

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-64-71>  
УДК 616.24-002-039.35-02:[616.98:578.834.1]-06

## Вторичная организуемая пневмония после перенесенной новой коронавирусной инфекции (обзор литературы)

Л.С. Гофман<sup>1</sup>, В.П. Шендриков<sup>2</sup>, Е.Ю. Мурлатова<sup>3</sup>, Е.Д. Баздырев<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева, 650066, Российская Федерация, Кемерово, пр. Октябрьский, 22

<sup>2</sup> Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, 125047, Российская Федерация, Москва, Миусская пл., 9

<sup>3</sup> Фарминтерпрайвез, 121205, Российская Федерация, Москва, Большой бульвар, 42, стр. 1

<sup>4</sup> Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, 650002, Российская Федерация, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

### Аннотация

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) помимо угрожающего жизни острого течения способна приводить к развитию симптомов, сохраняющихся длительное время. Клиническая, радиологическая и гистопатологическая картина посткоронавирусной пневмонии имеет общие признаки со вторичной организуемой пневмонией (ВОП). Считается, что данный вариант пневмонии служит одним из вариантов осложнений во время болезни, что не только коррелирует с тяжестью заболевания, но и приводит к более высоким показателям смертности пациентов. Необходимо отметить, что рентгенологические симптомы пневмонии наблюдаются даже у выздоровевших лиц примерно в 67% случаев. Несмотря на то, что у 25% лиц заболевание разрешается самостоятельно, а у большинства других легко поддается лечению, в 5–8% случаев может развиваться фиброз, сопровождающийся симптомами дыхательной недостаточности. Специфического метода лечения ВОП на фоне новой коронавирусной инфекции в настоящее время не существует, к терапии первой линии относят применение глюкокортикостероидов (ГКС). Несмотря на эффективность ГКС, курс лечения составляет в среднем более полугод, при этом высока вероятность рецидива при прекращении терапии. Для определения оптимальных дозировок и длительности ГКС в терапии ВОП после перенесенного COVID-19 зарегистрированы клинические исследования, но единого мнения по данному вопросу нет, он остается открытым. В данном обзоре представлена информация об организуемой пневмонии, а также ВОП на фоне перенесенной новой коронавирусной инфекции, ее рентгенологической картине и вариантах лечения в рамках проводимых клинических исследований.

#### Ключевые слова:

новая коронавирусная инфекция, COVID-19, постковидный синдром, интерстициальная пневмония, организуемая пневмония, вторичная организуемая пневмония, фиброз легких.

#### Конфликт интересов:

авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Прозрачность финансовой деятельности:

исследование выполнено в рамках Комплексной научно-технической программы полного инновационного цикла «Разработка и внедрение комплекса технологий в области разведки и добычи твердых полезных ископаемых, обеспечения промышленной безопасности, биоремедиации, создания новых продуктов глубокой переработки из угольного сырья при последовательном снижении экологической нагрузки на окружающую среду и рисков для жизни населения» (утв. Распоряжением Правительства РФ от 11 мая 2022 г. № 1144-р, Соглашение № 075-15-2022-1202 от 30 сентября 2022 г.).

#### Для цитирования:

Гофман Л.С., Шендриков В.П., Мурлатова Е.Ю., Баздырев Е.Д. Вторичная организуемая пневмония после перенесенной новой коронавирусной инфекции (обзор литературы). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(2):64–71. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-64-71>.

# Secondary organizing pneumonia after coronavirus disease (literature review)

Liudmila S. Gofman<sup>1</sup>, Valery P. Shendrikov<sup>2</sup>, Elizaveta Y. Murlatova<sup>3</sup>,  
Evgeny D. Bazdyrev<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev,  
22, Oktyabrsky str., Kemerovo, 650066, Russian Federation

<sup>2</sup> D.I. Mendeleev Russian University of Chemical Technology,  
9, Miusskaya Square, Moscow, 125047, Russian Federation

<sup>3</sup> Pharmenterprises LLC,  
42(1), Bolshoi Blvd., Moscow, 143026, Russian Federation

<sup>4</sup> Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,  
6, Sosnovy Blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation

## Abstract

New coronavirus disease (COVID-19) is a life-threatening infection that can lead to the development of persisting symptoms. Clinical, radiological and histopathological characteristics of post-coronavirus pneumonia are similar to secondary organizing pneumonia (SOP). This type of pneumonia is considered to be a complication of COVID-19, which correlates with the severity of the disease and increases patient mortality rates.

It should be noted that radiological signs of pneumonia are can be observed in recovered individuals in 67% of cases. Moreover, fibrosis, complicated by symptoms of respiratory failure, may develop in 5-8% of the cases despite the fact that SOP resolves independently in 25% of individuals, and, in most cases, can be easily treated.

Currently there are no methods of treating SOP induced by COVID-19; the first-line therapy involves the use of glucocorticosteroids (GCs). Despite the effectiveness of GCs, the treatment lasts for more than six months, and the disease has a high probability of relapse upon treatment discontinuation. Clinical trials have been registered to determine the optimal treatment duration and dosages of GCs in SOP treatment after COVID-19, however, the lack of consensus remains, keeping this issue open. This review provides data regarding organizing pneumonia, SOP induced by COVID-19, its radiological signs and treatment options within the framework of ongoing clinical trials.

**Keywords:** new coronavirus disease, COVID-19, post-COVID syndrome, interstitial pneumonia, organizing pneumonia, secondary organizing pneumonia, pulmonary fibrosis.

**Conflict of interest:** the authors do not declare a conflict of interest.

**Financial disclosure:** the study was carried out within the framework of the Comprehensive Scientific and Technical Program of the Full Innovation Cycle entitled "Development and implementation of technologies in the field of exploration and extraction of solid minerals, industrial safety, bioremediation, obtaining new products of deep processing from raw coal with a consistent reduction in the environmental burden and environmental impact on the life of the population" (approved by Order of the Russian Federation Government No. 1144-r dated May 11, 2022, the Agreement No. 075-15-2022-1202 dated September 30, 2022).

**For citation:** Gofman L.S., Shendrikov V.P., Murlatova E.Y., Bazdyrev E.D. Secondary organizing pneumonia after coronavirus disease (literature review). *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(2):64–71. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-64-71>.

## Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) стала серьезным вызовом и большим испытанием для человечества [1]. Помимо зачастую угрожающего жизни острого течения, коронавирусная инфекция COVID-19 способна приводить к развитию симптомов, сохраняющихся длительное время. Частой респираторной симптоматикой являются надсадный и непрекращающийся кашель, одышка, дискомфорт и боли в грудной клетке, при этом в некоторых случаях требуется повторная госпитализация из-за рентгенологически сохраняющихся признаков

интерстициального поражения легких и симптомов дыхательной недостаточности [2]. Клиническая, радиологическая и гистопатологическая картина посткоронавирусной пневмонии имеет общие признаки со вторичной организирующейся пневмонией (ВОП) [3]. В тех случаях, когда этиология организирующейся пневмонии (ОП) неизвестна, говорят о криптогенной организирующейся пневмонии (КОП), являющейся преобладающей формой (90%), в то время как ВОП всегда ассоциирована с установленными этиологическими факторами, например, заболеваниями соединительной ткани, воздействием лекарственных средств, радиация и др.

ОП – известное, но сравнительно редкое осложнение вирусных и бактериальных инфекций, однако в случае с коронавирусами частота встречаемости данного варианта интерстициального поражения значительно превышает таковую для других инфекционных агентов [4]. Считается, что ОП служит одним из вариантов осложнений во время болезни, что не только коррелирует с тяжестью заболевания, но и приводит к более высоким показателям смертности пациентов [3]. Необходимо отметить, что рентгенологические симптомы пневмонии наблюдаются даже у выздоровевших лиц примерно в 67% случаев [4]. Несмотря на то, что у 25% лиц заболевание разрешается самостоятельно [3], а у большинства других легко поддается лечению, в 5–8% случаев может развиваться фиброз, сопровождающийся симптомами дыхательной недостаточности [5].

Учитывая масштабы эпидемии SARS-CoV-2, можно ожидать появления большого числа пациентов, испытывающих проблемы с дыхательной системой и нуждающихся в повторной госпитализации. Специфического метода лечения ВОП на фоне новой коронавирусной инфекции в настоящее время не существует, к терапии первой линии относят применение глюкокортикостероидов (ГКС). Несмотря на эффективность ГКС, курс лечения составляет в среднем более полугод, при этом высока вероятность рецидива при прекращении терапии [6]. Для определения оптимальных дозировок и длительности ГКС в терапии ВОП после перенесенного COVID-19 зарегистрированы клинические исследования, но единого мнения по данному вопросу нет, он остается открытым. В данном обзоре представлена информация об ОП, а также ВОП на фоне перенесенной новой коронавирусной инфекции, ее рентгенологической картине и вариантах лечения в рамках проводимых клинических исследований.

### **Интерстициальные заболевания легких: фокус на организирующую пневмонию**

Интерстициальные пневмонии относят к группе диффузных паренхиматозных заболеваний легких, также называемых интерстициальными заболеваниями легких. Они представляют собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующуюся воспалением и/или фиброзом паренхимы легких, что приводит к нарушению газообмена, респираторному дистрессу и даже смерти.

Все заболевания данной группы имеют общие черты, такие как фибротические изменения легочной ткани и хронический альвеолит. Пролiferация фибробластов является распространенной и почти универсальной реакцией на повреждение легких, будь то очаговое или диффузное [7]. Несмотря на широкий спектр повреждающих агентов, реакция легких на повреждение довольно ограничена, причем сходная картина реакции наблюдается как рентгенологически, так и гистологически независимо от основной причины.

Повреждение базальной мембраны альвеолярного эпителия наблюдается при диффузном альвеолярном повреждении (diffuse alveolar damage, DAD), ОП, острой фибринозно-организирующей пневмонии (acute fibrinous and organizing pneumonia, AFOP) и некоторых типах фиброза легких [7]. Кроме того, хотя воспаление может купироваться без значительных повреждений, в некоторых случаях оно прогрессирует до фиброза, который может стать серьезной проблемой. Когда присутствует фиброз, обусловленный пролиферацией фибробластов, могут

развиться другие гистологические и рентгенологические паттерны, как те, которые отмечены при неспецифической интерстициальной пневмонии (NSIP) и указывают на то, что фиброз может быть следствием пролиферации фибробластов [7].

Хотя точный механизм патогенеза неизвестен, считается, что КОП возникает вследствие повреждения эпителия, приводящего к активации воспалительного процесса фибробластов, образованию грануляционной ткани и реже – активации макрофагов или появлению фибрина в проводящих дыхательных путях и альвеолах [8]. По определению КОП является идиопатической, поэтому ОП, вторичные по отношению к бактериальной или вирусной инфекции, аспирации, заболеванию сосудов, гранулематозному воспалению, воздействию химических агентов, должны быть исключены. В пробах внутрилегочной жидкости у пациентов с КОП преимущественно содержатся Th1, нейтрофилы и часто эозинофилы [9].

К биохимическим диагностическим критериям плевральной жидкости КОП относят лимфоцитоз < 25%, при этом соотношение CD4/CD8 составляет > 0,9 в сочетании, по крайней мере, с двумя из следующих биомаркеров (пенистые макрофаги > 20% и/или нейтрофилы > 5%, и/или эозинофилы > 2% и < 25%) [10].

По данным иммунологических исследований, наблюдается повышенный уровень интерлейкина (IL) IL-12, IL-18. В альвеолярных макрофагах выявлена повышенная экспрессия мРНК IL-8, IL-10 и фибронектина, а также фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) и рецепторов TNF (sTNFR1/2). Эти данные указывают на участие в воспалении как нейтрофильных [11], так и Th1-путей, которые, как известно, со временем еще больше повреждают эпителий дыхательных путей [12]. Из-за того, что эти медиаторы воспаления повышаются при КОП, противовоспалительная терапия зачастую показывает хороший эффект [13].

ОП может быть идиопатической или вторичной по отношению к каким-либо факторам [14]. Среди них выделяют бактериальные и грибковые инфекции, лекарственное воздействие и вирусные инфекции [15]. Так, ВИЧ [16], вирус гриппа [17], цитомегаловирус [18], коронавирусные инфекции [19] способны вызывать вторичную поствирусную организирующую пневмонию. Клиническая, гистологическая и радиологическая картина КОП и ВОП схожа [14, 20], однако в последних исследованиях выявлена статистически значимая разница в некоторых биохимических маркерах, симптомах и паттернах на компьютерной томографии (КТ) [21].

Оба типа ОП характеризуются неспецифическими гриппоподобными симптомами. Чаще всего это кашель, одышка, недомогание, лихорадка и хрипы, наблюдаемые более чем у 2/3 пациентов в исследованиях [22], при этом хрипы были наиболее характерны для ВОП ( $p = 0,02$ ). Статистически значимых различий в биохимических анализах крови и плевральной жидкости в обоих исследованиях не наблюдалось, хотя уровень нейтрофилов был выше при ВОП ( $p = 0,044$ ). На рентгенограмме центрально расположенные поражения чаще встречались при ВОП, чем при КОП ( $p = 0,023$ ). Поражение нижних долей легких зарегистрировано в обоих случаях, но наиболее часто при ВОП поражалась средняя доля ( $p = 0,001$ ). Для КОП и ВОП характерны высокие значения воспалительных биомаркеров, повышение уровня нейтрофилов, эозинофилов, С-реактивного белка и фибриногена [2, 7].

Некоторые исследования указывают на различия в биохимических анализах крови и плевральной жидкости [21]. Показано, что у больных ВОП в крови значительно повышены уровни нейтрофилов ( $p = 0,088$ ), С-реактивного белка ( $p = 0,067$ ), креатинина ( $p = 0,012$ ), лактата ( $p = 0,047$ ), D-димера ( $p = 0,015$ ) и эозинофилов ( $p = 0,007$ ) по сравнению с пациентами с КОП. В то же время среди лиц с КОП отмечен более высокий уровень лимфоцитов ( $p = 0,012$ ) в пробах легочной жидкости и эозинофилов ( $p = 0,012$ ) в крови. Учитывая небольшой объем группы больных КОП, к данным нужно относиться с осторожностью.

Для КОП и ВОП характерно наличие мультифокальных затемнений по типу матового стекла и уплотнений [23]. Гистологически ОП характеризуется умеренным хроническим неоднородным интерстициальным воспалением без фиброза и наличием зачатков грануляционной ткани, состоящей из мононуклеарных клеток, пенистых макрофагов и фиброзной ткани (тельца Массона) в дистальных отделах респираторного тракта [24].

### Основные принципы лечения организуемой пневмонии

В целом прогноз течения ОП благоприятный, за исключением случаев развития острой пневмонии, для которой характерны частые рецидивы [25], необратимые фибротические изменения легочной ткани [26] и необходимость применения высоких доз ГКС. В среднем 2/3 пациентов излечиваются полностью, в то время как у оставшейся трети определяют остаточные фибротические повреждения в легких [27], частота встречаемости которых значительно выше, чем для аналогичных пневмоний. Летальные исходы редки, пятилетняя выживаемость составляет  $> 90\%$ , однако встречаются случаи очень острого течения [28].

Применение пероральных кортикостероидов для терапии КОП и ВОП позволяет добиться ответа (оцениваемого по клиническим и радиологическим признакам) у пациентов не более чем в 80–85% случаев [22, 29, 30]. Рандомизированные проспективные клинические испытания терапии ГКС ОП не проводились, поэтому решение о выборе режима и длительности терапии может основываться только на общих клинических соображениях, таких как скорость прогрессирования заболевания и его тяжесть [6, 22]. Стоит отметить, что у 13–58% пациентов с диагнозом ОП наблюдается возникновение рецидивов (в течение 1–3 мес.) при снижении дозировок ГКС или отмене терапии [29, 31, 32].

В тех случаях, когда ОП не откликается на лечение стероидами, применяют антибактериальные средства группы макролидов, обладающие противовоспалительными свойствами. Лечение макролидами проводят в комбинации с ГКС или в качестве монотерапии [33]. Достижение радиологического ответа происходит в 69–88% случаев [34, 35]. Однако по большей части терапия макролидами эффективна при лечении заболевания в легкой или средней форме, когда форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ)  $> 80\%$ , поскольку данный параметр является единственным достоверно значимым при проведении статистического анализа (чувствительность 60%, специфичность 88,57%, AUC 0,869, 95% ДИ 0,684–1;  $p = 0,008$ ) [34]. Иммунодепрессанты, такие как микофенолат мофетил, циклофосфамид или азатиоприн, могут быть использованы у пациентов с ОП, не

имеющих положительного ответа на терапию кортикостероидами [36–38].

### Вторичная организуемая пневмония у пациентов, перенесших COVID-19

Как показано в обзоре P. Kory и J.P. Kanne [39], ВОП зачастую возникает при подостром течении COVID-19 и может прогрессировать до фульминантной дыхательной недостаточности и даже смерти, сопровождающейся обширным фиброзом, причем такие случаи, как сообщается, составляют 5–8% всех ВОП. Более того, биопсия легких пациентов, умерших из-за COVID-19, показывает, что у большинства из них имелась ВОП или AFOP [3, 5].

Согласно данным M. Nishino и соавт. [26], накопление внутриальвеолярного фибрина служит маркером острого микрососудистого повреждения. У 7 из 26 пациентов отмечен рецидив заболевания, при этом у больных с мультифокальными отложениями фибрина или острой фибринозной и ОП частота рецидивов была выше по сравнению с теми, у кого фибриновые отложения либо отсутствовали, либо были очаговыми (60 против 6%;  $p < 0,05$ ).

В исследовании H. Horii и соавт. [5] впервые обнаружена ассоциированная с COVID-19 ВОП. В дальнейшем в статье [40] описано три случая острой ОП у лиц, перенесших среднюю/тяжелую форму COVID-19 и находившихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Пациенты с рентгенологическими признаками заболевания, затрагивающего все три доли легких (верхнюю, среднюю и нижнюю), также показали более высокую частоту рецидивов по сравнению с теми, у кого заболевание было ограничено одной или двумя долями (41 против 0%,  $p = 0,055$ ). У лиц как с патологическими признаками высокого уровня фибрина, так и с рентгенологическими признаками трех долевого поражения рецидив ОП можно было предсказать с чувствительностью 86% и специфичностью 84% (положительная прогностическая ценность – 67%, отрицательная прогностическая ценность – 94%).

Описана эволюция во времени рентгенологической картины у 21 выздоровевшего пациента, которые до этого перенесли COVID-19 [41]. На ранних стадиях заболевания (0–4 дня после появления симптомов) на 24 КТ-сканированиях не были замечены очаговые или мультифокальные затемнения легких и уплотнения по типу матового стекла (42%), примерно у 50% больных преобладали периферические очаги затемнения легких. КТ, выполненная через 5–13 дней, показывала прогрессирование заболевания. В наиболее тяжелых случаях наблюдалось развитие прогрессирующей консолидации легочной ткани (21%) и высокая частота двустороннего и много долевого поражения (86%). Результаты КТ на поздних стадиях (14 дней и более) демонстрировали улучшение рентгенологической картины, но для полного разрешения требовалось, по крайней мере, 26 дней. На КТ пациентов с COVID-19 наблюдались паттерны типичной ОП. Эти осложнения достигают пика примерно через 9–13 дней, после чего постепенно исчезают.

В исследовании F. Fu и соавт. [42] 56 пациентам с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией выполнено КТ. Так, у 40 (83,6%) больных наблюдалось наличие двух или более очагов затемнения в легких. У 18 (32,7%) выявлено только затемнение по типу матового стекла; у 29 (52,7%) – как затемнение по типу матового стекла, так и уплотнения; у 8 (14,5%) – только консолидация. В общей сложности у 43 (78,2%) пациентов обнаруже-

но поражение двух долей. Первые контрольные КТ показали, что у 12 (30%) пациентов наблюдалось улучшение, у 26 (65%) – легкое/умеренное прогрессирование, а у 2 (5%) – резкое прогрессирование с «белыми легкими». По результатам второй контрольной КТ, у 22 (71%) больных зарегистрировано улучшение по сравнению с первой контрольной КТ, у 4 (12,9%) – усугубление, а у 5 (16,1%) – рентгенологическая картина не изменилась.

У пациентов с выявленным на КТ паттерном ОП наблюдается как полное исчезновение поражений без каких-либо последствий, так и тяжелые и прогрессирующие состояния, такие как легочный фиброз [3]. В исследовании с участием 210 человек на основании наличия или отсутствия типичного паттерна ОП на исходной КТ больные были разделены на две группы: с ОП ( $n = 103$ ) и без ОП ( $n = 107$ ). Из 210 исследованных пациентов 22 (10,5%) умерли, при этом связанная с COVID-19 смертность была значительно выше в группе ОП в сравнении с группой без ОП (17,5 против 3,7% соответственно;  $p = 0,001$ ). По прошествии 8 дней с момента обращения за лечением прогрессирование легочных поражений наблюдалось у 61,1% больных, менее чем у 25% произошло спонтанное разрешение (группа с ОП).

По сообщению A.S. Rocha с соавт. [43], 112 из 190 больных COVID-19, госпитализированных в отделение интенсивной терапии, были обследованы с помощью КТ. У 56 (29%) из них выявили признаки ОП.

В серии случаев, описанных в литературе [44], примерно 62% пациентов, перенесших SARS-CoV с остаточными симптомами, в течение месяца наблюдения имели признаки фибротических изменений на КТ. У большинства больных со стойкими изменениями легких обнаружены остаточное затемнение по типу матового стекла и ретикуляция различной степени. Степень поражения легких постепенно уменьшалась в течение периода выздоровления (до 6 мес.). Следовательно, хотя рентгенологические признаки, похожие на фиброз, появляются на раннем периоде выздоровления, большинство из них на самом деле обратимы. Предполагается, что эти результаты частично вызваны поствоспалительными ателектазами, а не только истинным фиброзом [25]. Авторы публикации не уверены, являются ли изменения легких на 6-месячной КТ необратимыми на данном этапе, для лучшего понимания необходимо более длительное последующее исследование. Обнаружено, что пожилой возраст и высокий уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) связаны с более обширными изменениями легких при контрольной КТ через 6 мес. Те же параметры ранее определены как неблагоприятные прогностические факторы с точки зрения смертности и необходимости госпитализации в отделение интенсивной терапии и ИВЛ. ЛДГ является индикатором разрушения легочной паренхимы при SARS-CoV, отражающим тяжелое заболевание во время эпизода острой инфекции. У пациентов, которым требовалась госпитализация в отделение интенсивной терапии и ИВЛ, выше вероятность развития обширных долгосрочных изменений в легких. Эти данные могут отражать тот факт, что усиление тяжести заболевания во время острого эпизода может привести к развитию хронических изменений в легких.

Некоторые из хронических изменений легких на КТ также могут быть вызваны острым респираторным дистресс-синдромом или баротравмой, связанной с инвазивной механической вентиляцией легких. Несмотря на

лечение высокими дозами метилпреднизолона и альтернативные методы лечения, КТ тонких срезов во многих случаях показала хронические изменения легких, включавшие затемнение по типу матового стекла и ретикуляцию различной степени. Пациенты, которым требовались более агрессивные методы лечения, имели более тяжелое основное заболевание, следовательно, у них с большей вероятностью могло развиться долгосрочное повреждение легких [25]. В статье O.Y. Cheung и соавт. [45] также показано присутствие повреждений легких на 29–40-й день после выздоровления. Аналогичная картина характерна и для MERS-CoV [46].

В двух крупных исследованиях среди 100 пациентов с диагнозом COVID-19 сообщается о гистопатологических находках ОП почти в 44% случаев [47, 48]. По результатам аутопсии шести человек, умерших в среднем через 20 дней после появления симптомов, выявлены гистопатологические признаки AFOP [49]. Посмертная биопсия легких свидетельствовала о переходе гистопатологии легких при пневмонии, вызванной COVID-19, с диффузного альвеолярного повреждения на AFOP на более поздней стадии заболевания [50].

Наличие гистопатологических паттернов ОП отмечено в тканях легких больных, умерших от SARS-CoV [46] и гриппа [17, 51]. Особенно они были выражены у пациентов с длительным течением заболевания. Гистопатологические доказательства ОП обнаружены при вскрытии легких у 27,3 (3/11) и 37,5 (3/8)% лиц с COVID-19, которые умерли в среднем через 20,5 (5,0–25,0) дней с момента поступления [52]. Более того, имеются данные о плевральных выпотах, подтверждающих вторичную ОП [53].

Данные гистологического исследования легких пациентов, умерших от SARS-CoV, указывали на преимущественно диффузную картину острого альвеолярного повреждения легких у 8 из 20 пациентов, у 6 – преимущественно острую AFOP, у остальных – комбинацию этих двух паттернов. Посмертное исследование легких больных показывает наличие признаков как диффузного альвеолярного повреждения, так и острой фибринозной и структурной пневмонии [46].

Определено, что ОП способна проявляться через 30–40 дней после полного выздоровления пациентов, в том числе перенесших заболевание в легкой форме [54]. В данной статье впервые сообщается о случае возникновения ОП у пациентки, переболевшей COVID-19 (женщина 46 лет). Развитие ОП началось примерно на 15-й день заболевания, при этом наблюдались стойкая инфильтрация и респираторные симптомы пневмонии в течение почти 4 нед. после начала болезни, несмотря на нормальный уровень воспалительных маркеров, неоднократные отрицательные результаты ПЦР и отсутствие лихорадки. Для предотвращения развития бактериальной пневмонии больной назначен антибиотик цефтриаксон, тесты показали отсутствие в легких других патогенов. Назначено лечение стероидами, состояние пациентки постепенно улучшалось [54].

Проведенный через 4 нед. после выписки телефонный опрос 837 переболевших SARS-CoV-2 и последующее амбулаторное обследование пациентов с непрекращающимися симптомами показали, что интерстициальное заболевание легких, преимущественно ВОП, наблюдалось у 35 из 837 человек (4,8%) [19]. Из них 30 получали стероидную терапию, что привело к значительным клиническим и рентгенологическим улучшениям. Все

30 обследованных сообщили, что одышка и функции легких значительно улучшились после лечения преднизолоном. Повторно выполненная КТ органов грудной клетки продемонстрировала разрешение уплотнений.

Проведенный анализ актуальных исследований, зарегистрированных на <https://clinicaltrials.gov/> по данным на июль 2022 г. за период с августа 2020 г. по сентябрь 2021 г., посвященных лечению ВОП, ассоциированной с перенесенной новой коронавирусной инфекцией, показал хороший ответ на стероидную терапию в 80–84% случаев. Применение ГКС приводит к клиническому и радиологическому улучшению у пациентов с постковидом [19, 55, 56]. На данный момент эффективность макролидных антибиотиков в терапии ВОП после перенесенного COVID-19 не изучена, однако зарегистрировано открытое рандомизированное контролируемое клиническое испытание, авторы которого планируют выяснить целесообразность применения перорального кларитромицина с точки зрения радиологического и клинического улучшения у пациентов с ВОП [57]. Кроме этого, известны редкие случаи удачного применения препаратов группы иммунодепрессантов при постковидном синдроме [58, 59].

Единых рекомендаций относительно длительности лечения и дозировок ГКС при постковидном синдроме нет. Стоит отметить, что вероятность возникновения рецидивов на данный момент неизвестна.

## Литература / References

1. Баздырев Е.Д. Коронавирусная инфекция – актуальная проблема XXI века. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020;9(2):6–16. [Bazdyrev E.D. Coronavirus disease: a global problem of the 21st century. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(2):6–16. (In Russ.)]. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-6-16.
2. Wu X., Liu X., Zhou Y., Yu H., Li R., Zhan Q. et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir. Med.* 2021;9(7):747–754. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00174-0.
3. Raoufi M., Kahkooei S., Haseli S., Robotjazi F., Bahri J., Khalili N. Organizing pneumonia-like pattern in COVID-19. *Advances in Respiratory Medicine*. 2021;89(6):565–569. DOI: 10.5603/ARM.a2021.0081.
4. Wang Y., Jin C., Wu C.C., Zhao H., Liang T., Liu Z. et al. Organizing pneumonia of COVID-19: Time-dependent evolution and outcome in CT findings. *PLoS One*. 2020;15(11):e0240347. DOI: 10.1371/journal.pone.0240347.
5. Horii H., Kamada K., Nakakubo S., Yamashita Y., Nakamura J., Nasuhara Y. et al. Rapidly progressive organizing pneumonia associated with COVID-19. *Respir. Med. Case Rep.* 2020;31:101295. DOI: 10.1016/j.rmcr.2020.101295.
6. Bradley B., Branley H.M., Egan J.J., Greaves M.S., Hansell D.M., Harrison N.K. et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax*. 2008;63(S5):v1–58. DOI: 10.1136/thx.2008.101691.
7. 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;33(7):1951–1975. DOI: 10.1148/rg.337130057.
8. Pathak V., Kuhn J.M., Durham C., Funkhouser W.K., Henke D.C. Macrolide use leads to clinical and radiological improvement in patients with cryptogenic organizing pneumonia. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014;11(1):87–91. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201308-261CR.
9. Cai M., Bonella F., Dai H., Sarria R., Guzman J., Costabel U. Macrolides inhibit cytokine production by alveolar macrophages in bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Immunobiology*. 2013;218(6):930–937. DOI: 10.1016/j.imbio.2012.10.014.
10. Poletti V., Cazzato S., Minicuci N., Zompatori M., Burzi M., Schiattone M.L. The diagnostic value of bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy in cryptogenic organizing pneumonia. *Eur. Respir. J.* 1996;9(12):2513–2516. DOI: 10.1183/09031936.96.09122513.
11. Lee W.L., Downey G.P. Neutrophil activation and acute lung injury. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2001;7(1):1–7. DOI: 10.1097/00075198-200102000-00001.
12. Ma Y., Zhang Y., Zhu L. Role of neutrophils in acute viral infection. *Immun. Inflamm. Dis.* 2021;9(4):1186–1196. DOI: 10.1002/iid3.500.
13. Radzikowska E., Roży A., Jaguś P., Wiatr E., Gawryluk D., Chorostowska-Wynimko J. et al. Cryptogenic Organizing Pneumonia: IL-1β, IL-6, IL-8, and TGF-β1 Serum Concentrations and Response to Clarithromycin Treatment. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016;911:77–85. DOI: 10.1007/5584\_2016\_223.
14. Baha A., Yıldırım F., Köktürk N., Galata Z., Akyürek N., Demirci N.Y. et al. Cryptogenic and secondary organizing pneumonia: clinical presentation, radiological and laboratory findings, treatment, and prognosis in 56 cases. *Turk Thorac. J.* 2018;19(4):201–208. DOI: 10.5152/TurkThoracJ.2018.18008.
15. Gudmundsson G., Sveinsson O., Isaksson H.J., Jonsson S., Frodadottir H., Aspelund T. Epidemiology of organising pneumonia in Iceland. *Thorax*. 2006;61(9):805–808. DOI: 10.1136/thx.2006.059469.
16. Allen J.N., Wewers M.D. HIV-associated bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest*. 1989;96(1):197–198. DOI: 10.1378/chest.96.1.197.
17. Nuñez-Conde A., Marquez-Algaba E., Falcó V., Almira B., Burgos J. Organizing pneumonia secondary to influenza infection: Two case reports and a literature review. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. (Engl. Ed.)*. 2020;38(3):123–126. (In Span.). DOI: 10.1016/j.eimc.2019.04.006.
18. Messina M., Scichilone N., Guddo F., Bellia V. Rapidly progressive organising pneumonia associated with cytomegalovirus infection in a patient with psoriasis. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2007;67(3):165–168. DOI: 10.4081/monaldi.2007.489.
19. Myall K.J., Mukherjee B., Castanheira A.M., Lam J.L., Benedetti G., Mak S.M. et al. Persistent Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease. An Observational Study of Corticosteroid Treatment. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2021;18(5):799–806. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202008-1002OC.
20. Drakopanagiotakis F., Paschalaki K., Abu-Hijleh M., Aswad B., Karagiannis N., Kastanakis E. et al. Cryptogenic and secondary organizing pneumonia: clinical presentation, radiographic findings, treatment response, and prognosis. *Chest*. 2011;139(4):893–900. DOI: 10.1378/chest.10-0883.
21. Choi K.J., Yoo E.H., Kim K.C., Kim E.J. Comparison of clinical features and prognosis in patients with cryptogenic and secondary organizing pneumonia. *BMC Pulm. Med.* 2021;21(1):336. DOI: 10.1186/s12890-021-01707-z.

22. Chandra D., Maini R., Hershberger D.M. Cryptogenic Organizing Pneumonia. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
23. Greenberg-Wolff I., Konen E., Ben Dov I., Simansky D., Perelman M., Rozenman J. Cryptogenic organizing pneumonia: variety of radiologic findings. *Isr. Med. Assoc. J.* 2005;7(9):568–570.
24. Demedts M., Costabel U. ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Eur. Respir. J.* 2002;19(5):794–796. DOI: 10.1183/09031936.02.00492002.
25. Wong K.T., Antonio G.E., Hui D.S., Ho C., Chan P.N., Ng W.H. et al. Severe acute respiratory syndrome: thin-section computed tomography features, temporal changes, and clinico-radiologic correlation during the convalescent period. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2004;28(6):790–795. DOI: 10.1097/00004728-200411000-00010.
26. Nishino M., Mathai S.K., Schoenfeld D., Digumarthy S.R., Kradin R.L. Clinicopathologic features associated with relapse in cryptogenic organizing pneumonia. *Hum. Pathol.* 2014;45(2):342–351. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.09.010.
27. Onishi Y., Kawamura T., Higashino T., Mimura R., Tsukamoto H., Sasaki S. Clinical features of acute fibrinous and organizing pneumonia: An early histologic pattern of various acute inflammatory lung diseases. *PLoS One.* 2021;16(4):e0249300. DOI: 10.1371/journal.pone.0249300.
28. Kobayashi T., Kitaichi M., Tachibana K., Kishimoto Y., Inoue Y., Kagawa T. et al. A Cryptogenic Case of Fulminant Fibrosing Organizing Pneumonia. *Intern. Med.* 2017;56(10):1185–1191. DOI: 10.2169/internalmedicine.56.7371.
29. Kim M., Cha S.I., Seo H., Shin K.M., Lim J.K., Kim H. et al. Predictors of Relapse in Patients with Organizing Pneumonia. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul).* 2015;78(3):190–195. DOI: 10.4046/trd.2015.78.3.190.
30. Ailing L., Ning X., Tao Q., Aijun L. Successful treatment of suspected organizing pneumonia in a patient without typical imaging and pathological characteristic: A case report. *Respir. Med. Case Rep.* 2017;22:246–250. DOI: 10.1016/j.rmcr.2017.09.007.
31. Barroso E., Hernandez L., Gil J., Garcia R., Aranda I., Romero S. Idiopathic organizing pneumonia: a relapsing disease. 19 years of experience in a hospital setting. *Respiration.* 2007;74(6):624–631. DOI: 10.1159/000103240.
32. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002;165(2):277–304. DOI: 10.1164/ajrccm.165.2.ats01.
33. Ding Q.L., Lv D., Wang B.J., Zhang Q.L., Yu Y.M., Sun S.F. et al. Macrolide therapy in cryptogenic pneumonia: A case report and literature review. *Exp. Ther. Med.* 2015;9(3):829–834. DOI: 10.3892/etm.2015.2183.
34. Radzikowska E., Wiatr E., Langfort R., Bestry I., Skoczylas A., Szczepulska-Wójcik E. et al. Cryptogenic organizing pneumonia—Results of treatment with clarithromycin versus corticosteroids—Observational study. *PLoS One.* 2017;12(9):e0184739. DOI: 10.1371/journal.pone.0184739.
35. Cano E.J., Fonseca Fuentes X., Corsini Campioli C., O Horo J.C., Abu Saleh O., Odeyemi Y. et al. Impact of Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Outcomes: Systematic Review and Meta-analysis. *Chest.* 2021;159(3):1019–1040. DOI: 10.1016/j.chest.2020.10.054.
36. Epler G.R. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, 25 years: a variety of causes, but what are the treatment options? *Expert. Rev. Respir. Med.* 2011;5(3):353–361. DOI: 10.1586/ers.11.19.
37. Lee J., Cha S.I., Park T.I., Park J.Y., Jung T.H., Kim C.H. Adjunctive effects of cyclosporine and macrolide in rapidly progressive cryptogenic organizing pneumonia with no prompt response to steroid. *Intern. Med.* 2011;50(5):475–479. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.4237.
38. Koinuma D., Miki M., Ebina M., Tahara M., Hagiwara K., Kondo T. et al. Successful treatment of a case with rapidly progressive Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) using cyclosporin A and corticosteroid. *Intern. Med.* 2002;41(1):26–29. DOI: 10.2169/internalmedicine.41.26.
39. Kory P., Kanne J.P. SARS-CoV-2 organising pneumonia: “Has there been a widespread failure to identify and treat this prevalent condition in COVID-19?” *BMJ Open Respir. Res.* 2020;7(1):e000724. DOI: 10.1136/bmjresp-2020-000724.
40. Vadász I., Husain-Syed F., Dorfmueller P., Roller F.C., Tello K., Hecker M. et al. Severe organising pneumonia following COVID-19. *Thorax.* 2021;76(2):201–204. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216088.
41. Kanne J.P., Little B.P., Chung J.H., Elicker B.M., Ketaj L.H. Essentials for Radiologists on COVID-19: An Update—Radiology Scientific Expert Panel. *Radiology.* 2020;296(2):E113–E114. DOI: 10.1148/radiol.2020200527.
42. Fu F., Lou J., Xi D., Bai Y., Ma G., Zhao B. et al. Chest computed tomography findings of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *Eur. Radiol.* 2020;30(10):5489–5498. DOI: 10.1007/s00330-020-06920-8.
43. Rocha A.S., Meireles M., Vilaça H., Guimarães T.C., Martins M.D., Santos L.R. et al. Outcomes of Covid-19 organizing pneumonia in critically ill patients. *J. Infect.* 2021;83(4):496–522. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.06.025.
44. Antonio G.E., Wong K.T., Hui D.S., Wu A., Lee N., Yuen E.H. et al. Thin-section CT in patients with severe acute respiratory syndrome following hospital discharge: preliminary experience. *Radiology.* 2003;228(3):810–815. DOI: 10.1148/radiol.2283030726.
45. Cheung O.Y., Chan J.W., Ng C.K., Koo C.K. The spectrum of pathological changes in severe acute respiratory syndrome (SARS). *Histopathology.* 2004;45(2):119–124. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2004.01926.x.
46. Kim I., Lee J.E., Kim K.H., Lee S., Lee K., Mok J.H. Successful treatment of suspected organizing pneumonia in a patient with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a case report. *J. Thorac. Dis.* 2016;8(10):E1190–E1194. DOI: 10.21037/jtd.2016.09.26.
47. Elsoukary S.S., Mostyka M., Dillard A., Berman D.R., Ma L.X., Chadburn A. et al. Autopsy Findings in 32 Patients with COVID-19: A Single-Institution Experience. *Pathobiology.* 2021;88(1):56–68. DOI: 10.1159/000511325.
48. Borczuk A.C. Pulmonary pathology of COVID-19: a review of autopsy studies. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2021;27(3):184–192. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000761.
49. Copin M.C., Parmentier E., Duburcq T., Poissy J., Mathieu D. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1124–1126. DOI: 10.1007/s00134-020-06057-8.
50. Buja L.M., Wolf D.A., Zhao B., Akkanti B., McDonald M., Lelenwa L. et al. The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): Report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities. *Cardiovasc. Pathol.* 2020;48:107233. DOI: 10.1016/j.carpath.2020.107233.
51. Liu H., Li J., Chen M., Su J. Glucocorticoid treatment of suspected organizing pneumonia after H7N9 infection: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(34):e16839. DOI: 10.1097/MD.00000000000016839.
52. Roden A.C., Bois M.C., Johnson T.F., Aubry M.C., Alexander M.P., Hagen C.E. et al. The Spectrum of Histopathologic Findings in Lungs of Patients With Fatal Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2021;145(1):11–21. DOI: 10.5858/arpa.2020-0491-SA.
53. Barbata E., Benegas M., Sánchez M., Motos A., Ferrer M., Ceccato A. et al. Risk Factors and Clinical Impact of Fibrotic-Like Changes and the Organizing Pneumonia Pattern in Patients With COVID-19- and Non-COVID-19-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome. *Arch. Bronconeumol.* 2022;58(2):183–187. DOI: 10.1016/j.arbres.2021.05.023.
54. Bae I.-G., Hong K.-W., Yang J.W., Moon K.I., Kim J.D., Ju S. et al. Persistent pneumonic consolidations due to secondary organizing pneumonia in a patient recovering from COVID19 pneumonia: A case report. Preprint (Version 1) available at Research Square; 2020. DOI: 10.21203/rs.3.rs-37580/v1.
55. Dhooria S. Comparison of the efficacy and safety of two corticosteroid regimens in the treatment of diffuse lung disease after coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *ClinicalTrials.gov*; 2022. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04657484> (27.01.2023).
56. Goel N., Goyal N., Nagaraja R., Kumar R. Systemic corticosteroids for management of “long-COVID”: an evaluation after 3 months of treatment. *Monaldi Arch. Chest. Dis.* 2021;92(2). DOI: 10.4081/monaldi.2021.1981.
57. Ayub I.I. Clarithromycin in Post Covid 19 parenchymal organizing pneumonia. *Clinical Trials Registry-India*; 2020. URL: <https://covid-19-cochrane.org/studies/crs-16896926> (13.12.2022).
58. Tan H.X., Lim J.L., shih Khor I., Kew Y.Ch., Yik W.F., Chan Y.M. et al. P16-60: Post COVID-19 organizing pneumonia treated with mycophenolate mofetil. *Respirology.* 2021;26(S3):473–474. DOI: 10.1111/resp.14150\_969.
59. Sugino K., Ono H., Haraguchi S., Igarashi S., Hebisawa A., Tsuboi E. Post-coronavirus disease 2019 organizing pneumonia confirmed pathologically by video-assisted thoracoscopic surgery. *Respirol. Case Rep.* 2021;9(12):e0871. DOI: 10.1002/rcr2.871.

## Информация о вкладе авторов

Гофман Л.С. – разработка концепции и дизайна публикации, сбор, анализ, систематизация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Шендриков В.П. – поиск литературы, анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Мурлатова Е. Ю. – разработка концепции и дизайна публикации, сбор, анализ, систематизация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Баздырев Е.Д. – разработка концепции и дизайна публикации, сбор, анализ, систематизация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

## Сведения об авторах

**Гофман Людмила Сергеевна**, врач-пульмонолог, Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева. ORCID 0000-0001-6867-5694.

E-mail: [shelly.shell538@gmail.com](mailto:shelly.shell538@gmail.com).

**Шендриков Валерий Павлович**, студент, Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева. ORCID 0000-0002-2708-4940.

E-mail: [valery.shendrikoff@gmail.com](mailto:valery.shendrikoff@gmail.com).

**Мурлатова Елизавета Юрьевна**, специалист по клиническим исследованиям, Фарминтерпрайsez. ORCID 0000-0003-1828-012X.

E-mail: [e.murlatova@pharmenterprises.ru](mailto:e.murlatova@pharmenterprises.ru).

**Баздырев Евгений Дмитриевич**, д-р мед. наук, заведующий лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-3023-6239.

E-mail: [edb624@mail.ru](mailto:edb624@mail.ru).

 **Баздырев Евгений Дмитриевич**, e-mail: [edb624@mail.ru](mailto:edb624@mail.ru).

## Information on author contributions

Gofman L.S. – concept development, study design, data collection, analysis and systematization, justification of the manuscript, verification of critically important intellectual content, and final approval of the manuscript for publication.

Shendrikov V.P. – literature search, data analysis and interpretation, final approval of the manuscript for publication

Murlatova E.Y. – concept development, study design, data collection, analysis and systematization, justification of the manuscript, verification of critically important intellectual content, and final approval of the manuscript for publication.

Bazdyrev E.D. – concept development, study design, data collection, analysis and systematization, justification of the manuscript, verification of critically important intellectual content, and final approval of the manuscript for publication.

## Information about the authors

**Liudmila S. Gofman**, Pulmonologist, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev. ORCID 0000-0001-6867-5694.

E-mail: [shelly.shell538@gmail.com](mailto:shelly.shell538@gmail.com).

**Valery P. Shendrikov**, Student, D.I. Mendeleev Russian University of Chemical Technology. ORCID 0000-0002-2708-4940.

E-mail: [valery.shendrikoff@gmail.com](mailto:valery.shendrikoff@gmail.com).

**Elizaveta Y. Murlatova**, Clinical Trials Specialist, Pharmenterprises LLC. ORCID 0000-0003-1828-012X.

E-mail: [e.murlatova@pharmenterprises.ru](mailto:e.murlatova@pharmenterprises.ru).

**Evgeny D. Bazdyrev**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-3023-6239.

E-mail: [edb624@mail.ru](mailto:edb624@mail.ru).

 **Evgeny D. Bazdyrev**, e-mail: [edb624@mail.ru](mailto:edb624@mail.ru).

Received November 26, 2022

Поступила 26.11.2022