

УДК 616.988:616.24]-085.355

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ101242>

# Перспективы гиалуронидазной терапии при новой коронавирусной инфекции COVID-19 с поражением лёгких

А. В. Соловьева<sup>1</sup>✉, Л. В. Коршунова<sup>1</sup>, Е. М. Шурпо<sup>1, 2</sup>, А. С. Наместникова<sup>2</sup><sup>1</sup> Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Рязань, Российская Федерация;<sup>2</sup> Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Рязань, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Введение.** В последние годы активно изучается выработка и регуляция синтеза гиалуроновой кислоты при COVID-19. Гиалуронан имеет большое значение в развитии тяжелого поражения легких при COVID-19 и представляет собой потенциальную терапевтическую мишень, воздействие на которую, возможно, улучшит прогноз пациентов с COVID-19.

**Цель.** Изучить перспективы применения бовгиалуронидазы азоксимера в комплексном лечении больных COVID-19 с поражением легких на стационарном этапе.

**Материалы и методы.** Обследовано 35 пациентов (6 мужчин и 29 женщин) в возрасте  $58,9 \pm 12,9$  лет, госпитализированных с инфекцией COVID-19. Сатурация капиллярной крови ( $SpO_2$ ) составила  $80,1 \pm 8,6\%$ , объем поражения легких по рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) —  $45,1 \pm 19,4\%$  справа и  $40,0 \pm 19,5\%$  слева. Все пациенты получали лечение согласно «Временным методическим рекомендациям: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции. Версия 14 (27.12.2021)». Кроме того, в составе комплексной терапии COVID-19 на  $21,9 \pm 6,8$  день болезни назначался бовгиалуронидазы азоксимер внутримышечно курсом 10 инъекций (1 раз в 3 дня).

**Результаты.** На фоне комплексной терапии, включающей бовгиалуронидазы азоксимер, зарегистрирован прирост  $SpO_2$ : у 7 пациентов — после 1-й инъекции ( $4,2 \pm 1,7\%$ ), у 24 — после 2-й инъекции ( $5,4 \pm 0,6\%$ ), еще 4 пациента не показали значимый прирост  $SpO_2$  после первых двух инъекций. Прирост  $SpO_2$  после 1-й инъекции обратно коррелирует с возрастом ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ) и исходной сатурацией ( $r = -0,38$ ;  $p < 0,05$ ). Прирост  $SpO_2$  после 2-й инъекции — с днем болезни, на который начата терапия бовгиалуронидазы азоксимером ( $r = -0,36$ ;  $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Применение бовгиалуронидазы азоксимера в комплексном лечении COVID-19 с поражением легких на стационарном этапе может быть эффективно у пациентов более молодого возраста, с более выраженным исходным снижением  $SpO_2$ , а также при назначении препарата в более ранние сроки заболевания. Полученные данные пилотного исследования диктуют необходимость изучения уровня гиалуроновой кислоты в крови пациентов с COVID-19 и поражением легких и его роли в стратификации риска таких больных.

**Ключевые слова:** COVID-19; легочный фиброз; гиалуроновая кислота; гиалуронидаза; бовгиалуронидазы азоксимер

## Для цитирования:

Соловьева А.В., Коршунова Л.В., Шурпо Е.М., Наместникова А.С. Перспективы гиалуронидазной терапии при новой коронавирусной инфекции COVID-19 с поражением лёгких // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2022. Т. 30, № 3. С. 313–322. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ101242>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ101242>

# Prospects of Hyaluronidase Therapy in Novel COVID-19 Infection with Damage to Lungs

Aleksandra V. Solov'yeva<sup>1</sup>✉, Lyudmila V. Korshunova<sup>1</sup>, Ekaterina M. Shurpo<sup>1,2</sup>, Anastasiya S. Namestnikova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation;

<sup>2</sup> City Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Ryazan, Russian Federation

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** In recent years, the production and regulation of synthesis of hyaluronic acid in COVID-19 has been actively studied. Hyaluronan plays a significant role in development of severe lung damage in COVID-19 and is a potential therapeutic target the action on which will probably improve prognosis for patients with COVID-19.

**AIM:** To study prospects of using bovhyluronidaze azoximer in complex treatment of patients with COVID-19 with lung damage at the inpatient stage.

**MATERIALS AND METHODS:** Thirty five patients (6 men and 29 women) aged  $58.9 \pm 12.9$  years hospitalized with COVID-19 infection, were examined. Capillary blood saturation ( $SpO_2$ ) was  $80.1 \pm 8.6\%$ , the volume of lung damage in X-ray computed tomography (X-ray CT) was  $45.1 \pm 19.4\%$  on the right and  $40.0 \pm 19.5\%$  on the left. All the patients received treatment according to the "Temporary Guidelines: prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection. Ver. 14 (27.12.2021)". Besides, as part of complex treatment for COVID-19, bovhyluronidaze azoximer was administered intramuscularly on the  $21.9 \pm 6.8^{\text{th}}$  day of illness with a course of 10 injections (once in 3 days).

**RESULTS:** In the course of comprehensive treatment including bovhyluronidaze azoximer, increase in  $SpO_2$  was recorded: in 7 patients — after 1 injection ( $4.2 \pm 1.7\%$ ), in 24 — after 2 injections ( $5.4 \pm 0.6\%$ ), another 4 patients did not show any significant increase in  $SpO_2$  after the first two injections. Increase in  $SpO_2$  after the 1<sup>st</sup> injection inversely correlated with age ( $r = -0.34$ ;  $p < 0.05$ ) and the initial saturation ( $r = -0.38$ ;  $p < 0.05$ ). Increase in  $SpO_2$  after the second injection correlated with the day of illness on which treatment with bovhyluronidaze azoximer began ( $r = -0.36$ ;  $p < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Use of bovhyluronidaze azoximer in complex treatment for COVID-19 with the lung damage at the inpatient stage can be effective in younger patients with more expressed initial reduction of  $SpO_2$ , and also in case of administration of the drug in the early stages of the disease. The data obtained in the pilot study, dictate the necessity of studying the level of hyaluronic acid in blood of patients with COVID-19 and lung damage and its role in risk stratification of such patients.

**Keywords:** COVID-19; pulmonary fibrosis; hyaluronic acid; hyaluronidase; bovhyluronidaze azoximer

## For citation:

Solov'yeva AV, Korshunova LV, Shurpo EM, Namestnikova AS. Prospects of Hyaluronidase Therapy in Novel COVID-19 Infection with Damage to Lungs. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2022;30(3):313–322. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ101242>

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ — артериальная гипертензия  
БА — бронхиальная астма  
ГК — гиалуроновая кислота  
ИБС — ишемическая болезнь сердца  
ИЛ-1 $\beta$  — интерлейкин-1 $\beta$   
ИЛ-6 — интерлейкин-6  
Ож — ожирение  
ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения  
ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром  
ПИКС — постинфарктный кардиосклероз  
ПЦР — полимеразная цепная реакция  
РКТ — рентгеновская компьютерная томография  
РНК — рибонуклеиновая кислота  
СД — сахарный диабет  
СД гкс — сахарный диабет, связанный с приемом глюкокортикостероидов

СН — стенокардия напряжения  
СРБ — С-реактивный белок  
ФНО- $\alpha$  — фактор некроза опухоли альфа  
4MU — 4-Methylumbelliferone, 4-метилумбеллиферон  
COVID-19 — COronaVirus Disease 2019, коронавирусная инфекция 2019 года  
MERS — Middle East respiratory syndrome, ближневосточный респираторный синдром  
SARS — Severe acute respiratory syndrome, тяжелый острый респираторный синдром  
SARS-CoV-2 — Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2, коронавирус 2, связанный с тяжелым острым респираторным синдромом  
SpO<sub>2</sub> — сатурация капиллярной крови

## ВВЕДЕНИЕ

В ходе борьбы с пандемией новой коронавирусной инфекции 2019 года (англ.: *COronaVirus Disease 2019*, COVID-19), вызванной SARS-CoV-2 (англ.: *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2*), важной составляющей является и борьба с последствиями COVID-19. Проявления постковидного синдрома могут варьировать от быстрой утомляемости до формирования легочного фиброза с проявлениями тяжелой дыхательной недостаточности. Клинические, рентгенологические и аутопсийные отчеты о морфологических изменениях, связанные с консолидацией легочной ткани (по типу формирования фиброза) и длительным разрешением, были описаны также при синдромах SARS (англ.: *Severe acute respiratory syndrome*) и MERS (англ.: *Middle East respiratory syndrome*) [1–4]. В настоящее время появляется все больше данных, свидетельствующих о фибротических изменениях и после инфекции SARS-CoV-2 [5, 6].

Так, по данным зарубежных обзорных публикаций, постковидный фиброз поражает около одной трети пациентов, госпитализированных с SARS-CoV-2 [7, 8]. В результате, учитывая миллионы случаев COVID-19 во всем мире, можно утверждать, что постковидный фиброз представляет собой огромную проблему здравоохранения, приводя к снижению качества жизни реконвалесцентов и к инвалидизации населения.

Чрезмерное отложение внеклеточного матрикса является центральным элементом процесса фиброза легких и проявляется в виде нерегулярного утолщения межлобулярной перегородки и ретикулярных изменений с тракционными бронхоэктазами на рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) легких [9]. Следует отметить, что *степень повреждения легких и воспалительная реакция коррелируют со степенью*

*фибробластической реакции*, необходимой для восстановления повреждения [5]. Важно отметить, что основные факторы риска тяжелой формы COVID-19, а именно возраст, мужской пол и сопутствующие заболевания, такие как артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД), являются также факторами риска *идиопатического фиброза легких* [10]. По данным Х. Нап, и др., среди 114 пациентов с тяжелой пневмонией COVID-19 у 62% через 6 месяцев при РКТ легких отмечались остаточные фиброзные изменения [11]. *Пожилый/старческий возраст* пациентов с COVID-19 коррелирует с риском развития фиброза легких через 6 месяцев [12]. К сожалению, большинство публикаций не охватывают период наблюдения *более 6 месяцев*. В то же время появляются работы, указывающие на обратимость легочного повреждения при COVID-19 [13].

В связи с вышеизложенным представляется актуальным поиск новых антифибротических средств, а также получение опыта лечения препаратами с известным антифибротическим действием у пациентов с поражением легких вследствие COVID-19.

Зарубежные публикации активно освещают роль гиалуронана в развитии поражения легких при инфекции SARS-CoV-2, в этих работах подчеркивается, что *при COVID-19 нарушается выработка и регуляция синтеза гиалуроновой кислоты (ГК)* [14–17]. Опираясь на предшествующие исследования, можно утверждать, что накопление ГК (гиалуронана) в легких ассоциировано с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [18]. Результаты патологоанатомического исследования тел пациентов, умерших от COVID-19, подтверждают, что легкие человека заполнены желеобразным содержимым [19] и, вполне возможно, что ГК является *одним из ведущих факторов*, приводящих к ОРДС.

При заражении SARS-CoV-2 может развиваться цитокиновый шторм, вызывающий агрессивную воспалительную реакцию, приводящую к высвобождению большого количества провоспалительных цитокинов: интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) и др. Цитокины ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  являются сильными *индукторами гиалуронансинтазы-2* в альвеолярных эпителиальных клетках легких и фибробластах [20]. Именно гиалуронансинтаза-2 генерирует ГК с очень высокой молекулярной массой, что приводит к абсорбции большого количества молекул воды из-за гигроскопических свойств [17]. Уровень ГК в сыворотке при COVID-19 предлагается в качестве раннего маркера плохого прогноза у критических пациентов [14].

Следовательно, *применение ингибиторов гиалуронансинтазы или препаратов гиалуронидазы при COVID-19 может оказать терапевтический эффект, уменьшив содержание гиалуронана в легких* [21]. Определенные надежды в лечении COVID-19 возлагаются на подавление синтеза ГК с помощью 4-метилумбеллиферона (англ.: *4-Methylumbelliferone*, 4MU), который также снижает и уровень воспалительных цитокинов, что показано на инфекционных моделях мышей [22]. Сообщалось, что интраназальное введение экзогенной гиалуронидазы на модели гриппа у мышей снижает уровень гиалуронана в легких [20].

Таким образом, *гиалуронан имеет большое значение в развитии тяжелого поражения легких при инфекции SARS-CoV-2 и представляет собой потенциальную терапевтическую мишень, воздействие на которую несомненно улучшит прогноз пациентов с COVID-19.*

В Российской Федерации завершено многоцентровое открытое проспективное когортное исследование DISSOLVE по оценке эффективности и безопасности препарата бовгиалуронидазы азоксимер (Лонгидаза®, ООО Петровакс Фарм, Россия) при профилактике и лечении поствоспалительного пневмофиброза и интерстициальных заболеваний легких, развившихся после COVID-19, осложненного легочными проявлениями (главный исследователь — А. Г. Чучалин). Препарат бовгиалуронидазы азоксимер показан при пневмофиброзе согласно инструкции по медицинскому применению препарата. Бовгиалуронидазы азоксимер за счет своей гиалуронидазной активности воздействует на разных стадиях развития патологического процесса (как в фазу острого воспаления, так и на фоне выраженного фиброза). Конъюгация фермента с азоксимером бромида позволяет не только усилить активность фермента, но и привносит новые свойства, направленные на модуляцию выработки цитокинов и медиаторов воспаления [23]. В контексте реабилитации после COVID-19 антифибротические свойства препарата особенно важны [24]. В исследовании DISSOLVE была показана эффективность внутримышечных инъекций бовгиалуронидазы

азоксимера в отношении роста сатурации, толерантности к физической нагрузке, показателя форсированной жизненной емкости легких, снижения выраженности одышки на амбулаторном этапе реабилитации пациентов COVID-19. Накапливающиеся данные о роли гиалуронана в развитии поражения легких при COVID-19 обосновывают целесообразность применения препарата с гиалуронидазной активностью в более ранние сроки заболевания на стационарном этапе.

**Цель** — изучить перспективы применения бовгиалуронидазы азоксимера в комплексном лечении больных COVID-19 с поражением легких на стационарном этапе.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наблюдательное исследование выполнено на базе госпиталя, специализирующегося на лечении взрослых с COVID-19 (Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Рязани). Протокол исследования и форма Информированного согласия были одобрены Локальным этическим комитетом при Рязанском государственном медицинском университете имени академика И. П. Павлова (протокол № 9 от 07.02.2022). Все пациенты, получившие бовгиалуронидазы азоксимер, подписали добровольное информированное согласие на вмешательство до первой инъекции. Остальные процедуры проводились согласно «Временным методическим рекомендациям: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции. Версия 14 (27.12.2021)» [25].

Всего в исследование включено 35 пациентов с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией COVID-19 и верифицированным по РКТ органов грудной клетки поражением легких различной степени тяжести. Средний возраст пациентов составил  $58,9 \pm 12,9$  лет (от 27 до 79 лет), преобладали лица женского пола — 29 (82,8%).

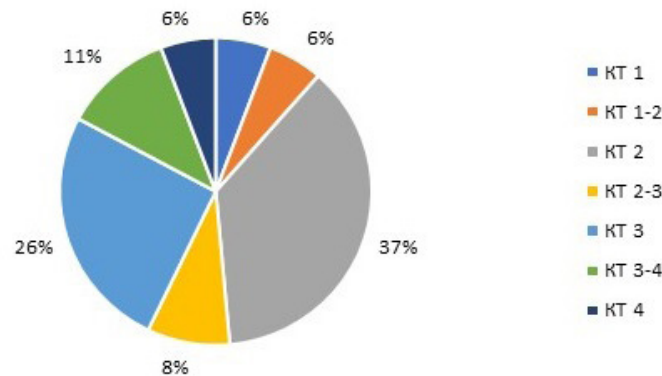
**Критерии исключения:** наличие у пациентов кровохарканья, злокачественных новообразований, идиопатического легочного фиброза до настоящего заболевания.

Пациенты наблюдаемой группы были госпитализированы в стационар на  $9,2 \pm 2,0$  день заболевания. Результаты распределения пациентов по степени тяжести (объему) поражения легких согласно результатам РКТ представлены на рисунке 1. В среднем РКТ легких была проведена у пациентов на  $9,9 \pm 2,1$  день болезни; у ряда пациентов РКТ проводилось за 1–2 дня до госпитализации. Как следует из рисунка 1, преобладала средне-тяжелая и тяжелая пневмония (63%). Объем поражения легких исходно составлял  $45,1 \pm 19,4\%$  справа и  $40,0 \pm 19,5\%$  слева.

У всех пациентов при поступлении имела место дыхательная недостаточность: сатурация капиллярной крови (SpO<sub>2</sub>) составляла  $80,1 \pm 8,6\%$ . Четверо пациентов

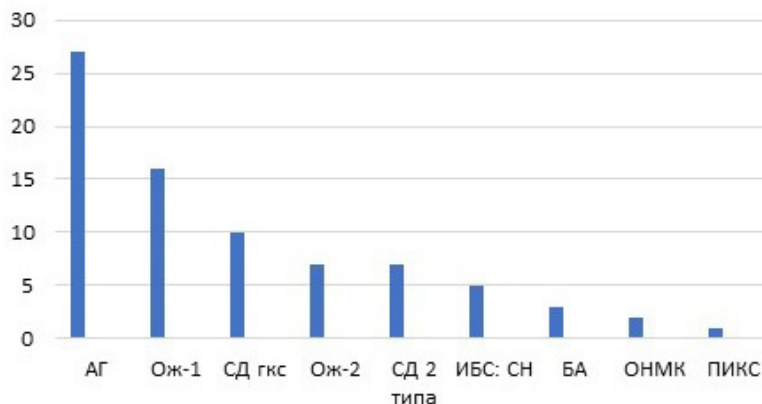
в связи с тяжестью состояния были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии, им проводилась неинвазивная вентиляция легких. Остальные пациенты изначально получали респираторную поддержку в виде оксигенотерапии через маску/канюли с потоком кислорода от 5 до 15 литров в минуту.

Из коморбидной патологии (рис. 2) чаще всего встречались АГ (77,1%), ожирение (Ож) 1 и 2 степени (65,7%), СД (48,5%). Интересно, что СД 2 типа в анамнезе имел место у 7 пациентов, тогда как еще у 10 пациентов был диагностирован СД, *связанный с приемом глюкокортикоидов*.



**Рис. 1.** Степень тяжести поражения легочной ткани при поступлении у исследуемых пациентов (n = 35) по результатам рентгеновской компьютерной томографии легких.

Примечание: КТ — степень поражения легких по результатам рентгеновской компьютерной томографии.



**Рис. 2.** Частота (%) встречаемости коморбидной патологии у исследуемых пациентов (n = 35).

Примечания: АГ — артериальная гипертензия, Ож-1 — ожирение 1 степени, Ож-2 — ожирение 2 степени, СДгкс — сахарный диабет, связанный с приемом глюкокортикоидов, СД — сахарный диабет, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СН — стенокардия напряжения, БА — бронхиальная астма, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз.

Уровень С-реактивного белка (СРБ) при поступлении составил  $85,0 \pm 74,0$  мг/л, его минимальный уровень — 10,9 мг/л, максимальный — 357,0 мг/л. Степень тяжести поражения легких по исходной РКТ легких коррелировала с исходным уровнем СРБ ( $r = 0,47$ ;  $p < 0,05$ ).

Все пациенты получали лечение новой коронавирусной инфекции согласно «Временным методическим рекомендациям: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14

(27.12.2021)», в т. ч. оксигенотерапию, пропозицию при отсутствии ожирения, парентеральное введение глюкокортикоидов (дексаметазон, метилпреднизолон), антикоагулянтную терапию (эноксапарин, гепарин), антибиотикотерапию по показаниям [25]. В 16 случаях (45,7%) были назначены генно-инженерные биологические препараты: левилимаб — 4 случая (25,0%), барицитиниб и тоцилизумаб — по 3 случая (18,8%), сарилумаб, олокизумаб, нетакимаб получили по 2 пациента (12,5%).



В составе комплексной терапии бовгиалуронидазы азоксимер назначался на стационарном этапе на  $21,9 \pm 6,8$  день болезни с учетом противопоказаний в виде лиофилизата для приготовления раствора для инъекций по 3000 МЕ, внутримышечно, 1 раз в 3 дня, курсом 10 инъекций.

Для анализа возможных причин повышения  $SpO_2$  на различных этапах терапии бовгиалуронидазы азоксимером проведен сравнительный анализ следующих групп пациентов:

**1 группа** — рост сатурации после первой инъекции;

**2 группа** — рост сатурации после второй инъекции;

**3 группа** — без значимой положительной динамики показателя  $SpO_2$  после первых двух инъекций.

Статистический анализ полученных данных осуществляли при помощи пакета Statistica 10.0 (Stat Soft Inc., США). Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического (M) и ошибки среднего арифметического (m). Для анализа связи двух

признаков определяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Различия считались статистически значимыми для всех видов анализа при уровне  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Как уже отмечено выше, показатель  $SpO_2$  при поступлении составил  $80,1 \pm 8,6\%$ , накануне начала терапии бовгиалуронидазы азоксимером —  $85,1 \pm 8,7\%$ . Бовгиалуронидазы азоксимер продемонстрировал хорошую переносимость: побочных явлений не было зарегистрировано ни в одном случае. На фоне терапии бовгиалуронидазы азоксимером в составе комплексной терапии отмечен рост сатурации в различные сроки: 7 пациентов продемонстрировали рост  $SpO_2$  после первой инъекции бовгиалуронидазы азоксимера, у 24 пациентов отмечен рост сатурации после второй инъекции и у 4 пациентов не отмечено значимой положительной динамики показателя  $SpO_2$  после первых двух инъекций (табл. 1).

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика пациентов с поражением легких вследствие COVID-19 в зависимости от прироста  $SpO_2$  на фоне терапии бовгиалуронидазы азоксимером

Параметры	1 группа	2 группа	3 группа
n	7	24	4
<i>Критерии разделения на группы</i>			
Прирост $SpO_2$ после 1-й инъекции, %	$4,2 \pm 1,7$	$1,1 \pm 0,3$	$0,6 \pm 0,8$
Прирост $SpO_2$ после 2-й инъекции, %	$6,0 \pm 2,8$	$5,4 \pm 0,6$	$1,0 \pm 1,4$
<i>Клинико-демографическая характеристика</i>			
Возраст, лет	$51,0 \pm 8,5$	$59,7 \pm 13,6$	$67,5 \pm 9,1$
Продолжительность болезни на момент госпитализации, сут.	$9,7 \pm 2,1$	$9,0 \pm 2,1$	$10,2 \pm 1,7$
Продолжительность болезни на момент начал терапии бовгиалуронидазы азоксимером, сут.	$23,4 \pm 5,7$	$21,2 \pm 7,6$	$23,2 \pm 2,5$
$SpO_2$ при поступлении, %	$77,0 \pm 11,9$	$81,2 \pm 7,9$	$79,2 \pm 5,6$
<i>Тяжесть поражения легких при поступлении согласно РКТ</i>			
1 стадия	0	2 из 24	0
1–2 стадия	0	2 из 24	0
2 стадия	1 из 7	10 из 24	2 из 4
2–3 стадия	1 из 7	2 из 24	0
3 стадия	3 из 7	5 из 24	1 из 4
3–4 стадия	2 из 7	1 из 24	1 из 4
4 стадия	0	2 из 24	0
Объем поражения правого легкого, %	$55,5 \pm 20,2$	$41,6 \pm 20,5$	$48,3 \pm 10,4$
Объем поражения левого легкого, %	$51,2 \pm 20,1$	$37,3 \pm 20,8$	$38,3 \pm 7,6$
СРБ при поступлении, мг/л	$153,2 \pm 110,9$	$68,8 \pm 53,7$	$58,0 \pm 40,5$

Примечания: все значения представлены в виде  $M \pm m$ , РКТ — рентгеновская компьютерная томография, СРБ — С-реактивный белок

Таким образом, для пациентов 1 группы (с самым ранним ответом на терапию бовгиалуронидазы азоксимером) характерна тенденция ( $p > 0,05$ ) к более молодому

возрасту, более низкой сатурации при поступлении, более тяжелому поражению легких по РКТ и более высокому уровню СРБ при поступлении.

Корреляционный анализ выявил следующие взаимосвязи: прирост  $SpO_2$  после 1-й инъекции обратно коррелирует с возрастом пациента ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ), прирост  $SpO_2$  после 2-й инъекции — с днем болезни, в который начата терапия бовгиалуронидазы азоксимером ( $r = -0,36$ ;  $p < 0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании DISSOLVE получен опыт применения бовгиалуронидазы азоксимера на амбулаторном этапе терапии COVID-19 [26], сроки назначения препарата — не ранее 21-го дня заболевания и не позднее двух месяцев от начала COVID-19. Назначение терапии в эти сроки обусловлено тем, что, по имеющимся данным, именно к концу третьей недели заканчивается пролиферативная и начинается фибротическая стадия интерстициальной пневмонии COVID-19 [27]. Обсуждаемая роль гиалуронана в развитии тяжелого поражения легких при COVID-19 диктует необходимость рассмотреть возможность *более раннего назначения* препарата у ряда больных, учитывая его влияние не только на пневмофиброз, но и на разрушение гиалуронана в легких, накопление которого происходит *в начале болезни*, в фазу цитокинового шторма, когда активируется гиалуронансинтаза-2 [17–19].

В нашем наблюдательном исследовании бовгиалуронидазы азоксимер был назначен в составе комплексной терапии *на стационарном этапе* у пациентов с исходной сатурацией  $85,1 \pm 8,7\%$ . Именно гиалуронидазной активностью препарата можно объяснить прирост  $SpO_2$  сразу после 1-й инъекции до 12% у ряда пациентов молодого-среднего возраста с тяжелым течением заболевания. Выявлено, что прирост  $SpO_2$  после 1-й инъекции выше у лиц с *меньшей исходной сатурацией* ( $r = -0,38$ ;  $p < 0,05$ ). АГ и СД при COVID-19 являются признанными факторами риска тяжелой формы болезни и легочного фиброза [10]. В нашем исследовании наличие АГ и СД 2 типа отрицательно влияло на прирост  $SpO_2$  после 1-й инъекции бовгиалуронидазы азоксимера ( $r = -0,49$  и  $r = -0,38$  соответственно;  $p < 0,05$ ).

Выявленные факты позволяют наметить группы пациентов с COVID-19, у которых терапия бовгиалуронидазы азоксимером будет наиболее эффективна:

- *молодой и средний возраст* пациентов,
- *тяжелое поражение легких* (2–3 стадия по РКТ),
- *назначение терапии не позднее 3-х недель* от начала заболевания на стационарном этапе.

В качестве иллюстрации приводим **клинический пример**.

Пациентка Р., 61 год, госпитализирована с жалобами на одышку, повышение температуры тела до  $38,0^\circ\text{C}$ , выраженную общую слабость. В анамнезе контакт с пациентом COVID-19 (болеют все члены семьи). Заболела остро, на второй день болезни обратилась

в поликлинику, назначен умифеновир и метилпреднизолон. Мазок из рото-, носоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на рибонуклеиновую кислоту (РНК) SARS-CoV-2 взят амбулаторно. На фоне терапии состояние без улучшения — сохранялась гипертермия. На 7 день болезни наступило ухудшение состояния — наросла одышка. РКТ легких *амбулаторно* выявила объем поражения легочной ткани 25–30%. Бригадой скорой медицинской помощи пациентка доставлена в стационар.

Страдает АГ, регулярно гипотензивные препараты не принимает. Аллергологический анамнез: отек Квинке на никотиновую кислоту. Вредные привычки отрицает.

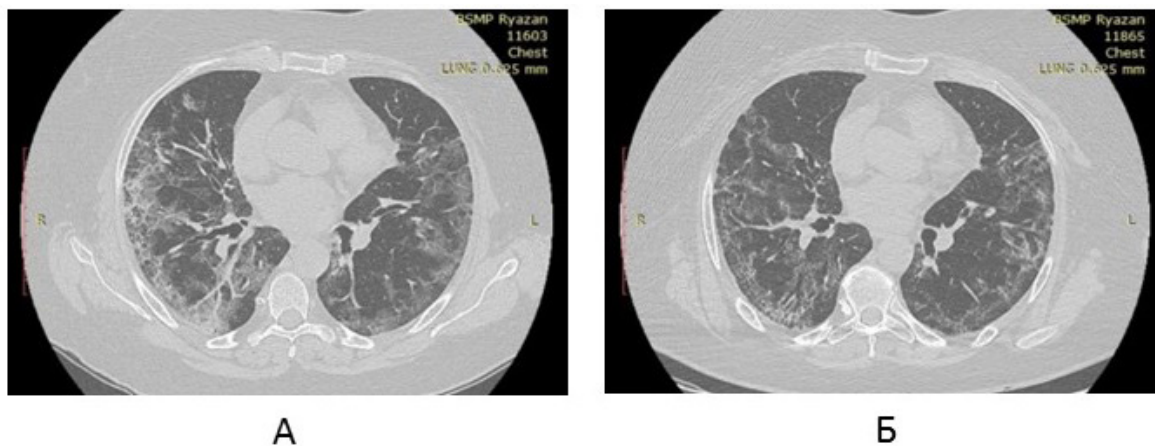
При поступлении состояние средней тяжести, температура тела  $38,0^\circ\text{C}$ , индекс массы тела —  $35 \text{ кг/м}^2$ , частота дыхательных движений — 24 в минуту,  $SpO_2$  — 89% без инсуффляции кислорода, частота сердечных сокращений — 90 уд. в минуту, артериальное давление — 130/70 мм рт. ст. В лабораторных показателях при поступлении лимфопения ( $0,62 \times 10^9/\text{л}$ ), СРБ — 32,5 мг/л, ферритин — 678 мкг/л, фибриноген — 533 мг%.

Мазок из рото-, носоглотки методом ПЦР на РНК SARS-CoV-2: РНК SARS-CoV-2 *обнаружена*.

Повторная РКТ легких (18-й день болезни, *стационар*): в центральных и периферических зонах легких с обеих сторон определяются протяженные участки уплотнения по типу «матового стекла» неправильной формы с четкими несколько тяжистыми контурами, подчеркнутостью внутридолькового интерстиция в нижних долях. Объем вовлечения легочной паренхимы правого легкого до 40%, левого легкого до 35% (рис. 3А).

Проводилась терапия: дексаметазон внутривенно, барицитиниб, энноксапарин подкожно, бовгиалуронидазы азоксимер внутримышечно 1 раз в 3 дня с 18-го дня болезни. На фоне терапии содержание лимфоцитов в периферической крови  $1,0 \times 10^9/\text{л}$ , СРБ — 10 мг/л, ферритин — 320 мкг/л, фибриноген — 365 мг%. Перед началом терапии бовгиалуронидазы азоксимером  $SpO_2$  без инсуффляции кислорода составляла 90%, после 2-й инъекции  $SpO_2$  — 93% без оксигенотерапии.

РКТ легких в динамике через 10 дней (между двумя РКТ-исследованиями было сделано 3 инъекции бовгиалуронидазы азоксимера в составе комплексной терапии): в центральных и периферических зонах легких с обеих сторон описанные ранее протяженные участки уплотнения по типу «матового стекла» неправильной формы с четкими несколько тяжистыми контурами, подчеркнутостью внутридолькового интерстиция в нижних долях *перестроились в меньшие по размерам участки* тяжистой консолидации и ретикуляции. Объем вовлечения легочной паренхимы правого легкого — до 15%, левого легкого — до 10% (рис. 3Б).



**Рис. 3.** Динамика изменений результатов рентгеновской компьютерной томографии легких пациентки Р., 61 год, с COVID-19 на фоне применения комплексной терапии, включающей бовгиалуронидазы азоксимера: А — в стационаре при поступлении (18-й день болезни, до начала терапии бовгиалуронидазы азоксимером), Б — 27-й день болезни (10-й день терапии бовгиалуронидазы азоксимером).

Таким образом, динамика  $SpO_2$ , PKT-изменений в легких на фоне комплексной терапии с бовгиалуронидазы азоксимером свидетельствует не только о влиянии препарата на поствоспалительный пневмофиброз, но и о потенциальной способности его разрушать гиалуронан, накапливающийся в легочной ткани в более ранние стадии воспалительного процесса.

Относительно небольшая статистическая мощность исследования ( $n = 35$ ) не позволяет анализировать результаты на предмет наличия/отсутствия *статистически* значимых различий, однако актуальность данной проблемы, на наш взгляд, объясняет целесообразность обсуждения полученных нами результатов, т. к. они имеют существенную *клиническую значимость* в условиях пандемии COVID-19 и необходимости быстрой адаптации клинических рекомендаций к рутинной клинической практике ведения таких пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение бовгиалуронидазы азоксимера в комплексном лечении больных COVID-19 с поражением легких на стационарном этапе может быть эффективно не только за счет профилактики и лечения пневмофиброза, но и за счет потенциального снижения уровня гиалуронана в легких на ранних этапах заболевания. Ответ на комплексную терапию с бовгиалуронидазы азоксимером в виде прироста сатурации, наибольшей у лиц молодого и среднего возраста с COVID-19, с тяжелым поражением легких (степень поражения 2–3 по результатам рентгеновской компьютерной томографии).

С учетом полученных данных считаем возможным и целесообразным *при тяжелом течении* заболевания включение бовгиалуронидазы азоксимера

в комплексную терапию COVID-19 с поражением легких *в более ранние сроки, уже на стационарном этапе*. Кроме того, полученные данные определяют необходимость изучения уровня *гиалуроновой кислоты в крови пациентов с COVID-19* и его роли в стратификации риска неблагоприятных исходов, а также необходимость формулирования четких показаний к назначению бовгиалуронидазы азоксимера на стационарном этапе больных с COVID-19.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Финансирование.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

**Вклад авторов:** : Соловьева А. В. — концепция исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста; Коршунова Л. В. — концепция исследования, редактирование текста; Шурпо Е. М. — сбор и обработка материала, написание текста; Наместникова А. С. — сбор и обработка материала. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Funding.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflicts of interests.

**Contribution of the authors:** A. V. Solov'yeva — research concept, collection and processing of material, statistical processing, text writing; L. V. Korshunova — research concept, text editing; E. M. Shurpo — collection and processing of material, text writing; A. S. Namestnikova — collection and processing of material. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.



## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Ng C.K., Chan J.W.M., Kwan T.L., et al. Six month radiological and physiological outcomes in severe acute respiratory syndrome (SARS) survivors // *Thorax*. 2004. Vol. 59, № 10. P. 889–91. doi: [10.1136/thx.2004.023762](https://doi.org/10.1136/thx.2004.023762)
- Xie L., Liu Y., Fan B., et al. Dynamic changes of serum SARS-coronavirus IgG, pulmonary function and radiography in patients recovering from SARS after hospital discharge // *Respiratory Research*. 2005. Vol. 6, № 1. P. 5. doi: [10.1186/1465-9921-6-5](https://doi.org/10.1186/1465-9921-6-5)
- Das K.M., Lee E.Y., Singh R., et al. Follow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery // *Indian Journal of Radiology & Imaging*. 2017. Vol. 27, № 3. P. 342–349. doi: [10.4103/ijri.IJRI\\_469\\_16](https://doi.org/10.4103/ijri.IJRI_469_16)
- Zhang P., Li J., Liu H., et al. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study // *Bone Research*. 2020. Vol. 8. P. 8. doi: [10.1038/s41413-020-0084-5](https://doi.org/10.1038/s41413-020-0084-5)
- Ojo A.S., Balogun S.A., Williams O.T., et al. Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors: Predictive Factors and Risk Reduction Strategies // *Pulmonary Medicine*. 2020. Vol. 2020. P. 6175964. doi: [10.1155/2020/6175964](https://doi.org/10.1155/2020/6175964)
- Zumla A., Hui D.S., Azhar E.I., et al. Reducing mortality from 2019-nCoV: hostdirected therapies should be an option // *Lancet*. 2020. Vol. 395, № 10224. P. e35–e36. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30305-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30305-6)
- Vasarmidi E., Tsitoura E., Spandidos D.A., et al. Pulmonary fibrosis in the aftermath of the COVID-19 era (Review) // *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2020. Vol. 20, № 3. P. 2557–2560. doi: [10.3892/etm.2020.8980](https://doi.org/10.3892/etm.2020.8980)
- Tale S., Ghosh S., Meitei S.P., et al. Post COVID-19 pneumonia pulmonary fibrosis // *QJM*. 2020. Vol. 113, № 11. P. 837–838. doi: [10.1093/qjmed/hcaa255](https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa255)
- Kligerman S.J., Franks T.J., Galvin J.R. From the radiologic pathology archives: organization and fibrosis as a response to lung injury in diffuse alveolar damage, organizing pneumonia, and acute fibrinous and organizing pneumonia // *Radiographics*. 2013. Vol. 33, № 7. P. 1951–1975. doi: [10.1148/rg.337130057](https://doi.org/10.1148/rg.337130057)
- George P.M., Wells A.U., Jenkins R.G. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy // *The Lancet. Respiratory Medicine*. 2020. Vol. 8, № 8. P. 807–815. doi: [10.1016/S2213-2600\(20\)30225-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30225-3)
- Han X., Fan Y., Alwalid O., et al. Six-month Follow-up Chest CT Findings after Severe COVID-19 Pneumonia // *Radiology*. 2021. Vol. 299, № 1. P. E177–E186. doi: [10.1148/radiol.2021203153](https://doi.org/10.1148/radiol.2021203153)
- Wong K.-T., Antonio G.E., Hui D.S.C., et al. Severe acute respiratory syndrome: thin-section computed tomography features, temporal changes, and clinoradiologic correlation during the convalescent period // *Journal of Computer Assisted Tomography*. 2004. Vol. 28, № 6. P. 790–795. doi: [10.1097/00004728-200411000-00010](https://doi.org/10.1097/00004728-200411000-00010)
- Liu C., Ye L., Xia R., et al. Chest Computed Tomography and Clinical Follow-Up of Discharged Patients with COVID-19 in Wenzhou City, Zhejiang, China // *Annals of the American Thoracic Society*. 2020. Vol. 17, № 10. P. 1231–1237. doi: [10.1513/AnnalsATS.202004-324OC](https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202004-324OC)
- Ding M., Zhang Q., Li Q., et al. Correlation analysis of the severity and clinical prognosis of 32 cases of patients with COVID-19 // *Respiratory Medicine*. 2020. Vol. 167. P. 105981. doi: [10.1016/j.rmed.2020.105981](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105981)
- 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? // *The Journal of Biological Chemistry*. 2020. Vol. 295, № 45. P. 15418–15422. doi: [10.1074/jbc.AC120.015967](https://doi.org/10.1074/jbc.AC120.015967)
- Queisser K.A., Mellema R.A., Middleton E.A., et al. COVID-19 generates hyaluronan fragments that directly induce endothelial barrier dysfunction // *JCI Insight*. 2021. Vol. 6, № 17. P. e147472. doi: [10.1172/jci.insight.147472](https://doi.org/10.1172/jci.insight.147472)
- Ontong P., Prachayasittikul V. Unraveled roles of hyaluronan in severe COVID-19 // *EXCLI Journal*. 2021. Vol. 20. P. 117–125. doi: [10.17179/excli2020-3215](https://doi.org/10.17179/excli2020-3215)
- Hällgren R., Samuelsson T., Laurent T.C., et al. Accumulation of hyaluronan (hyaluronic acid) in the lung in adult respiratory distress syndrome // *The American Review of Respiratory Disease*. 1989. Vol. 139, № 3. P. 682–687. doi: [10.1164/ajrccm/139.3.682](https://doi.org/10.1164/ajrccm/139.3.682)
- Xu Z., Shi L., Wang Y., et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *The Lancet. Respiratory Medicine*. 2020. Vol. 8, № 4. P. 420–422. doi: [10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
- Bell T.J., Brand O.J., Morgan D.J., et al. Defective lung function following influenza virus is due to prolonged, reversible hyaluronan synthesis // *Matrix Biology*. 2019. Vol. 80. P. 14–28. doi: [10.1016/j.matbio.2018.06.006](https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.06.006)
- Shi Y., Wang Y., Shao C., et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses // *Cell Death and Differentiation*. 2020. Vol. 27, № 5. P. 1451–1454. doi: [10.1038/s41418-020-0530-3](https://doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3)
- McKallip R.J., Ban H., Uchakina O.N. Treatment with the hyaluronic Acid synthesis inhibitor 4-methylumbelliferone suppresses LPS-induced lung inflammation // *Inflammation*. 2015. Vol. 38, № 3. P. 1250–1259. doi: [10.1007/s10753-014-0092-y](https://doi.org/10.1007/s10753-014-0092-y)
- Некрасов А.В., Иванова А.С., Пучкова Н.Г. Лонгидаза — современный подход в лечении заболеваний, сопровождающихся гиперплазией соединительной ткани // *Signatura*. 2006. № 1. С. 43–52.
- Чернявская О.А., Осипов А.В. Патогенетические основы применения антифибротической терапии бовгиалуронидазы азоксимером у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // *Медицинский совет*. 2021. № 12. С. 154–160. doi: [10.21518/2079-701X-2021-12-154-160](https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-154-160)
- Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14 (27.12.2021). Доступно по: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V14\\_27-12-2021.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf). Ссылка активна на 20.02.2022.
- Котова Н.В., Полянский А.В. Что делать с пациентом, перенесшим COVID-пневмонию? Опыт клинического использования бовгиалуронидазы азоксимер (лонгидазы) для профилактики и лечения пост-ковидного фиброза легких // *Главный врач Юга России*. 2021. № 4 (79). С. 11–12.
- Забозлаев Ф.Г., Кравченко Э.В., Галлямова А.Р., и др. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований // *Клиническая практика*. 2020. Т. 11, № 2. С. 21–37. doi: [10.17816/clinpract34849](https://doi.org/10.17816/clinpract34849)

## REFERENCES

- Ng CK, Chan JWM, Kwan TL, et al. Six month radiological and physiological outcomes in severe acute respiratory syndrome (SARS) survivors. *Thorax*. 2004;59(10):889–91. doi: [10.1136/thx.2004.023762](https://doi.org/10.1136/thx.2004.023762)
- Xie L, Liu Y, Fan B, et al. Dynamic changes of serum SARS-coronavirus IgG, pulmonary function and radiography in patients recovering from SARS after hospital discharge. *Respiratory Research*. 2005;6(1):5. doi: [10.1186/1465-9921-6-5](https://doi.org/10.1186/1465-9921-6-5)
- Das KM, Lee EY, Singh R, et al. Follow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery. *Indian Journal of Radiology & Imaging*. 2017;27(3):342–9. doi: [10.4103/ijri.IJRI\\_469\\_16](https://doi.org/10.4103/ijri.IJRI_469_16)

4. Zhang P, Li J, Liu H, et al. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. *Bone Research*. 2020;8:8. doi: [10.1038/s41413-020-0084-5](https://doi.org/10.1038/s41413-020-0084-5)
5. Ojo AS, Balogun SA, Williams OT, et al. Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors: Predictive Factors and Risk Reduction Strategies. *Pulmonary Medicine*. 2020;2020:6175964. doi: [10.1155/2020/6175964](https://doi.org/10.1155/2020/6175964)
6. Zumla A, Hui DS, Azhar EI, et al. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option. *Lancet*. 2020;395(10224):e35–6. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30305-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30305-6)
7. Vasarmidi E, Tsitoura E, Spandidos DA, et al. Pulmonary fibrosis in the aftermath of the COVID-19 era (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2020;20(3):2557–60. doi: [10.3892/etm.2020.8980](https://doi.org/10.3892/etm.2020.8980)
8. Tale S, Ghosh S, Meitei SP, et al. Post COVID-19 pneumonia pulmonary fibrosis. *QJM*. 2020;113(11):837–8. doi: [10.1093/qjmed/hcaa255](https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa255)
9. Kligerman SJ, Franks TJ, Galvin JR. From the radiologic pathology archives: organization and fibrosis as a response to lung injury in diffuse alveolar damage, organizing pneumonia, and acute fibrinous and organizing pneumonia. *Radiographics*. 2013;33(7):1951–75. doi: [10.1148/rq.337130057](https://doi.org/10.1148/rq.337130057)
10. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *The Lancet. Respiratory Medicine*. 2020;8(8):807–15. doi: [10.1016/S2213-2600\(20\)30225-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30225-3)
11. Han X, Fan Y, Alwalid O, et al. Six-month Follow-up Chest CT Findings after Severe COVID-19 Pneumonia. *Radiology*. 2021;299(1):E177–86. doi: [10.1148/radiol.2021203153](https://doi.org/10.1148/radiol.2021203153)
12. Wong K-T, Antonio GE, Hui DSC, et al. Severe acute respiratory syndrome: thin-section computed tomography features, temporal changes, and clinico-radiologic correlation during the convalescent period. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 2004;28(6):790–5. doi: [10.1097/00004728-200411000-00010](https://doi.org/10.1097/00004728-200411000-00010)
13. Liu C, Ye L, Xia R, et al. Chest Computed Tomography and Clinical Follow-Up of Discharged Patients with COVID-19 in Wenzhou City, Zhejiang, China. *Annals of the American Thoracic Society*. 2020;17(10):1231–7. doi: [10.1513/AnnalsATS.202004-3240C](https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202004-3240C)
14. Ding M, Zhang Q, Li Q, et al. Correlation analysis of the severity and clinical prognosis of 32 cases of patients with COVID-19. *Respiratory Medicine*. 2020;167:105981. doi: [10.1016/j.rmed.2020.105981](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105981)
15. Hellman U, Karlsson MG, Engström-Laurent A, et al. Presence of hyaluronan in lung alveoli in severe Covid-19: An opening for new treatment options? *The Journal of Biological Chemistry*. 2020;295(45):15418–22. doi: [10.1074/jbc.AC120.015967](https://doi.org/10.1074/jbc.AC120.015967)
16. Queisser KA, Mellema RA, Middleton EA, et al. COVID-19 generates hyaluronan fragments that directly induce endothelial barrier dysfunction. *JCI Insight*. 2021;6(17):e147472. doi: [10.1172/jci.insight.147472](https://doi.org/10.1172/jci.insight.147472)
17. Ontong P, Prachayasittikul V. Unraveled roles of hyaluronan in severe COVID-19. *EXCLI Journal*. 2021;20:117–25. doi: [10.17179/excli2020-3215](https://doi.org/10.17179/excli2020-3215)
18. Hällgren R, Samuelsson T, Laurent TC, et al. Accumulation of hyaluronan (hyaluronic acid) in the lung in adult respiratory distress syndrome. *The American Review of Respiratory Disease*. 1989;139(3):682–7. doi: [10.1164/ajrccm/139.3.682](https://doi.org/10.1164/ajrccm/139.3.682)
19. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet. Respiratory Medicine*. 2020;8(4):420–2. doi: [10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
20. Bell TJ, Brand OJ, Morgan DJ, et al. Defective lung function following influenza virus is due to prolonged, reversible hyaluronan synthesis. *Matrix Biology*. 2019;80:14–28. doi: [10.1016/j.matbio.2018.06.006](https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.06.006)
21. Shi Y, Wang Y, Shao C, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death and Differentiation*. 2020;27(5):1451–4. doi: [10.1038/s41418-020-0530-3](https://doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3)
22. McKallip RJ, Ban H, Uchakina ON. Treatment with the hyaluronic Acid synthesis inhibitor 4-methylumbelliferone suppresses LPS-induced lung inflammation. *Inflammation*. 2015;38(3):1250–9. doi: [10.1007/s10753-014-0092-y](https://doi.org/10.1007/s10753-014-0092-y)
23. Nekrasov AV, Ivanova AS, Puchkova NG. Longidaza — sovremennyy podhod v lechenii zabolevaniy, soprovozhdayushchihsya giperplaziej soedinitel'noj tkani. *Signatura*. 2006;(1):43–52. (In Russ).
24. Chernyavskaya OA, Osipov AV. Pathogenetic bases of the use of antifibrotic therapy with Bovhyaluronidazum azoximerum in patients with new coronavirus infection COVID-19. *Medical Council*. 2021;(12):154–60. (In Russ). doi: [10.21518/2079-701X-2021-12-154-160](https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-154-160)
25. Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii: profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Versiya 14 (27.12.2021). Available at: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V14\\_27-12-2021.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf). Accessed: 2022 February 20. (In Russ).
26. Kotova NV, Polyanskiy AV. Chto delat' s patsiyentom, perenesshim COVID-pnevmoniyu? Opyt klinicheskogo ispol'zovaniya bovgyaluronidazy azoksimer (longidazy) dlya profilaktiki i lecheniya post-kovidnogo fibroza legkikh. *Glavnyy Vrach Yuga Rossii*. 2021;(4):11–2. (In Russ).
27. Zabozaev F.G., Kravchenko E.V., Gallyamova A.R., et al. Pulmonary pathology of the new coronavirus disease (COVID-19). The preliminary analysis of post-mortem findings. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(2):21–37. (In Russ). doi: [10.17816/clinpract34849](https://doi.org/10.17816/clinpract34849)

## ОБ АВТОРАХ

\*Соловьева Александра Викторовна, д.м.н., доцент;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7896-6356>;  
eLibrary SPIN: 1943-7765; e-mail: [savva2005@bk.ru](mailto:savva2005@bk.ru)

Коршунова Людмила Владимировна, к.м.н., доцент;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0945-0772>;  
eLibrary SPIN: 4694-3605; e-mail: [post\\_luda@mail.ru](mailto:post_luda@mail.ru)

Шурпо Екатерина Михайловна, к.м.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9229-228X>;  
eLibrary SPIN: 9242-2880; e-mail: [shurpo\\_87@mail.ru](mailto:shurpo_87@mail.ru)

Наместникова Анастасия Сергеевна;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8939-885x>;  
e-mail: [asik1402@yandex.ru](mailto:asik1402@yandex.ru)

## AUTHOR'S INFO

\*Aleksandra V. Solov'yeva, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7896-6356>;  
eLibrary SPIN: 1943-7765; e-mail: [savva2005@bk.ru](mailto:savva2005@bk.ru)

Ludmila V. Korshunova, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0945-0772>;  
eLibrary SPIN: 4694-3605; e-mail: [post\\_luda@mail.ru](mailto:post_luda@mail.ru)

Ekaterina M. Shurpo, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9229-228X>;  
eLibrary SPIN: 9242-2880; e-mail: [shurpo\\_87@mail.ru](mailto:shurpo_87@mail.ru)

Anastasiya S. Namestnikova;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8939-885x>;  
e-mail: [asik1402@yandex.ru](mailto:asik1402@yandex.ru)

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author