная боль, головокружения, насморк, плохой аппетит, боли в мышцах, бессонница, выпадение волос, повышенная потливость, расстройство стула и неконтролируемое изменение массы тела.

Среди симптомов продолжительностью более 12 нед. (собственно ПКС) были: усталость — 47% (95% ДИ 27–68%), одышка — 22,0% (95% ДИ 12–32%), нарушение сна — 36% (95% ДИ 10–74%), депрессия — 22,0% (95% ДИ 20–24%), выпадение волос — 23% (95% ДИ 21–25%), когнитивные нарушения — 24,0% (95% ДИ 18–21%) [11]. Некоторые пациенты отметили нехватку дыхания, боль при дыхании, боль в грудной клетке, постоянный кашель, изменение ритма сердца. Анализ данных показал, что повышенный риск ПКС имели женщины (ОШ 1,49, 95% ДИ 1,24–1,79), а также лица с нарушениями ментального здоровья (ОШ 1,46, 95% ДИ 1,17–1,83) и общего здоровья (ОШ 1,62, 95% ДИ 1,25–2,09), с бронхиальной астмой (БА) (ОШ 1,32, 95% ДИ 1,07–1,62), с избыточной массой тела (ОШ 1,16, 95% ДИ 1,12–1,21), с ожирением (ОШ 1,53, 95% ДИ 1,47–1,59), курильщики (ОШ 1,35, 95% ДИ 1,28–1,41) и пациенты после госпитализации по поводу COVID-19 (ОШ 3,46, 95% ДИ 2,93–4,09) [11].

Исследователи [12], повторно обследовав 81 пациента (средний возраст 51,8±11,7 года) с исходными изменениями в легких через 90–111 дней после COVID-19, попытались выявить лиц, подверженных риску развития последствий со стороны легких. Отсутствие симптомов заболевания констатировали в 33% случаев и полное разрешение по данным КТГК — в 56,8%. Лидирующими исходными признаками на КТГК в группах полного разрешения (ПР) и остаточных изменений (ОИ) были: «матовое стекло» — 68,6% и 73,9% соответственно, консолидация — 17,1% и 8,7%, смешанный паттерн — 14,3% и 17,4%. Через 3 мес. в группе ОИ изменения по типу «матового стекла» имели 45,7% пациентов, по типу паренхиматозных полос — 25,7%, смешанные изменения в виде паренхиматозных полос и «матового стекла» — 17,2%, бронхоэктазов — 17,2%, утолщения междольковых перегородок — 11,4%. По сравнению с обследованными с ПР вирусной пневмонии пациенты с ОИ были старше по возрасту (59,6±9,3 года и 45,8±13,8 года), курильщиков среди них было 51,8% (28,3%), мужчин — 60,0% (63%), имели ИМТ >25 кг/м^2 — 60,0% (26,0%). Сопутствующие заболевания, среди которых преобладали СД, АГ и ХОБЛ, имелись соответственно у 80% с ОИ и у 43,5% с ПР; продолжительность лечения в стационаре у пациентов с ОИ была больше (11,2±4,1 дня и 7,6±2,3 дня соответственно), а в ОИТ находились 28,6% пациентов против 6,5% пациентов с ПР. По данным клинического обследования, количество лейкоцитов крови, уровень СРБ, балл тяжести пневмонии в группе ОИ по сравнению с группой ПР были выше, а исходная сатурация в период госпитализации — ниже (88,1±2,2% и 92,3±3,8% соответственно), терапия стероидами применялась только у 51,8% пациентов (против 84,8% в группе ПР).

Метаанализ данных 7 публикаций с результатами исследования функции дыхания пациентов с хроническими болезнями органов дыхания (БОД) и без таковых через 30 и более дней от начала COVID-2019 выявил нарушение диффузионной способности легких (ДСЛ) у 39,0% пациентов, нарушение вентиляционной функции легких (ВФЛ) рестриктивного и обструктивного типа у 15,0% и обструктивного типа у 7,0%. Тест с 6-минутной ходьбой с контролем ЧДД и ЧСС, SpO_2 до и после ходьбы по 30-метровому коридору выявил снижение переносимости физической нагрузки (тест считается положительным при десатурации при ходьбе ≥4% от исходного уровня в покое) [13].

В целом к основным патогенетическим механизмам ПКС, определяющим появление различных симптомов, в том числе легочных, можно отнести следующие:

1) иммунные нарушения в виде уменьшения общего количества B-, T- и NK-клеток в крови пациентов с COVID-19, особенно при тяжелой форме течения инфекции, с сохранением функции $CD4^+$, $CD8^+$ T-клеток и NK-клеток и дисрегуляция T-клеточных реакций, что может вызывать иммунопатологию с замедлением ликвидации воспалительных изменений в тканях органов [6];
2) фиброзирование легочной ткани под действием вируса SARS-CoV-2 и в результате повышения активности трансформирующего фактора роста β (TGF-β) [14];
3) воспаление и продукция цитокинов ИЛ-1, TNF, $CD31^+$ в эндотелии и молекул адгезии ($EpCAM^+$) в альвеолах, их влияние на синтез и отложение гиалуроновой кислоты-2 (HAS-2) и деление фибробластов [15];
4) апоптоз нейтрофилов и нетоз с образованием в дыхательных путях секрета, содержащего ДНК и гиалуроновую кислоту (линейный гликозаминогликан) [16];
5) поражения альвеолоцитов II типа с нарушением синтеза и реутилизации легочного сурфактанта и его дефицитом, способствующим ателектазам (дистелектазам) альвеолярных структур [17];
6) повреждение эндотелия сосудов легких с микротромбами и нарушением микроциркуляции [7].

Таким образом, коррекция этих патологических процессов посредством назначения противовоспалительной и антифиброзной терапии, улучшение микроциркуляции, уменьшение тромбообразования — все это может способствовать, в частности, восстановлению легочной ткани.

Лечение пациентов с поражением органов дыхания после COVID-19

Ввиду многофакторности патогенеза ПКС его клинические проявления варьируют в широком диапазоне и могут затрагивать различные органы и системы. В связи с этим рабочая классификация ПКС [2, 18] предусматривает выделение респираторного, кардиального, гастроинтестинального, ренального, эндокринного, неврологического, психопатологического, ревматического, дерматологического вариантов течения, а также форм с нутритивной недостаточностью и повреждением клеток крови.

На амбулаторном этапе при обращении пациента с ПКС за медицинской помощью оценивают выраженность воспаления на основании данных клинического анализа крови, уровней СРБ, ферритина, трансаминаз. При признаках сердечной недостаточности определяют натрийуретический пептид, тропонин, D-димер; при артралгиях и миалгиях — антинуклеарные антитела и креатинфосфокиназу, а при мышечной слабости — глюкозу крови и уровень гормонов щитовидной железы. Для выявления поражения почек исследуются мочевина и креатинин крови. При поражении легких проводится рентгенография грудной клетки через 3 или 6 мес. от начала болезни, а при подозрении на ТЭЛА мелких ветвей — КТГК с ангиографией, ЭКГ, УЗИ сердца. Спирометрическое исследование целесообразно проводить через 6 или 12 нед. от начала заболевания. При каждом посещении терапевта измеряется показатель пульсоксиметрии в покое и после 40 шагов по кабинету или в пробе «сесть-встать». Целевой уровень SpO_2 составляет 94–98%. На завершающем этапе лечения проводится тест с 6-минутной ходьбой.

Признаки поражения органов дыхания (респираторные симптомы, нарушение вентиляционной или диффузионной функции легких, остаточные интерстициальные изменения в легких с преобладанием фиброза / матового стекла, консолидации/кавитации и др. с дыхательной недостаточностью, состояние после ИВЛ, экстракорпоральной мембранной оксигенации) занимают лидирующее место в структуре симптомов ПКС и наиболее выражены при хронических БОД [2]. Воспаление, обусловленное продуктами метаболизма микроорганизмов, вызывает местные нарушения, как тканевые, так и иммунные. Иммунные нарушения выражаются в снижении функциональной способности клеток защиты, ослаблении различных звеньев гуморального иммунитета. Само воздействие инфекционного агента часто становится

причиной вторичного угнетения иммунитета. Назначение иммуномодулирующих лекарств позволяет сократить продолжительность воспалительной реакции и сроки выздоровления [14].

В течение ряда лет для лечения пациентов с пневмонией и обострениями хронических БОД применяется отечественный препарат азоксимера бромид (АзБ) (Полиоксидоний®, ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия), который относится к классу водорастворимых производных гетероцепных алифатических полиаминов [19]. Данный класс соединений не имеет аналогов в мире как по структуре, так и по свойствам. Наиболее выраженный эффект АзБ проявляется в увеличении относительного и абсолютного содержания Т-лимфоцитов с фенотипом $CD3^+$, $CD4^+$, повышении соотношения $CD4^+/CD8^+$Т-лимфоцитов, увеличении содержания IgA и IgG в сыворотке крови преимущественно у лиц с исходно сниженными значениями данных показателей. При исходно повышенных показателях отмечена нормализация содержания лейкоцитов крови. В экспериментах *in vitro* было показано, что АзБ подавляет способность нейтрофилов к нетозу — формированию нейтрофильных внеклеточных ловушек [14]. Обладая антиоксидантными свойствами и мембраностабилизирующей активностью, АзБ обеспечивает удаление из организма активных радикалов кислорода и продуктов перекисного окисления липидов, ингибирует свободнорадикальные реакции, проявляет выраженную антитоксическую активность в связи с блокированием растворимых веществ, токсичных для живых клеток, и микрочастиц, что особенно важно при развитии респираторной инфекции. Назначение АзБ пациентам с SARS-CoV-2-инфекцией патогенетически обосновано [14, 20], и он продемонстрировал указанные свойства при лечении пациентов в остром периоде COVID-19 [21] и периоде выздоровления [22]. В исследовании С.В. Ефимова и соавт. [21] у 32 человек, госпитализированных с COVID-19, включая 22 человека с тяжелым течением болезни, благодаря применению АзБ в комплексной стандартной терапии на 9–10-й день удалось добиться улучшения состояния, нормализации SpO_2 крови, снижения уровня СРБ, все пациенты были выписаны. На 28–72-й день исследования не было зарегистрировано случаев вторичной инфекции или отложенной смертности. К.В. Касьяненко и соавт. [22] в проспективном открытом сравнительном неинтервенционном клиническом исследовании в параллельных группах оценили влияние АзБ на выраженность и длительность некоторых симптомов, сохраняющихся свыше 12 нед. после перенесенной SARS-CoV-2-инфекции, и уровень хронического стресса методом стандартного опроса. Опытную группу составили 55 человек, которые принимали АзБ в течение 10 дней, а группу сравнения — 35 человек, которые не получали медицинских препаратов. Установлено статистически значимое снижение частоты выявления боли в суставах и мышцах, головной боли, частоты гипосмии, нарушения концентрации внимания, головокружения на 10-й день наблюдения в опытной группе по сравнению с группой сравнения.

После COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения с признаками дыхательной и сердечной недостаточности на фоне сопутствующих хронических болезней легких и сердца, СД и других состояний, ассоциированных с нарушением иммунитета, повышен риск развития фиброзного процесса в легких [2, 12, 13]. Некоторых пациентов беспокоят одышка, кашель, тяжесть в грудной клетке и снижение переносимости физической нагрузки, в анализе крови имеются воспалительные изменения. Для восстановления легочной ткани и снижения риска развития легочного фиброза пациентам группы риска тяжелого течения заболевания, указанным ранее, рекомендуется введение ферментного препарата бовгиалуронидаза азоксимер (БовА). Выраженные противофиброзные свойства препарата обеспечиваются конъюгацией гиалуронидазы с носителем производного АзБ, что увеличивает устойчивость фермента к денатурирующим воздействиям. Препарат обладает гиалуронидазной ферментативной активностью пролонгированного действия, хелатирующими, антиоксидантными и иммуномодулирующими свойствами и умеренно выраженным противовоспалительным действием [23]. Эффективность БовА доказана в сравнительных исследованиях по лечению интерстициальных заболеваний легких и повреждения легких, вызванных COVID-19. Было продемонстрировано уменьшение одышки, улучшение показателей газообмена, ВФЛ, уменьшение объема поражения легочной ткани по данным КТГК и улучшение переносимости физической нагрузки после курсового применения БовА [24–26].

В открытом сравнительном многоцентровом проспективном исследовании DISSOLVE среди 160 пациентов с остаточными изменениями в легких, выявленными не позднее 2 мес. после выписки из стационара после COVID-19, была подтверждена эффективность БовА в профилактике и лечении поствоспалительного пневмофиброза и интерстициальных изменений легких [26]. В группе пациентов, получивших препарат в дозе 3000 МЕ 1 раз в 5 дней внутримышечно, на 75-й день уменьшалась одышка, увеличивалась ФЖЕЛ, сатурация крови, дистанция пути в тесте с 6-минутной ходьбой. Этот эффект сохранялся на 180-й день и превышал таковой в группе базисной терапии.

Некоторых пациентов с ПКС длительно беспокоят респираторные симптомы (РС) (кашель, мокрота, хрипы в груди), связанные с поражением бронхов после перенесенной вирусной инфекции, регистрируется нарушение вентиляционной функции легких. В этих случаях применяются ингаляционные β_2-агонисты и м-холинолитики короткого действия до исчезновения РС. Небулайзерная терапия комбинацией β_2-агониста и антихолинергического средства может обеспечивать более выраженный бронходилатирующий эффект, чем каждый препарат в отдельности. В соответствии с рекомендациями GINA (2021) и GOLD (2021) в период выздоровления после COVID-19 у пациентов с БА и ХОБЛ должно быть продолжено лечение, соответствующее тяжести заболевания [27, 28]. Основа базисной терапии ХОБЛ — длительно действующие бронходилататоры, которые увеличивают проходимость дыхательных путей и уменьшают выраженность феномена «воздушной ловушки» и гиперинфляцию легких, следовательно, уменьшают симптомы ХОБЛ. Препаратами первой линии являются длительно действующие β_2-агонисты и длительно действующие антихолинергические препараты как в монотерапии, так и в комбинации.

После COVID-19 у части пациентов регистрируются обострения БА и ХОБЛ, что связано с увеличением синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, -6, -11) в эпителиальных клетках дыхательных путей [29]. Ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) оказывают противовоспалительное действие, уменьшают выраженность отека слизистой бронхов, продукцию слизи, образование мокроты и гиперреактивность дыхательных путей. Если пациент с ХОБЛ или БА

получал иГКС до вирусной инфекции, то после инфекционного заболевания прием иГКС при обострении заболевания должен быть продолжен в повышенной дозе с использованием иГКС при помощи дозированного аэрозольного ингалятора и спейсера или небулайзера. Применение иГКС обосновано у тех, кто ранее получал это лечение в качестве базисной терапии, т. е. пациентам с БА и ХОБЛ прерывать базисную терапию иГКС не рекомендуется, чтобы избежать обострения заболеваний. Данных о влиянии иГКС на степень тяжести COVID-19 и исходы заболевания пока недостаточно, но при наличии показаний к иГКС эти лекарства назначаются пациентам с ПКС коротким курсом до 7–10 дней, если они не являлись базисной терапией [30].

Антибактериальные препараты назначаются пациентам с ПКС только при присоединении бактериальной инфекции, с увеличением количества вязкого гнойного бронхиального секрета и применяются одновременно с муколитиками и отхаркивающими средствами. Предполагается, что применение препарата гиалуронидазы, разрушающего гиалуроновую кислоту и снижающего вязкость бронхиального секрета, может быть полезно при ПКС [16, 31, 32].

Важнейшим фактором, обусловливающим проявления ПКС и системное нарушение микроциркуляции в различных органах, является системная дисфункция эндотелия, эндотелиит [33]. Наиболее ярко клиническая картина проявляется при поражении микроциркуляторного звена легких, являясь основанием для выполнения однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) легких с целью выявления нарушений микроциркуляции. Данные ОФЭКТ у 136 пациентов с доказанным COVID-19 разной степени тяжести, перенесенным с мая 2020 г. по июнь 2021 г., выявили изменения микроциркуляции в легких в постковидном периоде. Степень выраженности этих нарушений достоверно зависела от степени поражения легочной паренхимы (коэффициент корреляции (rs) 0,76, p=0,01) и демонстрировала среднюю корреляционную зависимость от сроков заболевания (rs=0,48, p=0,05) и степени остаточных изменений по данным КТГК (rs=0,49, p=0,01). На всех этапах после COVID-19 у пациентов с сохраняющимися клиническими жалобами наблюдались изменения микроциркуляции в сосудах легких, что может свидетельствовать о развитии васкулита. Несмотря на регресс изменений к 3–6-му месяцу после COVID-19 по данным ОФЭКТ у 30–36% пациентов регистрировался фиброзирующий процесс в легких. Подобные изменения через 9 и 11 мес. были выявлены у 19,1% обследованных. На формирование фиброзных изменений с последующим исходом в вирус-ассоциированное интерстициальное заболевание легких, независимо от степени тяжести пневмонии, может указывать ряд признаков. Среди них по данным ОФЭКТ: 1) прогрессирующее снижение микроциркуляции в нижних отделах легких; 2) появление локальных зон гипоперфузии с критически низким накоплением радиофармпрепарата; 3) длительное время сохраняющиеся участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», ретикулярные изменения и развитие тракционных бронхоэктазов; 4) снижение ДСЛ и альвеолярного объема [33]. Хорошо известные препараты для улучшения микроциркуляции в поврежденных тканях (пентоксифиллин), антигипоксического действия (триметазидина дигидрохлорид) и антиагреганты (ацетилсалициловая кислота) ускоряют восстановительные процессы у пациентов с ПКС [34, 35].

Венозный и артериальный тромбоз регистрируют у 31% госпитализированных с COVID-19 [36]. Венозные тромбоэмболии были наиболее частыми (27%) и преимущественно в легочной артерии. Независимыми предикторами тромбоэмболии были старший возраст и наличие коагулопатии (протромбиновое время более чем на 3 с превышающее верхний предел нормальных значений, активированное частичное тромбопластиновое время более 5 с соответственно (ОШ 4,1, 95% ДИ 1,9–9,1), повышенные уровни D-димера, фибриногена и антитромбина. При подтверждении тромботической микроангиопатии и рецидивирующей ТЭЛА или венозных тромбозов применяются антикоагулянты в стандартных дозах. Эти рекомендации сохраняют свою актуальность при ПКС с обязательным контролем показателей системы гемостаза.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к числу наиболее часто используемых препаратов и имеют широкий спектр применения. При выраженных клинических и лабораторных признаках воспаления после инфекции (плеврит, боли в суставах и мышцах) НПВП назначают коротким курсом до 7–10 дней (ибупрофен, парацетамол, мелоксикам, диклофенак) [37].

Продолжительность реабилитации после COVID-19 суммарно составляет 6–8 нед., но после тяжелого заболевания сроки удлиняются в зависимости от состояния пациента и нарушенных функций органов. Реабилитация включает модификацию образа жизни, медицинскую и физическую поддержку. Для определения этапа и объема реабилитационных процедур используют критерии, соответствующие состоянию здоровья пациента и переносимости физической нагрузки [38]. Адекватная физическая активность определяется на основании индивидуальной оценки с учетом возраста и коморбидных состояний. Легочная реабилитация может проводиться как на дому, так и в реабилитационном центре с использованием видеопрограмм, сети Интернет, мобильного телефона. Упражнения включают контроль дыхания, дыхательную гимнастику, постепенное по мере переносимости увеличение объема физической нагрузки. При дыхательной недостаточности и снижении насыщения крови кислородом ниже 91% рекомендуется использовать мобильный кислородный концентратор на дому для проведения длительной кислородотерапии со скоростью подачи кислорода 4–5 л/мин до улучшения состояния пациента.

Нутритивная поддержка должна быть обеспечена всем пациентам, особенно старшего возраста и при заболеваниях ЖКТ, у которых за время болезни значительно снижается масса тела. Применяют легкоусвояемые продукты, хорошо обработанные и богатые белком [39, 40]. Всем пациентам с ПКС рекомендуется коррекция лекарственной терапии для контроля хронических БОД, состояния сердечно-сосудистой и эндокринной систем, а также психоневрологическая реабилитация.

Заключение

Результаты исследований, связанных с проблемой ПКС, подтверждают, что патогенетические механизмы ПКС многогранны и требуют коррекции. Нарушения в системе иммунитета после COVID-19 обеспечивают поддержание воспалительного процесса в пораженных органах с нарушением микроциркуляции и дистелектазами в альвеолярных структурах легких и других пораженных органах,

ремоделированием эпителия бронхов с отложением гиалуроновой кислоты в интерстициальной ткани периальвеолярно и бронхов с образованием соединительной ткани. В отдаленные сроки после инфекции наиболее стойкие изменения отмечаются в легких, что приводит к снижению переносимости физической нагрузки и качества жизни. В настоящее время имеется достаточный арсенал лекарственных средств, направленных на восстановление нарушенных в результате болезни функций и профилактику ПКС, чье действие подтверждено многочисленными исследованиями: иммуномодуляторы, препараты, улучшающие микроциркуляцию, антитромботические средства и антиагреганты, лекарства с антифибротическим и противовоспалительным действием. Активное диспансерное наблюдение, направленное на раннюю диагностику и лечение выявленных нарушений функции органов с учетом их патогенетических механизмов, является надежной основой для улучшения клинического состояния пациентов после COVID-19, для лечения и профилактики ПКС. ▲

Литература

1. Отчет о текущей ситуации по борьбе с коронавирусом. 31 марта 2022. (Электронный ресурс.) URL: https://cdn.stopcoronovirus.ru/ai/doc/1345/attach/2022–03–31_coronavirus_government_report.pdf. (дата обращения: 31.03.2022).
2. Обзор лучших практик по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Российская программа технической помощи странам Восточной Европы и Центральной Азии в противодействии ВИЧ/СПИДу и другим инфекционным заболеваниям. Апрель 2021.
3. Twohig K.A., Nyberg T., Zaidi A. et al. Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. Lancet Infect Dis. 2022;22(1):35–42. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00475-8.
4. He X., Hong W., Pan X. et al. SARS-CoV-2 Omicron variant: Characteristics and prevention. MedComm (2020). 2021;2(4):838–845. DOI: 10.1002/mco2.110.
5. Ranjan R. Omicron Impact in India: Analysis of the Ongoing COVID-19 Third Wave Based on Global Data. medRxiv [Preprint]. DOI: 10.1101/2022.01.09.22268969.
6. Биличенко Т.Н. Факторы риска, иммунологические механизмы и биологические маркеры тяжелого течения COVID-19 (обзор исследований). РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(5):237–244. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-237-244.
7. Самсонова М.В., Черняев А.Л., Омарова Ж.Р. и др. Особенности патологической анатомии легких при COVID-19. Пульмонология. 2020;30(5):519–532. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-519-532.
8. Морозов С.П., Чернина В.Ю., Андрейченко А.Е. и др. Как искусственный интеллект влияет на оценку поражения легких при COVID-19 по данным КТ грудной клетки? Digital Diagnostics. 2021;2(1):27–38. DOI: 10.17816/DD60040.
9. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Моисеев С.В. и др. Исходы у больных с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных для респираторной поддержки в отделения реанимации и интенсивной терапии. Клиническая фармакология и терапия. 2020;29(3):25–36. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-3-25-36.
10. Ngai J.C., Ko F.W., Ng S.S. et al. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. Respirology. 2010;15(3):543–50. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01720.x.
11. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 — NICE, RCGP, and SIGN. Publishing, version history and subscription 1.14 published on 01.03.2022 (Electronic resource.) URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-51035515742. (access date: 05.05.2022).
12. Parry A.H., Want A.H., Shah N.N., Jahangir M. Medium-term chest computed tomography (CT) follow-up of COVID-19 pneumonia patients after recovery to assess the rate of resolution and determine the potential predictors of persistent lung changes. Egypt J Radiol Nucl Med. 2021;52:55. DOI: 10.1186/s43055-021-00434-z.
13. Torres-Castroa R., Vasconcello-Castilloa L., Alsina-Restoyc X. et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Pulmonology. 2021;27(4):328–337. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.10.013.
14. Основы иммунореабилитации при новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Пособие для врачей. Под ред. М.П. Костинова. М.: Группа МДВ; 2020.
15. Бугоркова С.А. Некоторые аспекты формирования иммунного ответа у пациентов с COVID-19. COVID19-PREPRINTS.MICROBE.RU. 2020. DOI: 10.21055/preprints-3111717.
16. Kratochvil M.J., Kaber G., Cai P.C. et al. Biochemical and Biophysical Characterization of Respiratory Secretions in Severe SARS-CoV-2 (COVID-19) Infections. medRxiv [Preprint]. 2021:2020.09.11.20191692. DOI: 10.1101/2020.09.11.20191692.
17. Шаповалов К.Г., Лукьянов С.А., Коннов В.А., Розенберг О.А. Экзогенный сурфактант в поздней респираторной фазе COVID-19. Туберкулез и болезни легких. 2021;99(5):7–13. DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-5-7-13.
18. Состояние после COVID-19 (постковидный синдром) у взрослых. Республиканский центр развития здравоохранения МЗ РК. Версия: клинические протоколы МЗ РК-2021. Протокол № 147.
19. Моисеева Е.Л., Соловьев К.И., Гришенков Г.В. Опыт клинического применения Полиоксидония в комплексной терапии заболеваний органов дыхания. РМЖ. 2007;7:595.
20. Костинов М.П. Иммунопатогенные свойства SARS-CoV-2 как основа для выбора патогенетической терапии. Иммунология. 2020;41(1):83–91. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-83-91.
21. Ефимов С.В., Матиевская Н.В., Бойцова О.В. др. Эффективность азоксимера бромида (Полиоксидоний®) у больных коронавирусной инфекцией (COVID-19), госпитализированных в стационар: открытое, многоцентровое, интервенционное исследование. Drugs Context. 2021;10:2020–11–1. DOI: 107573/dic.2020-11-1.
22. Касьяненко К.В., Мальцев О.В., Козлов К.В. и др. Оценка влияния азоксимера бромида на выраженность клинических проявлений у лиц, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2. Инфекционные болезни. 2021;19(4):15–22.
23. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Лонгидаза® (Longidaza®) (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=dc89faa2-d6d5–4d31–9c40–9255e6d71284 (дата обращения: 05.05.2022).
24. Новикова Л.Н., Захарова А.С., Дзадзуа Д.В. и др. Результаты применения Лонгидазы у больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом. Доктор.Ру. 2011;65(6):50–54.
25. Котова Н.В., Полянский А.В. Что делать с пациентом, перенесшим COVID-пневмонию? Опыт клинического использования бовгиалуронидазы азоксимера (Лонгидазы) для профилактики и лечения постковидного пневмофиброза легких. Главный врач юга России. 2021;4(79):3–4.
26. Study of Longidaze in the Prevention & Treatment of Pulmonary Fibrosis, Interstitial Lung Diseases Caused by COVID-19 (Electronic resource.) URL: http//clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04645368. (access date: 05.05.2022).
27. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2021 Report. (Electronic resource.) URL: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1–25Nov20_WMV.pdf. (access date: 05.05.2022).
28. GINA Global Strategy for Asthma Management and Prevention. GINA guidance about COVID-19 and asthma. Updated 26 April 2021. (Electronic resource.) URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/04/21_04_26-GINA-COVID-19-and-asthma.pdf. (access date: 05.05.2022).
29. Hasan S.S., Capstick T., Zaidi S.T.R. et al. Use of corticosteroids in asthma and COPD patients with or without COVID-19. Respir Med. 2020;170:106045. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106045.
30. Singh D., Halpin D.M.G. Inhaled corticosteroids and COVID-19-related mortality: confounding or clarifying? Lancet Respir Med. 2020;8(11):1065–1066. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30447-1.

31. Hellman U., Karlsson M.G., Engström-Laurent A. 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. DOI: 10.1074/jbc.AC120.015967.
32. Yang S., Ling Y., Zhao F. et al. Hymecromone: a clinical prescription hyaluronan inhibitor for efficiently blocking COVID-19 progression. Signal Transduct Target Ther. 2022;7(1):91. DOI: 10.1038/s41392-022-00952-w.
33. Золотницкая В.П., Титова О.Н., Кузубова Н.А. и др. Изменения микроциркуляции в легких у пациентов, перенесших COVID-19. Пульмонология. 2021;31(5):588–597. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-588-597.
34. Бадалян О.Л., Бурд С.Г., Погосян А.С. и др. Применение Трентала во вторичной профилактике инсульта и при хронической недостаточности мозгового кровообращения. РМЖ. 2008;26:1783.
35. Карпов Р.С., Кошельская О.А., Чернов В.И. Применение Предуктала при лечении больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца, ассоциированных с сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2006;9(1):28–32. DOI: 10.14341/2072-0351-5377.
36. 36Becker R.C. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. J Thromb Thrombolysis, 2020;50:54–67. DOI: 10.1007/s11239-020-02134-3.
37. Little P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and covid-19. BMJ. 2020;368:m1185. DOI: 10.1136/bmj.m1185.
38. Каменская О.В., Логинова И.Ю., Клинкова А.С. и др. Оценка эффективности медицинской реабилитации пациентов, перенесших COVID-19, на основе изучения функциональных возможностей сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Пульмонология. 2021;31(6):710–717. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-710-717.
39. Kumar R., Behera D., Jindal S.K. N. et al. Post-COVID-19 Respiratory Management: Expert Panel Report. Indian J Chest Dis Allied Sci. 2020;62:179–191.
40. Barazzoni R., Bischoff S.C., Breda J. et al.; endorsed by the ESPEN Council. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. Clin Nutr. 2020;39(6):1631–1638. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.03.022.

References

1. Report on the current situation in the fight against coronavirus. March 31, 2022 (Electronic resource.) URL: https://cdn.stopcoronovirus.ru/ai/doc/1345/attach/2022–03–31_coronavirus_government_report.pdf. (access date: 03.31.2022) (in Russ.).
2. Review of best practices for the prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). The Russian program of technical assistance to the countries of Eastern Europe and Central Asia in combating HIV/AIDS and other infectious diseases. April 2021 (in Russ).
3. Twohig K.A., Nyberg T., Zaidi A. et al. Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. Lancet Infect Dis. 2022;22(1):35–42. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00475-8.
4. He X., Hong W., Pan X. et al. SARS-CoV-2 Omicron variant: Characteristics and prevention. MedComm (2020). 2021;2(4):838–845. DOI: 10.1002/mco2.110.
5. Ranjan R. Omicron Impact in India: Analysis of the Ongoing COVID-19 Third Wave Based on Global Data. medRxiv [Preprint]. DOI: 10.1101/2022.01.09.22268969.
6. Bilichenko T.N. Risk factors, immunological mechanisms and biological markers of severe COVID-19 course (study overview). Russian Medical Inquiry. 2021;5(5):237–244 (in Russ.) DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-237-244.
7. Samsonova M.V., Chernyaev A.L., Omarova Zh.R. et al. Features of pathological anatomy of lungs at COVID-19. Pulmonologiya. 2020;30(5):519–532 (in Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-519-532.
8. Morozov S.P., Chernina V.Yu., Andreychenko AE. et al. How does artificial intelligence effect on the assessment of lung damage in COVID-19 on chest CT scan? Digital Diagnostics. 2020;2(1):27–38 (in Russ.). DOI: 10.17816/DD60040.
9. Glybochko P., Fomin V., Moiseev S. et al. Clinical outcomes of patients with COVID-19 admitted for respiratory support to the intensive care units in Russia. Clin Pharmacol Ther. 2020;29(3):25–36 (in Russ.). DOI: 10.32756/0869-5490-2020-3-25-36.
10. Ngai J.C., Ko F.W., Ng S.S. et al. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. Respirology. 2010;15(3):543–50. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01720.x.
11. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 — NICE, RCGP, and SIGN. Publishing, version history and subscription 1.14 published on 01.03.2022 (Electronic resource.) URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-51035515742. (access date: 05.05.2022).
12. Parry A.H., Want A.H., Shah N.N., Jahangir M. Medium-term chest computed tomography (CT) follow-up of COVID-19 pneumonia patients after recovery to assess the rate of resolution and determine the potential predictors of persistent lung changes. Egypt J Radiol Nucl Med. 2021;52:55. DOI: 10.1186/s43055-021-00434-z.
13. Torres-Castroa R., Vasconcello-Castilloa L., Alsina-Restoyc X. et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Pulmonology. 2021;27(4):328–337. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.10.013.
14. Fundamentals of immunorehabilitation in new coronavirus infection (COVID-19): Manual for doctors. M.P. Kostinov, ed. M.: MDV Group; 2020 (in Russ.).
15. Bugorkova S.A. Some aspects of the formation of the immune response in patients with COVID-19. COVID19-PREPRINTS.MICROBE.RU. 2020 (in Russ.). DOI: 10.21055/preprints-3111717.
16. Kratochvil M.J., Kaber G., Cai P.C. et al. Biochemical and Biophysical Characterization of Respiratory Secretions in Severe SARS-CoV-2 (COVID-19) Infections. medRxiv [Preprint]. 2021:2020.09.11.20191692. DOI: 10.1101/2020.09.11.20191692.
17. Shapovalov K.G., Lukyanov S.A., Konnov V.A., Rozenberg O.A. Exogenous surfactant in the late respiratory phase of COVID-19. Tuberculosis and Lung Diseases, 2021;99(5):7–13 (in Russ.). DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-5-7-13.
18. The condition after COVID-19 (postcovid syndrome) in adults. Republican Center for Health Development of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. Version: clinical protocols of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan-2021. Protocol No. 147 (in Russ.).
19. Moiseeva E.L., Soloviev K.I., Grishenkov G.V. Experience of clinical application of Polyoxidonium in the complex therapy of respiratory diseases. RMJ. 2007;7:595 (in Russ.).
20. Kostinov M.P. Immunopathogenic properties of SARS-CoV-2 as a basis for the choice of pathogenetic therapy. Immunologiya. 2020;41(1):83–91 (in Russ.). DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-83-91.
21. Efimov S.V., Matsiyeuvskaya N.V., Boytsova O.V. et al. The effect of azoximer bromide (Polyoxidonium®) in patients hospitalized with coronavirus disease (COVID-19): an open-label, multicentre, interventional clinical study) Drugs Context. 2021;10:2020–11–1 (in Russ.). DOI: 107573/dic.2020-11-1.
22. Kasyanenko K.V., Maltsev O.V., Kozlov K.V. et al. Evaluation of the effect of azoximer bromide on the severity of clinical manifestations in individuals who have had an infection caused by SARS-CoV-2. Infectious diseases. 2021; 19(4):15–22 (in Russ.). DOI: 10.20953/1729-9225-2021-4-15-22.
23. Instruction for the use of the medicinal product for medical use Longidaza® (Electronic resource.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=dc89faa2-d6d5–4d31–9c40–9255e6d71284. (access date: 05.05.2022) (in Russ.).
24. Novikova L.N., Zakharova A.S., Dzadzua D.V. et al. Effects of Longidaza in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Doctor.Ru. 2011;65(6):50–54 (in Russ.).
25. Kotova N.V., Polyansky A.V. What to do with a patient who has suffered COVID-pneumonia? Experience in the clinical use of azoximer bovgialuronidase (Longidase) for the prevention and treatment of postcovid pneumofibrosis of the lungs. Glavnyy vrach yuga Rossii. 2021;4(79):3–4 (in Russ.).
26. Study of Longidaze in the Prevention & Treatment of Pulmonary Fibrosis, Interstitial Lung Diseases Caused by COVID-19 (Electronic resource.) URL: http//clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04645368. (access date: 05.05.2022).
27. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2021 Report. (Electronic resource.) URL: https://

goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1–25Nov20_WMV.pdf. (access date: 05.05.2022).
28. GINA Global Strategy for Asthma Management and Prevention. GINA guidance about COVID-19 and asthma. Updated 26 April 2021. (Electronic resource.) URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/04/21_04_26-GINA-COVID-19-and-asthma.pdf. (access date: 05.05.2022).
29. Hasan S.S., Capstick T., Zaidi S.T.R. et al. Use of corticosteroids in asthma and COPD patients with or without COVID-19. Respir Med. 2020;170:106045. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106045.
30. Singh D., Halpin D.M.G. Inhaled corticosteroids and COVID-19-related mortality: confounding or clarifying? Lancet Respir Med. 2020;8(11):1065–1066. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30447-1.
31. Hellman U., Karlsson M.G., Engström-Laurent A. 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. DOI: 10.1074/jbc.AC120.015967.
32. Yang S., Ling Y., Zhao F. et al. Hymecromone: a clinical prescription hyaluronan inhibitor for efficiently blocking COVID-19 progression. Signal Transduct Target Ther. 2022;7(1):91. DOI: 10.1038/s41392-022-00952-w.
33. Zolotnitskaya V.P., Titova O.N., Kuzubova N.A. et al. Changes in pulmonary microcirculation after COVID-19. Pulmonologiya. 2021;31(5):588–597 (in Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-588-597.
34. Badalyan O.L., Burd S.G., Poghosyan A.S. et al. The use of Trental in secondary prevention of stroke and in chronic cerebral circulatory insufficiency. RMJ. 2008;26:1783 (in Russ.).
35. Karpov R.S., Koshel'skaya O.A., Chernov V.I. Primenenie Preduktala pri lechenii bol'nykh arterial'noy gipertoniey i ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa, assotsiirovannykh s sakharnym diabetom 2 tipa. Diabetes mellitus. 2006;9(1):28–32 (in Russ.). DOI: 10.14341/2072-0351-5377.
36. Becker R.C. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. J Thromb Thrombolysis, 2020;50:54–67. DOI: 10.1007/s11239-020-02134-3.
37. Little P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and covid-19. BMJ. 2020;368:m1185. DOI: 10.1136/bmj.m1185.
38. Kamenskaya O.V., Loginova I.Yu., Klinkova A.S. et al. Assessment of the effectiveness of medical rehabilitation after COVID-19 based on the functional capacity of the cardiovascular and respiratory systems. Pulmonologiya. 2021;31(6):710–717 (in Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-710-717.
39. Kumar R., Behera D., Jindal S.K. N. et al. Post-COVID-19 Respiratory Management: Expert Panel Report. Indian J Chest Dis Allied Sci. 2020;62:179–191.
40. Barazzoni R., Bischoff S.C., Breda J. et al.; endorsed by the ESPEN Council. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. Clin Nutr. 2020;39(6):1631–1638. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.03.022.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:
Биличенко Татьяна Николаевна — *д.м.н., заведующая лабораторией клинической эпидемиологии, профессор образовательного центра ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; 115682, Россия, г. Москва, Ореховый б-р, д. 28; ORCID iD 0000-0003-3138-3625.*
Контактная информация: *Биличенко Татьяна Николаевна, tbilichenko@yandex.ru.*
Прозрачность финансовой деятельности: *автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.*
Конфликт интересов *отсутствует.*
Статья поступила *24.05.2022.*
Поступила **после рецензирования** *17.06.2022.*
Принята в печать *12.07.2022.*

ABOUT THE AUTHOR:
Tatyana N. Bilichenko — *Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Clinical Epidemiology, Professor of te Research Institute of Pulmonology of the Russian Federal Medical Biological Agency; 28, Orekhovyi Boulevard, Moscow, 115682, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3138-3625.*
Contact information: *Tatyana N. Bilichenko, e-mail: tbilichenko@yandex.ru.*

Financial Disclosure: *the author has no a financial or property interest in any material or method mentioned.*
There is no **conflict of interests**.
Received *24.05.2022.*
Revised *17.06.2022.*
Accepted *12.07.2022.*