

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Министерство здравоохранения Челябинской области

Использование препарата Лонгидаза[®] для предупреждения постковидных осложнений

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Челябинск, 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

Рецензенты:

Г.Г. Кетова, профессор, д.м.н., профессор кафедры профессор кафедры поликлинической терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ

А.И. Долгушина, д.м.н., заведующая кафедрой Госпитальной терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ

Авторы: *Г.Л. Игнатова*, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии института дополнительного профессионального образования, *В.Н. Антонов*, д.м.н., профессор кафедры терапии института дополнительного профессионального образования

КРАТКАЯ АННОТАЦИЯ МЕТОДИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

В методических рекомендациях рассмотрены вопросы использования препарата Лонгидаза® для предупреждения осложнений после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19. Читательское назначение: Методические рекомендации предназначены для врачей по специальностям терапия, пульмонология, общая врачебная практика, клиническая фармакология.

Нормативные документы	4
Общая часть	4
Элементы патогенеза легочного фиброза при COVID-19	5
Факторы риска легочного фиброза на фоне COVID-19	6
Клинический пример	8
Показаниями применения Лонгидазы после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19	11
Общие показания применения Лонгидазы в пульмонологии	12
Противопоказания	12
Схема применения при фиброзирующих изменениях в легких	13
Заключение	13
Список литературы	14

Клинические рекомендации и нормативные документы:

- Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 N 323-ФЗ
- Краткие алгоритмы ведения пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Пособие для врачей-терапевтов. Под редакцией Драпкиной О.М. 2019г.
- Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версия 10. (08.02.2021)

Общая часть

Вспышка нового коронавируса SARS-CoV-2, ответственного за коронавирусное заболевание COVID-19, была впервые зарегистрирована 31 декабря 2019 года в провинции Хубэй, Китай. Она быстро распространилась по всему миру приблизительно с 112 миллионами подтвержденных инфекций и 2,5 миллионами смертей по состоянию на февраль 2021 года [1,2]. 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. 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 усложнить заражение SARS-CoV-2 [3,4]. 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 [5].

Фиброз можно рассматривать как следствие неупорядоченного процесса заживления ран, и он может быть напрямую связан с серьезностью провоцирующего события [6,7]. Описаны различные механизмы повреждения легких при COVID-19, при этом задействованы как вирусные, так и иммуноопосредованные механизмы [8]. Помимо этого, дополнительные факторы могут предрасполагать к серьезному повреждению легких и приводить к повышенному риску смерти или развитию легочного фиброза у выживших.

Элементы патогенеза легочного фиброза при COVID-19

За начальной фазой повреждения легкого следует острое воспаление и последующее восстановление легочной ткани [5]. 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 [9]. Альвеолярные макрофаги играют центральную роль в этом процессе, фагоцитируя продукты повреждения альвеол и продуцируя цитокины и факторы роста, участвующие в репарации [3].

Процесс репарации включает ангиогенез, активацию фибробластов и отложение коллагена [10]. В присутствии альвеолярного экссудата происходит организация, которая определяется фибробластической инвазией альвеол и трансформацией в миофибробласты, приводящей к отложению организующего фибробластного внеклеточного матрикса (ECM) [11]. Эпидермальный фактор роста (EGF) и трансформирующий фактор роста-альфа (TGF- α) стимулируют пролиферацию бронхиолярных стволовых клеток для замещения поврежденного альвеолярного эпителия [1]. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактор роста фибробластов (FGF) стимулируют миграцию и пролиферацию неповрежденных эндотелиальных клеток, что приводит к ангиогенезу легочных капилляров [12].

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 [11]. Однако при тяжелой или стойкой травме с повреждением базальных мембран фибробластическая активность сохраняется, превращаясь в фиксированную и/или прогрессирующую фибробластическую ткань [13]. Формирование этой рубцовой ткани, очаговой или диффузной, приводит к дезорганизованной архитектуре альвеол [14]. 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 [13]. 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 [3,11,12,13].

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 показали, 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 [15, 16].

Факторы риска легочного фиброза на фоне COVID-19

1. Возраст

О фиброзе легких чаще сообщают люди пожилого возраста. Средний возраст постановки диагноза идиопатического фиброза легких составляет 65 лет, и он редко встречается раньше 50 лет [17]. 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 (коэффициент корреляции Пирсона) [18]. 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 [19].

2. 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 [20]. Лабораторные данные о лимфопении, лейкоцитозе и повышении уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) коррелируют с увеличением тяжести заболевания [20]. 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 [18]. Степень повреждения легких и воспалительная реакция коррелируют со степенью фибробластической реакции, необходимой для восстановления повреждения [3].

3. 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 [20]. 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 [21].

4. 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 [22].

5. Хронический алкоголизм

Хронический алкоголизм считается фактором, предрасполагающим к тяжелым респираторным инфекциям [23]. Это увеличивает риск ОРДС в 3-4 раза [3,23]. Аналогичным образом, метаанализ 13 исследований с участием 177 674 человек показывает, что злоупотребление алкоголем значительно увеличивает риск ОРДС [23]. Увеличивая риск повреждения легких и экспрессии TGF- α , мощного фибропролиферативного цитокина, хроническое злоупотребление алкоголем потенциально может увеличить вероятность развития легочного фиброза.

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 иммуновоспалительную систему.

В последнее время особый интерес представляет использование ферментных препаратов, в частности, производных гиалуронидазы. Гиалуронидазы – это ферменты, расщепляющие гиалуроновую кислоту, которая составляет важную часть внеклеточного матрикса. 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 ингибиторами 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 [24]. 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 бромида). 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.) [25].

Клинический пример

Пациент ХГЯ, 1952 года рождения, доставлен в пульмонологическое отделение №2 ГБУЗ ОКБ №3 г. Челябинска 1.08.2020. При поступлении предъявлял жалобы на повышение температуры тела до 38,5°C, появление одышки в покое, на общую слабость, ограничение физической активности, сухой кашель. Считает себя больным в течение 7-8 дней, когда появились вышеперечисленные жалобы. Контакты с инфекционными больными отрицает. За границы Челябинской области не выезжал в последние 14 дней. Из сопутствующих заболеваний – гипертоническая болезнь в течение более 10 лет. Курильщик, стаж курения более 30 лет, по 1 пачке в день.

Данные объективного обследования при поступлении в стационар:

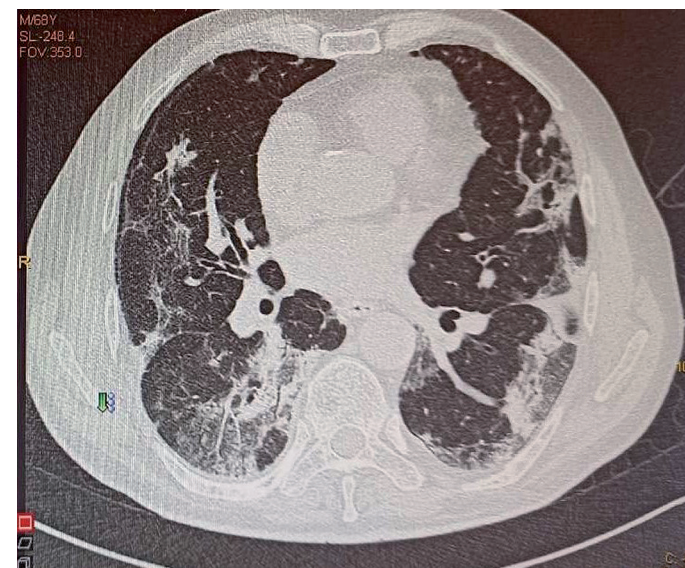
- Рост 172 см, вес 46 кг, ИМТ=15,55.
- Цианоз губ.
- Грудная клетка номостеническая.
- Перкуторный звук – легочный.
- При аускультации дыхание ослабленное, проводится во все отделы, в средних и нижних отделах рассеянные сухие хрипы, ЧДД=26 в мин (электронным фонендоскопом).
- Тоны сердца глухие, ритм правильный ЧСС 90 в мин, АД=110/72 мм рт ст.

Данные обследования на 1.08.2020:

Показатели	01.08.2020
SpO ₂	89%
mMRC	3 балла
СРБ	60,7 мг/л
Ферритин	677 нг/мл
Прокальцитон	0,001 нг/мл
Лейкоциты	4,1 x 10 ⁹
Лимфоциты	3%
Д-димер	8,1 мг/мл

ПЦР на SARS-COV-2 положительный от 01.08.2020

Исходное МСКТ органов грудной клетки:



Заключение: КТ-картина соответствует высокой вероятности вирусной пневмонии COVID-19, КТ-4 (более 75%).

Диагноз:

- U. 07.1 Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован, тяжелая форма.
- J 12.8 Внебольничная вирусно-бактериальная пневмония, 2-сторонняя, полисегментарная, тяжелой степени тяжести, КТ-4 ДН2.
- Гипертоническая болезнь 2 стадия АГ 1, группа риска 3 (курение, ДЛП, ГХЭ).

Было назначено следующее лечение:

1. Противовирусная терапия: Фавипиравир 200 мг по схеме.
2. Антикоагулянтная терапия: Клексан 1,2 мл в сутки п/к.
3. Флуимуцил 600 мг 2 раза в день в/в.
4. Патогенетическая терапия: Дексаметазон 20 мг в/в №3 со снижением дозы.
5. Антибактериальная терапия: Эртапенем 1 гр в/в капельно 1 раз в сутки.
6. Упреждающая противовоспалительная терапия Олокизумаб (Артегия) 64 мг п/к однократно.
7. Длительная кислородотерапия.
8. Периндоприл 2,5 мг 1 раз в сутки.
9. Торасемид 5 мг 1 раз в сутки.

После проведенного лечения пациент отмечает улучшение общего состояния, уменьшение одышки, кашля, нормализацию температуры тела.

Данные обследования в динамике:

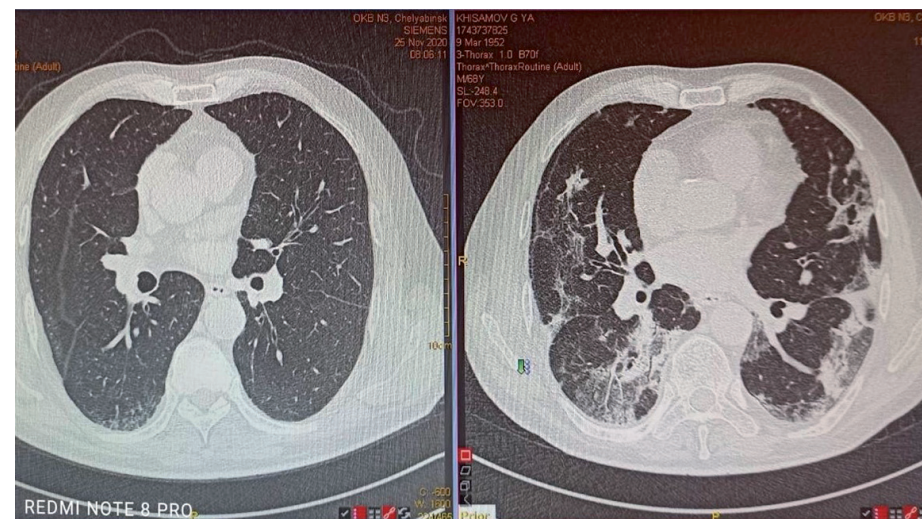
Показатели	11.08.2020
SpO ₂	96%
mMRC	1 балл
СРБ	1,2 мг/л
Ферритин	27 нг/мл
Прокальцитонин	0,001 нг/мл
Лейкоциты	8,9 X10 ⁹
Лимфоциты	13%
Д-димер	0,1 мг/мл

ПЦР на SARS-COV-2 отрицательный от 10.08.2020

На контрольной МСКТ сохраняются остаточные изменения легочной ткани, соответствующие поражению при COVID-19, КТ-3.

Рекомендации при выписке:

1. Дыхательная гимнастика.
 2. Расширение двигательного режима.
 3. Массаж грудной клетки, вибромассаж.
 4. Клексан 0,4 п/к 1 раз в день.
 5. С целью антифибротической терапии показано назначение Лонгидазы 3000 МЕ в/м на 2 мл лидокаина, курс 3 месяца.
- МСКТ органов грудной клетки после курса Лонгидазы, по сравнению с предыдущим исследованием:



В динамике – признаков инфильтративных, очаговых и интерстициальных изменений легочной ткани не выявлено.

Таким образом, продемонстрировано эффективное применение курса Лонгидазы 3000 МЕ в качестве препарата для предупреждения фибротических изменений легочной ткани у пациента, перенесшего тяжелую форму новой коронавирусной инфекции COVID-19.

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

1. Сохранение зон «матового стекла», допустимы новые зоны «матового стекла».
2. Сохранение зон консолидации.

3. Наличие резидуальных уплотнений паренхимы легочной ткани, переменных по протяженности и локализации.

Кроме того, **общими показаниями** применения Лонгидазы в пульмонологии, согласно официальной инструкции по применению, являются:

1. пневмофиброз,
2. сидероз,
3. туберкулез (кавернозно-фиброзный, инфильтративный, туберкулема),
4. интерстициальная пневмония,
5. фиброзирующий альвеолит,
6. 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.

Передозировка

Симптомы передозировки могут проявляться ознобом, повышением температуры, головокружением, гипотензией.

Лечение: введение препарата прекращают и назначают симптоматическую терапию.

Лекарственное взаимодействие

Схема применения 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 мес.

Заключение:

В настоящее время проводится Национальное клиническое исследование DISSOLVE «Открытое сравнительное многоцентровое исследование оценки эффективности включения препарата Лонгидаза®, лиофилизат, в профилактике и лечении поствоспалительного пневмофиброза и интерстициальных заболеваний легких, развившихся после осложненного легочными проявлениями COVID-19» под руководством академика РАН, профессора А.Г. Чучалина. В ГБУЗ ОКБ№3 г. Челябинска в данный протокол было включено 26 пациентов (11 на терапии Лонгидазой, группа сравнения, без применения препарата, составила 15 человек). В настоящее время происходит оценка клинических, лабораторных и МСКТ-изменений. По предварительным результатам отмечается положительная динамика изменений в легочной ткани после применения препарата Лонгидаза® 3000 МЕ по стандартной схеме применения.

Список литературы

1. (WHO) WHO, Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report-98 27 April 2020, WHO Bull, 2020.
2. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
3. Ojo AS, Balogun SA, Williams OT, Ojo OS. *Pulm Med.* 2020 Aug 10;2020:6175964. doi: 10.1155/2020/6175964. eCollection 2020. PMID: 32850151
4. 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
5. M. S. Wilson and T. A. Wynn, "Pulmonary fibrosis: pathogenesis, etiology and regulation," *Mucosal Immunology*, vol. 2, no. 2, pp. 103-121, 2009
6. R. M. Strieter and B. Mehrad, *New mechanisms of pulmonary fibrosis*, *Chest*, 2009.
7. V. Taskar and D. Coultas, "Exposures and idiopathic lung disease," *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 29, no. 6, pp. 670-679, 2008.
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. G. S. Schultz, G. A. Chin, L. Moldawer, and R. F. Diegelmann, "Principles of wound healing," in *Mechanisms of Vascular Disease, A Reference Book for Vascular Specialists*, R. Fitridge and M. Thompson, Eds., University of Adelaide Press, Adelaide (AU), 2011.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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
15. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *ChinaXiv* 2020; published online March 5. DOI:10.12074/202003.00026
16. George PM, Wells AU, Jenkins RG. *Lancet Respir Med.* 2020 Aug;8(8):807-815. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30225-3. Epub 2020 May 15. PMID: 32422178
17. L. Richeldi, H. R. Collard, and M. G. Jones, "Idiopathic pulmonary fibrosis," *The Lancet*, vol. 389, no. 10082, pp. 1941-1952, 2017.
18. 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
19. 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
20. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версия 10. (08.02.2021) https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19
21. G. Grasselli, A. Pesenti, and M. Cecconi, "Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy," *JAMA - Journal of the American Medical Association*, vol. 323, no. 16, p. 1545, 2020.
22. C. I. Vardavas and K. Nikitara, "COVID-19 and smoking: a systematic review of the evidence," *Tobacco Induced Diseases*, vol. 18, no. March, 2020
23. C. Kershaw and D. Guidot, "Alcoholic lung disease," *Alcohol Research and Health*, vol. 31, no. 1, pp. 66-75, 2008.
24. Новикова Л.Н. и авт. Результаты применения лонгидазы у больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом // *Доктор.Ру.* – 2011. – № 6. – С. 50-54.
25. Официальная инструкция лекарственного средства «Лонгидаза» https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_29951.htm
26. «Лонгидаза: ферментный препарат комплексного действия» <https://www.longidaza.ru/pneumofibrosis/>

