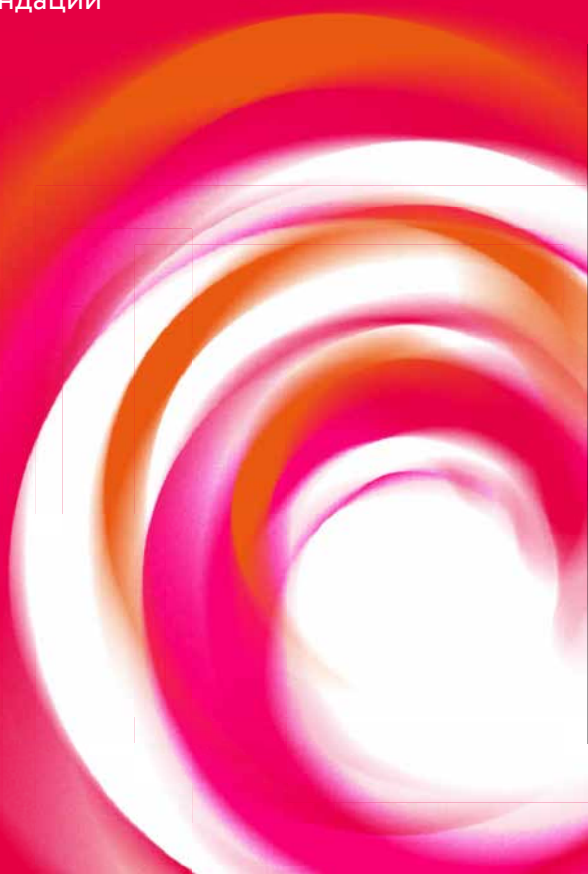


# **Использование Лонгидазы<sup>®</sup> для профилактики и лечения пневмофиброза после коронавирусной пневмонии**

методические рекомендации

Ставрополь

2021



## Введение

Вспышка нового коронавируса SARS-CoV-2, ответственного за коронавирусное заболевание COVID-19, была впервые зарегистрирована 31 декабря 2019 года в провинции Хубэй, Китай. Подобно этиологическим агентам во время предыдущих вспышек коронавируса у человека (тяжелый острый респираторный синдром (SARS) и ближневосточный респираторный синдром (MERS), SARS-CoV-2 в первую очередь влияет на дыхательную систему [1]. В феврале 2020 года на круизном лайнере Diamond Princess ввели карантин, поскольку у одного из пассажиров был выявлен коронавирус. Спустя время отдыхающим, у которых не было признаков заболевания, провели компьютерную томографию легких. Медики обнаружили воспаление у 50% обследуемых. Особенность коронавирусной пневмонии в том, что она на начальной стадии часто развивается бессимптомно. Если человек себя при этом хорошо чувствует, такая легкая форма не требует никаких вмешательств и лечения. Обычно иммунитет самостоятельно справляется, инфицированный выздоравливает [2].

Пневмония развивается приблизительно у каждого пятого зараженного коронавирусной инфекцией. Чаще всего это заболевание встречается у людей со слабой иммунной системой. Воспаление легких может развиваться как у ребенка, так и у взрослого. Клинические, рентгенологические и аутопсийные отчеты о морфологических изменениях, связанные с консолидацией легочной ткани (по типу формирования фиброза) и длительным разрешением, были обычным явлением после SARS и MERS, и текущие данные свидетельствуют о том, что такие изменения могут осложнить заражение SARS-CoV-2 [3,4].

Пневмония после коронавируса может быть первичной и вторичной. В первом случае она вызывается самим вирусом SARS-CoV-2 и, как правило, протекает атипично. Во втором случае она носит вирусно-бактериальную природу и может сочетаться с первичным воспалением легких или же выступать его поздним осложнением, то есть такая пневмония развивается уже после перенесения коронавирусной инфекции. Замечено, что бактериальная флора чаще всего присоединяется к вирусу на 4-7 день и может выступить главной причиной воспаления легких. Коронавирусная пневмония сопровождается поражением стенок сосудов легких с нарушением свертываемости крови, что приводит к образованию тромбов и резкому увеличению риска развития тромбоэмболии [5].

Рецензенты:

**Г. В. Шавкута**, профессор, д.м.н., зав. кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) с курсами гериатрии и физиотерапии ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ;

**Е. В. Болотова**, д.м.н., профессор кафедры терапии №1 ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ.

Авторы:

**О. Ю. Позднякова**, д.м.н., профессор кафедры гериатрии и медико-социальной экспертизы с курсом общей врачебной практики ФГБОУ ВО СтГМУ МЗ РФ.

Краткая аннотация методических рекомендаций

В методических рекомендациях рассмотрены вопросы использования препарата Лонгидаза для предупреждения осложнений после перенесенной новой коронавирусной пневмонии. Методические рекомендации предназначены для врачей по специальностям терапия, пульмонология, общая врачебная практика, клиническая фармакология.

## Прогнозы и возможные осложнения от коронавирусной пневмонии

Разрушая легкие, COVID-19 продолжает влиять на организм. В результате развиваются [2,4]:

- острая дыхательная недостаточность – патологический синдром, при котором пациенту критически не хватает кислорода. Если медицинская помощь не оказывается вовремя, возможен летальный исход;
- септический шок – коронавирусное осложнение. Состоит в том, что нарушается доставка кислорода к тканям;
- полиорганная недостаточность – повреждения в работе основных систем организма;
- фиброз легких – образование рубцов на органах дыхания. На месте эластичной ткани появляется соединительная.

Пневмофиброз – заболевание, при котором ткань легких заменяется соединительной под воздействием воспалительных, деструктивных, дистрофических процессов. Основу легких составляет соединительная ткань, окружающая бронхи, артерии, межальвеолярные перегородки. Она состоит из переплетенных волокон коллагена и эластина, которые дают легким возможность расширяться при вдохе и возвращаться в начальное положение при выдохе. Благодаря коллагеновым волокнам каркасу легочной ткани обеспечена прочность. Легочный фиброз также является известным осложнением тяжелого и/или стойкого повреждения легких по другим причинам, таким как нарушения соединительной ткани, хронические гранулематозные заболевания, лекарственные поражения и респираторные инфекции [6].

Пневмофиброз бывает односторонним и двухсторонним, то есть может поразить одно или оба легких. Также заболевание классифицируется по двум основным типам:

**Диффузный** (смешанный, расплывчатый): легкие плотные, их структура нарушена, объем уменьшен. Вентиляция существенно снижена, поражение тканей множественное.

**Локальный** (ограниченный): поражение отдельных участков легочной ткани. Уплотнение на некоторых сегментах легких. Процесс не

распространяется, несет меньшую опасность для здоровья, чем диффузный тип.

Фиброз можно рассматривать как следствие неупорядоченного процесса заживления ран и может быть напрямую связан с серьезностью провоцирующего события. Описаны различные механизмы повреждения легких при COVID-19, при этом задействованы как вирусные, так и иммуноопосредованные механизмы. Помимо этого, дополнительные факторы могут предрасполагать к серьезному повреждению легких и приводить к повышенному риску смерти или развитию легочного фиброза у выживших [4,6].

### Пневмофиброз развивается на фоне заболеваний легких:

- Пневмонии (особенно вирусные, затяжного течения), при этом поражение легких с замещением соединительной тканью может наблюдаться у 10–20% пациентов.
- ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь легких) – заболевание, вызванное аномальной воспалительной реакцией легочных тканей в ответ на раздражители: курение, химические частицы в воздухе, плохую экологию, дефицит витамина С и так далее.
- Муковисцидоз – наследственное заболевание, при котором поражаются преимущественно железы внешней секреции с образованием вязкого секрета, вызывающего обструкцию выводных протоков и полиорганную патологию. Характеризуется множественными функциональными расстройствами дыхательной и пищеварительной системы.
- Профессиональные заболевания, например, у шахтеров или людей, вдыхающих воздух с частицами высокофиброгенной пыли.
- Экзогенный аллергический альвеолит – заболевание легких, обусловленное реакцией иммунной системы на аллергены. Это могут быть химикаты, красители, грибки. В группу риска попадают люди, проживающие в помещениях с высоким уровнем распространения плесени.
- Саркоидоз – формирование гранулем в легочной ткани.
- Туберкулез. При длительном течении также может приводить к развитию пневмофиброза.

- Механические повреждения легочной ткани – попадание инородных предметов в органы дыхания, ранения.

Также высок риск развития пневмофиброза после хирургических операций на органах системы дыхания. Кроме того, существуют косвенные причины развития патологии: вирусные инфекции, проживание в неблагоприятном экологическом районе, заболевания эндокринной системы, лучевая терапия или другие факторы воздействия радиации, табакокурение, длительный прием некоторых лекарственных средств (химиотерапевтические средства, антиаритмики, амиодарон, цитостатики и другие), гастроэзофагеальный рефлюкс, аутоиммунная патология [5-7].

## Патогенез легочного фиброза при новой коронавирусной инфекции COVID-19

«Изменения легочной ткани, которые мы наблюдаем при COVID-19, – это не пневмонии, а пневмониты с диффузным поражением альвеол и выпадением большого количества фибринов. Действительно, в этих случаях часто развиваются фиброзы легочной ткани, которые могут определяться рентгенологически и через месяц, и через три после начала заболевания» (Президент Российского респираторного общества, создатель отечественной пульмонологической школы, академик РАН А.Г. Чучалин. Официальный сайт «Медицинское информационное агентство», 05.06.2020 г.)

Фаза повреждения легкого переходит в острое воспаление и последующее восстановление легочной ткани. Этот процесс может привести к восстановлению нормальной легочной архитектуры или к легочному фиброзу с архитектурным искажением и необратимой дисфункцией легких. Процесс восстановления включает регенерацию естественными стволовыми клетками и отложение соединительной ткани для замещения участков дефекта. Альвеолярные макрофаги играют центральную роль в этом процессе, фагоцитируя продукты повреждения альвеол и продуцируя цитокины и факторы роста, участвующие в репарации [6,8].

Процесс репарации включает ангиогенез, активацию фибробластов и отложение коллагена. В присутствии альвеолярного экссудата происходит организация, которая определяется фибробласти-

ческой инвазией альвеол и трансформацией в миофибробласты, приводящей к отложению организующего фибробластного внеклеточного матрикса. Эпидермальный фактор роста и трансформирующий фактор роста-альфа стимулируют пролиферацию бронхиолярных стволовых клеток для замещения поврежденного альвеолярного эпителия. Фактор роста эндотелия сосудов и фактор роста фибробластов стимулируют миграцию и пролиферацию неповрежденных эндотелиальных клеток, что приводит к ангиогенезу легочных капилляров [9].

Деградация организации фибробластической ткани фибринолитической системой или ремоделирование в интерстиций в сочетании с пролиферацией эпителия и эндотелия достаточны для процесса восстановления, если базальные мембраны не повреждены. Однако при тяжелой или стойкой травме с повреждением базальных мембран фибробластическая активность сохраняется, превращаясь в фиксированную и/или прогрессирующую фибробластическую ткань. Формирование этой рубцовой ткани, очаговой или диффузной, приводит к дезорганизованной архитектуре альвеол. Таким образом, чрезмерное отложение внеклеточного матрикса является центральным элементом процесса фиброза легких. Это проявляется в виде нерегулярного утолщения межлобулярной перегородки и ретикулярного рисунка с тракционными бронхоэктазами на КТ грудной клетки. Описанный процесс типичен для легочного фиброза после острого повреждения легких, например, при тяжелом остром респираторном синдроме (SARS) с диффузным альвеолярным поражением, острой фибринозной и/или организующейся пневмонии [6,10].

Еще одним осложняющим фактором пандемии COVID-19 является то, что многим пациентам во всем мире назначают анти-интерлейкиновую терапию при тяжелых заболеваниях, включая терапию анти-IL-6, анти-IL-1. Хотя роль IL-1 в патогенезе формирования фиброза хорошо описана, и ингибирование IL-1 может предотвратить развитие фиброза после COVID-19, роль блокады анти-IL-6 менее ясна. Хотя IL-6 обычно считается профибротической молекулой, экспериментальные исследования с использованием блеомициновой модели легочного фиброза показало, что ингибирование ИЛ-6 на ранней фазе повреждения легких может способствовать фиброзу и что ингибирование на более поздних стадиях повреждения в начале фиброзной фазы может улучшать фиброз [11,12].

## Факторы риска фиброза легких на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19

**Возраст:** фиброз легких чаще встречается у лиц пожилого и старческого возраста. Средний возраст постановки диагноза идиопатического фиброза легких составляет 65 лет, и он редко встречается раньше 50 лет. Точно так же обнаружение легочного фиброза коррелирует с возрастом при SARS. В последующем исследовании пожилой возраст коррелировал с риском развития фиброза легких через 6 месяцев после выписки. Точная причина этой ассоциации неизвестна; однако пожилые люди более восприимчивы как к SARS, так и к MERS, как и к инфекции SARS-CoV-2, и с большей вероятностью имеют тяжелые симптомы [12-14].

**Тяжесть болезни:** по данным Всемирной организации здравоохранения, 80% инфекций SARS-CoV-2 протекают в легкой форме, у 14% развиваются тяжелые симптомы, а у 6% наступает критическое состояние. Факторы, связанные с повышением тяжести заболевания, включают сопутствующие заболевания, такие как гипертония, диабет и ишемическая болезнь сердца. Лабораторные данные о лимфопении, лейкоцитозе и повышении уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) коррелируют с увеличением тяжести заболевания. Уровень ЛДГ в сыворотке крови использовался в качестве маркера тяжести заболевания после острого повреждения легких. Это индикатор разрушения легочной ткани и коррелирует с риском смерти. Степень повреждения легких и воспалительная реакция коррелируют со степенью фибробластической реакции, необходимой для восстановления повреждения [15].

**Продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии и механическая вентиляция легких:** помощь в ОИТ требуется 5–12% пациентов с COVID-19, при этом критерии нахождения в ОИТ варьируются от региона к региону. В исследовании, в котором была выполнена искусственная вентиляция легких по поводу ОРДС, через 110–267 дней после экстубации, у 85% был выявлен легочный фиброз, значимо связанный с продолжительностью вентиляции [16].

**Курение:** систематический обзор Вардаваса и Никитары показывает, что у курильщиков в 1,4 раза чаще отмечались тяжелые симптомы COVID-19 и в 2,4 раза более вероятно, что потребуются госпитализация в ОИТ и ИВЛ или смерть по сравнению с некурящими [17].

## Последствия и опасность пневмофиброза

Осложнениями заболевания являются следующие патологии и состояния:

- хроническая дыхательная недостаточность;
- кистозные образования с риском развития пневмоторакса (попадание воздуха в плевральную область, последующее сдавливание сердца и сосудов);
- патологии, связанные с сердечной деятельностью – аритмия, тахикардия, утолщение миокарда (хроническое легочное сердце с риском развития инфаркта миокарда);
- истончение стенок сосудов, ведущее к кровотечениям;
- смещение близлежащих органов в сторону пораженного очага;
- эмфизема легких;
- вторичная легочная гипертония;
- формирование хронического бронхита;
- атрофические изменения грудной клетки и межреберных мышц.

Учитывая высокую актуальность проблемы формирования и прогрессирования легочного фиброза, в настоящее время рассматривается достаточно большое количество соединений, применяемых для лечения легочного фиброза, многие из которых оказывают влияние на иммунновоспалительную систему [6,8,18].

В последнее время особый интерес представляет использование ферментных препаратов, в частности производных гиалуронидазы. Гиалуронидазы, первоначально обнаруженные у бактерий, широко распространены в природе и были обнаружены во многих классах, включая насекомых, змей, рыб и млекопитающих. У человека было идентифицировано шесть различных гиалуронидаз, HYAL1-4, HYAL-P1 и PH-20. PH-20 проявляет самую высокую биологическую активность, обнаруживается в высоких концентрациях во многих биологических средах. Но препараты на основе гиалуронидазы при парентеральном пути введения быстро инактивируются ингибито-

рами сыворотки крови. Поэтому был создан препарат Лонгидаза®, сочетающий в себе положительные свойства гиалуронидазы, но практически лишенный побочных эффектов и более устойчивый во внутренней среде организма. Пролонгирование действия фермента гиалуронидазы в препарате Лонгидаза® достигается ковалентным связыванием фермента гиалуронидазы с физиологически активным высокомолекулярным носителем - сополимером N-оксида 1,4-этиленпиперазина (N-карбоксиметил-1,4-этиленпиперазиний бромид). В результате, во-первых, значительно увеличивается устойчивость фермента гиалуронидазы к денатурирующим воздействиям и действию ингибиторов, во-вторых, обеспечивается одновременное присутствие гидролитического фермента и носителя, способного связывать освобождающиеся ингибиторы фермента и стимуляторы синтеза коллагена (ионы железа, меди, гепарин и др.).

Лонгидаза® обладает многокомпонентным действием [18-20]:

- противовоспалительным;
- антиоксидантным;
- хелатирующим;
- иммуномодулирующим;
- противofиброзным;
- протеолитическим.

Политропные свойства препарата Лонгидаза® реализуются в выраженном противofиброзном действии, экспериментально доказанном биохимическими, гистологическими и электронно-микроскопическими исследованиями на модели пневмофиброза. Препарат снижает плотность фиброзных тканей, позволяя другим лекарственным средствам легче попадать в очаги воспаления. Лонгидаза® связывает белки, которые являются строительным материалом для фиброзных структур. Лекарственное средство оберегает клетки от повреждения, связывает высвобожденные ингибиторы гиалуронидазы, чем предотвращает активность синтеза коллагена.

Таким образом, Лонгидаза® не только ослабляет течение острой фазы воспаления, но и способствует нормализации состояния соединительной ткани. Включение препарата в комплекс терапии пневмофиброзов позволяет добиться уменьшения фиброза с про-

лонгированным эффектом. Препарат обладает высоким профилем безопасности, отличается хорошей переносимостью. Он воздействует только на патологическую ткань, не затрагивая здоровую [19-20].

Еще в ноябре 2020 года вышло пособие для врачей «Основы иммунореабилитации при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» под редакцией М. П. Костинова. В данном руководстве обобщены материалы, отражающие последствия COVID-19, особое место уделено фиброзу легких. Развитие и сохранение изменений в паренхиме легких у пациентов с COVID-19 при выписке из больницы свидетельствуют о высокой частоте нарушений функции легких вследствие фиброза. Поэтому целесообразно патогенетическое лечение, направленное на подавление развития фибротического процесса в легких у больных COVID-19. В руководстве указано, что Лонгидаза® проявляет активность как на этапе профилактики и лечения раннего развития пневмофибротического процесса, так и на этапе сформированного фиброза в ткани легкого после перенесенной новой коронавирусной инфекции [19].

**Показаниями применения Лонгидазы после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 могут быть следующие состояния:**

- сохранение зон «матового стекла», допустимы новые зоны «матового стекла»;
- сохранение зон консолидации;
- наличие резидуальных уплотнений паренхимы легочной ткани, переменных по протяженности и локализации

**Общими показаниями применения Лонгидазы в пульмонологии, согласно официальной инструкции по применению, являются:**

- пневмофиброз,
- сидероз,
- туберкулез (кавернозно-фиброзный, инфильтративный, туберкулема),
- интерстициальная пневмония,
- фиброзирующий альвеолит,
- плеврит

**Противопоказания:**

- гиперчувствительность к препаратам на основе гиалуронидазы
- легочное кровотечение и кровохарканье
- свежее кровоизлияние в стекловидное тело
- злокачественные новообразования
- острая почечная недостаточность

- детский возраст до 12 лет (результаты клинических исследований отсутствуют)
- беременность и период грудного вскармливания

#### **С осторожностью:**

С осторожностью применять не чаще 1 раза в неделю у больных с хронической почечной недостаточностью, легочными кровотечениями в анамнезе. При развитии аллергической реакции следует прервать применение препарата Лонгидаза®. При применении на фоне обострения инфекции для предупреждения распространения инфекции необходимо назначать препарат Лонгидаза® под прикрытием антимикробных средств. Не следует применять препарат при наличии визуальных признаков его непригодности (дефект упаковки, изменение цвета препарата). В случае пропуска введения очередной дозы далее применять препарат следует в обычном режиме (не вводить удвоенную дозу). При необходимости прекращения приема препарата Лонгидаза® отмену можно осуществить сразу, без постепенного уменьшения дозы [20].

#### **Схема применения препарата Лонгидаза® при фиброзирующих изменениях в легких:**

**Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций:** 3000 МЕ внутримышечно 1 раз в 5 дней курс - 15 инъекций, далее - поддерживающая терапия - 1 раз в 10 дней общий курс - до 25 введений.

**Суппозитории 3000 МЕ:** по 1 суппозиторию через 2-4 дня 10-20 введений.

При необходимости рекомендуется повторный курс препарата Лонгидаза® не ранее, чем через три месяца или длительная поддерживающая терапия по 1 суппозиторию 1 раз в 5-7 дней в течение 3-4 месяцев [20].

## **Заключение:**

По мнению многих специалистов, делать окончательные выводы о пневмофиброзе после коронавирусной пневмонии еще рано, так как пандемия продолжается. COVID-19 не похож на обычную внебольничную пневмонию, патология отличается по клиническим показателям, лечится по другой терапевтической схеме. Большинство пациентов с COVID-19 страдают нарушениями дыхательной функции различной степени выраженности, связанными с пневмофиброзом. Кроме того, возможен рост интерстициальных легочных поражений. Однако отказ от лечения и реабилитации этих больных может грозить ростом количества пациентов с развившейся стойкой утратой трудоспособности (с присвоением группы инвалидности), снижением качества и продолжительности жизни.

При вторжении в нашу жизнь вируса COVID-19 значительно возрос процент пневмоний, осложняющихся выраженным пневмофиброзом. Однако при должном и своевременном лечении функциональность органов дыхания может восстановиться. Препарат Лонгидаза® применяется для лечения и профилактики пневмофиброза легких. Независимо от разновидности пневмофиброза комплексное лечение с применением препарата Лонгидаза® облегчает течение заболевания, снижает риск развития осложнений, и улучшает прогноз у большинства пациентов после коронавирусной пневмонии.

## Список литературы

1. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU).
2. Considerations for Certain Concomitant Medications in Patients with COVID-19 // NIH, July 30, 2020.
3. A. Zumla, D. S. Hui, E. I. Azhar, Z. A. Memish, and M. Maeurer, "Reducing mortality from 2019-nCoV: hostdirected therapies should be an option," *The Lancet*, vol. 395, no. 10224, pp. e35–e36, 2020.
4. WHO, Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report-98 27 April 2020, WHO Bull, 2020.
5. S. J. Kligerman, T. J. Franks, and J. R. Galvin, "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*, vol. 33, no. 7, pp. 1951–1975, 2013.
6. M. S. Wilson and T. A. Wynn, "Pulmonary fibrosis: pathogenesis, etiology and regulation," *Mucosal Immunology*, vol. 2, no. 2, pp. 103–121, 2009.
7. R. M. Strieter and B. Mehrad, New mechanisms of pulmonary fibrosis, *Chest*, 2009.
8. J. Liu, X. Zheng, Q. Tong et al., "Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV," *Journal of Medical Virology*, vol. 92, no. 5, pp. 491–494, 2020.
9. W. T. Huang, H. Akhter, C. Jiang et al., "Plasminogen activator inhibitor 1, fibroblast apoptosis resistance, and aging-related susceptibility to lung fibrosis," *Experimental Gerontology*, vol. 61, pp. 62–75, 2015.
10. R. K. Sivamani, M. S. Garcia, and I. R. Rivkah, "Wound reepithelialization: modulating keratinocyte migration in wound healing," *Frontiers in Bioscience*, vol. 12, pp. 2849–2868, 2007.
11. S. Barrientos, O. Stojadinovic, M. S. Golinko, H. Brem, and M. Tomic-Canic, "Growth factors and cytokines in wound healing," *Wound Repair and Regeneration*, vol. 16, no. 5, pp. 585–601, 2008.
12. G. Sgalla, B. Iovene, M. Calvello, M. Ori, F. Varone, and L. Richeldi, "Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management," *Respiratory Research*, vol. 19, no. 1, p. 32, 2018.
13. L. Richeldi, H. R. Collard, and M. G. Jones, "Idiopathic pulmonary fibrosis," *The Lancet*, vol. 389, no. 10082, pp. 1941–1952, 2017.
14. K. T. Wong, G. E. Antonio, D. S. C. Hui et al., "Severe acute respiratory syndrome: thin-section computed tomography features, temporal changes, and clinicoradiologic correlation during the convalescent period," *Journal of Computer Assisted Tomography*, vol. 28, no. 6, pp. 790–795, 2004.
15. J. Nikolich-Zugich, K. S. Knox, C. T. Rios, B. Natt, D. Bhattacharya, and M. J. Fain, "SARS-CoV-2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes," *GeroScience*, vol. 42, no. 2, pp. 505–514, 2020.
16. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версия 10. (08.02.2021).
17. C. I. Vardavas and K. Nikitara, "COVID-19 and smoking: a systematic review of the evidence," *Tobacco Induced Diseases*, vol. 18, no. March, 2020.
18. Новикова Л.Н. и авт. Результаты применения лонгидазы у больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом // Доктор.Ру. - 2011. - № 6. - С. 50–54.
19. Основы иммунореабилитации при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Под редакцией М. П. Костинова.
20. Официальная инструкция лекарственного средства «Лонгидаза».



