

ИСХОДЫ COVID-19: ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ

ХАМИТОВ РУСТЭМ ФИДАГИЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-8821-0421; Author ID: 56195558300; SPIN: 5362-0356; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; гл. внештатный специалист-пульмонолог Управления здравоохранения по г. Казани МЗ РТ, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 39, тел. +7-917-272-96-72, e-mail: rhamitov@mail.ru

ЖЕСТКОВ АЛЕКСАНДР ВИКТОРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-3960-830X; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; гл. внештатный специалист-пульмонолог ПФО, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89, тел. +7-987-445-14-90, e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

ВИЗЕЛЬ АЛЕКСАНДР АНДРЕЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; гл. внештатный специалист-пульмонолог МЗ РТ, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 39, тел. +7-987-296-25-99, e-mail: lordara@inbox.ru

ФЕДОТОВ ВАСИЛИЙ ДМИТРИЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-4307-9321; канд. мед. наук, старший научный сотрудник клинической отдела ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора, Россия, 603105, Нижний Новгород, ул. Семашко, 20; доцент кафедры госпитальной терапии им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; гл. внештатный пульмонолог Минздрава Нижегородской области, Россия, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1, бокс-470, тел. +7-920-014 61 06, e-mail: basil11@yandex.ru

Реферат. Введение. С декабря 2019 г. произошло быстрое распространение пандемии COVID-19 на территории большинства стран мира. Это определило колоссальную нагрузку на мировую экономику. Бремя новой коронавирусной инфекции определяется не только расходами, связанными непосредственно с лечением острой фазы заболевания, но и успешной реабилитацией пациентов после COVID-19, снижением рисков и своевременной терапии неблагоприятных исходов с оптимальным восстановлением работоспособности пациентов. **Цель исследования** – анализ неблагоприятных исходов COVID-19 с оценкой возможности их коррекции и профилактики.

Материал и методы. Проведен анализ базы данных PubMed за 2020–2021 гг. по ключевым словам «COVID-19, pulmonary outcomes, treatment», а также онлайн-совещания главных специалистов-пульмологов Приволжского федерального округа (ПФО) в апреле 2021 г., на котором был заслушан региональный опыт возможностей профилактики и коррекции неблагоприятных исходов COVID-19. **Результаты и их обсуждение.** Появляется все больше публикаций, посвященных так называемому «постдрому» после COVID-19. Постковидные проблемы приобретают все большее значение по мере того, как из стационаров выписывается все больше пролеченных пациентов. На сегодняшний день уже насчитывается свыше 103 млн человек, выживших после перенесенного COVID-19. У пациентов с тяжелыми или критическими проявлениями заболевания распространенный и прогрессирующий эндотелиальный тромбоспалительный синдром с диффузным микрососудистым тромбозом становится все более очевидным в качестве заключительного этапа шторма провоспалительных цитокинов. В профилактике неблагоприятных исходов актуальна адекватная антикоагулянтная терапия, в первую очередь, гепаринами, обладающими прямой противовирусной активностью, предотвращающими венозную тромбоэмболию, имеющими терапевтическое применение при тромбозах легочных сосудов. Многие авторы отмечают длительные остаточные изменения на КТ легких после острой фазы COVID-19. При этом в отличие от поствоспалительного пневмосклероза в исходе бактериальных пневмоний эти изменения могут нередко регрессировать в течение 6–12 мес после перенесенной вирусной инфекции. Наряду с эффектами оптимальной антикоагулянтной терапии в профилактике неблагоприятных исходов COVID-19 в доступной литературе обсуждаются возможности различных режимов глюкокортикостероидной терапии. На Экспертном совете специалистов-пульмологов ПФО освещался региональный опыт применения в лечебном комплексе пациентов с тяжелыми формами COVID-19 отечественного препарата бовгиалуронидазы азоксимера (лонгидаза) с официальными показаниями по лечению фиброза. **Выводы.** Накопление доказательной базы различных путей профилактики и коррекции остаточных изменений у пациентов, перенесших COVID-19, значимо ухудшающих работоспособность пациентов и их качество жизни, можно считать одним из основных приоритетов современной медицины COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, легочные исходы, лечение.

Для ссылки: Исходы COVID-19: возможности медикаментозного лечения / Р.Ф. Хамитов, А.В. Жестков, А.А. Визель, В.Д. Федотов // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 5. – С.104–111. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(5).104-111.

COVID-19 OUTCOMES: DRUG TREATMENT OPTIONS

KHAMITOV RUSTEM F., ORCID ID: 0000-0001-8821-0421; Author ID: 56195558300; SPIN: 5362-0356; D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of internal medicine of Kazan State Medical University; Chief freelance pulmonologist of Kazan Health Department of the Republic of Tatarstan, Russia, Kazan, 420012, Butlerov str., 49, tel. +7-917-272-96-72, e-mail: rhamitov@mail.ru

ZHESTKOV ALEXANDER V., ORCID ID: 0000-0002-3960-830; D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of microbiology, immunology and allergology of Samara State Medical University; Chief freelance pulmonologist of the Volga Federal District, Russia, 443099, Samara, Chapaevskaya str., 89, tel. +7-987-445-14-90, e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

VIZEL ALEXANDER A., ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of phthiopulmonology of Kazan State Medical University; Chief freelance pulmonologist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: lordara@inbox.ru

FEDOTOV VASILY D., ORCID ID: 0000-0003-4307-9321; C. Med. Sci., senior research worker of the Department of clinical of Nizhny Novgorod research institute for hygiene and occupational medicine; associate professor of the Department internal medicine of Privolzhskiy Research Medical University n.a. V.G. Vorganik; Chief freelance pulmonologist of the Ministry of Healthcare of the Nizhegorodsky region, Russia, 603005, Nizhny Novgorod, Minin i Pozharsky sq., 10/1, box-470, tel. +7-920-014-61-06, e-mail: basil11@yandex.ru

Abstract. Background. Since December 2019 there has been a rapid spread of the COVID-19 pandemic across most of the world. This has determined the enormous burden on the global economy. The burden of the new coronavirus infection is determined not only by the costs directly related to the treatment of the acute phase of the disease, but also by the successful rehabilitation of patients after COVID-19, risk reduction and timely management of adverse outcomes for optimal patient recovery. **Aim.** The aim of the study was to analyze the adverse outcomes of COVID-19 and to estimate the possibility of their correction and prevention. **Material and methods.** We analyzed the PubMed database for 2020–2021 using the keywords «COVID-19, pulmonary outcomes and treatment», as well as the online meetings of chief pulmonologists of the Volga Federal District (VFD) in April 2021, where we heard about the regional experience in prevention and correction of COVID-19 adverse outcomes. **Results and discussion.** More and more publications are appearing on the so-called «postdrome» after COVID-19. Postdrome problems are becoming increasingly important as more and more treated patients are discharged from hospitals. To date, there are already over 103 million COVID-19 survivors. In patients with severe or critical manifestations of the disease, widespread and progressive endothelial thrombosis with diffuse microvascular thrombosis is increasingly evident as the final stage of the proinflammatory cytokine storm. Adequate anticoagulant therapy primarily using heparins with direct antiviral activity, preventing venous thromboembolism, being used for pulmonary thrombosis, is relevant in the prevention of adverse outcomes. Many authors note long-lasting residual changes on lung CT after the acute phase of COVID-19. At the same time, unlike post-inflammatory pneumosclerosis in the outcome of bacterial pneumonias, these changes can often regress within 6–12 months after a viral infection. Along with the effects of optimal anticoagulant therapy in the prevention of adverse COVID-19 outcomes, the available literature discusses the possibility of different regimens of glucocorticosteroid therapy. At the expert council of pulmonology specialists of the Volga Federal District the regional experience of using a domestic drug bovgialuronidase azoximer (Longidase) with official indications for treatment of fibrosis was covered in the therapeutic complex of patients with severe forms of COVID-19. **Conclusion.** Accumulating the evidence base of different ways of prevention and correction of residual changes in COVID-19 patients, which significantly deteriorate patients' ability to work as well as their quality of life, can be considered one of the main priorities of modern COVID-19 medicine.

Key words: COVID-19, pulmonary outcomes, treatment.

For reference: Khamitov RF, Zhestkov AV, Vizel AA, Fedotov V.D. COVID-19 outcomes: drug treatment options. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (5): 104–111. **DOI:** 10.20969/VSKM.2021.14(5).104–111.

Введение. С момента вспышки новой инфекции, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2 в декабре 2019 г. в Ухане (город Хубэй, Китай), произошло беспрецедентно быстрое распространение пандемии COVID-19 на территории 212 стран. На середину лета 2021 г. было зарегистрировано более 194 млн подтвержденных случаев заболевания и более 4 млн смертей по всему миру [1]. Это определило колоссальную нагрузку на мировую экономику. Только в первые 3 мес пандемии общие оценочные расходы на здравоохранение и социальные нужды, связанные с COVID-19, составили в Китае 0,62 млрд USD и 383,02 млрд USD соответственно. На стационарную помощь пришлось 44,2% обычных расходов на здравоохранение, за которыми следовали лекарства, что составило 32,5%. Потери производительности составили 99,8% общественных расходов, в основном связанных с политикой ограничения передвижения людей, у которых не было COVID-19. Социальные издержки были наиболее чувствительны к затратам на заработную плату и количеству потерянных рабочих дней из-за политики ограничения передвижения. Меры контроля по предотвращению распространения пандемии привели к значительным затратам, связанным с потерей производительности, которая составила 2,7% (382,29 млрд USD) годового валового внутреннего продукта Китая [2]. На сегодня в качестве эффективных стратегий профилактики и контроля распространения пандемии признаны пять основных направлений, которые включают пребывание дома, социальное/физическое дистан-

цирование, карантин, своевременное тестирование пациентов, изоляция и лечение подтвержденных случаев [3].

Цель настоящей работы – анализ неблагоприятных исходов COVID-19 с оценкой возможности их коррекции и профилактики.

Материал и методы. Был проведен анализ базы данных PubMed за 2020–2021 гг. по ключевым словам «COVID-19, pulmonary outcomes, treatment», получено 2 262 ссылки на абстракты и полнотекстовые статьи (за 2020 г. – 1413, за 2021 г. – 1079). После отфильтровывания данных метаанализов, рандомизированных клинических исследований, обзоров и систематизированных обзоров осталось 447 ссылок на публикации, которые далее были подвергнуты углубленному анализу. 17.04.2021 в Самаре в онлайн формате прошел совет экспертов, главных специалистов-пульмонологов Приволжского федерального округа (ПФО). Темой обсуждения были исходы COVID-19. Заслушивались выступления с освещением регионального опыта возможностей профилактики и коррекции подобных неблагоприятных исходов.

Результаты и их обсуждение. Текущие доклинические и клинические исследования COVID-19 в основном сосредоточены на механизмах и основных проявлениях заболевания, его предсимптомном и продромальном периодах. Однако сегодня, полтора года спустя после начала пандемии, уже становится понятным, что высокое экономическое бремя COVID-19 определяется не только расходами, свя-

занными непосредственно с лечением острой фазы заболевания как в стационарах, так и амбулаторно, но и успешной реабилитацией пациентов после COVID-19, снижением рисков неблагоприятных последствий с оптимальным восстановлением работоспособности пациентов. Появляется все больше публикаций, посвященных так называемому «пост-дрому» после COVID-19. Постковидные проблемы будут приобретать все большее значение по мере того, как из стационаров будет выписываться все больше пролеченных пациентов, что также приведет к повышению расходов как на систему здравоохранения, так и на семьи пациентов и общество в целом по дальнейшему уходу за этими пациентами. На сегодняшний день уже насчитывается свыше 103 млн человек, выживших после перенесенного COVID-19 [1].

Важную роль в развитии неблагоприятных исходов COVID-19 играют нарушения гемостаза. Довольно часто на практике бывает трудно идентифицировать ведущую причину развивающихся тромбоцитопений: это «коронавирус-индуцированная коагулопатия», спровоцированная используемыми препаратами, или тромбоцитопения, присутствовавшая у пациента до заболевания. Ключевыми механизмами развития тромбоцитопений при коронавирус-индуцированной коагулопатии являются воспаление и гиперкоагуляция. Дифференциальную диагностику тромбоцитопений при коронавирус-индуцированной коагулопатии следует проводить с гипопродуктивными тромбоцитопениями, обусловленными сниженной продукцией тромбоцитов в костном мозге; тромбоцитопениями вследствие повышенного разрушения или потребления тромбоцитов; тромбоцитопениями распределения; наследственными тромбоцитопениями [4].

У пациентов с тяжелыми или критическими проявлениями коронавирусной болезни распространенный и прогрессирующий эндотелиальный тромбовоспалительный синдром с диффузным микрососудистым тромбозом становится все более очевидным в качестве заключительного этапа штурма провоспалительных цитокинов (2019). Накопленные на сегодняшний день данные пациентов с COVID-19 со средней и тяжелой степенью с признаками коагулопатии и у тех, кому требуется искусственная вентиляция легких (ИВЛ), позволяют увязать лучшие исходы с адекватной по режимам и длительности антикоагулянтной терапией. Теоретическое преимущество антитромботической терапии (с использованием антикоагулянтов и/или антитромбоцитарных препаратов) может проявляться в благоприятствовании легкому или бессимптомному течению COVID-19, а также в плане лечения пациентов с более тяжелыми или критическими проявлениями COVID-19. При этом гепарины играют решающую роль: они обладают прямой противовирусной активностью, помогают предотвратить венозную тромбоземболию и имеют терапевтическое применение при диссеминированном внутрисосудистом свертывании и тромбозах легочных сосудов. Данная стратегия может быть особенно актуальна для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями,

которые являются более «уязвимыми» вследствие уже существующей эндотелиальной дисфункции из-за гипертонии, диабета и ожирения, а также с более высоким риском неблагоприятных исходов при COVID-19 [5].

Стойкий постковидный синдром, в литературе нередко обозначаемый как длительный КОВИД (long COVID), представляет собой патологическое состояние, включающее стойкие физические, медицинские и когнитивные последствия после COVID-19, в том числе стойкую иммуносупрессию, а также фиброз легких, сердца и сосудов. Патологический фиброз органов и сосудов приводит к увеличению смертности и серьезному ухудшению качества жизни [6].

Бактериальные пневмонии в доковидную эпоху имели высокую распространенность и в структуре острой патологии органов дыхания уступали только ОРВИ. Так, в 2019 г. в РФ было официально зарегистрировано 769 691 случай пневмоний, что составило 524,4 на 100 тыс. всего населения [7]. В реальной практике эти цифры могут быть удвоены. Пневмонии (тяжелые, осложненные, затяжные) являлись основной причиной развития остаточных поствоспалительных изменений в легочной ткани в виде участков фиброза в результате избыточной пролиферации соединительнотканых элементов при первичном поражении интерстиция и организации воспалительного экссудата с формированием карнификации. Выделяют различные рентгенологические варианты постпневмонического пневмосклероза: ателектатический, тяжистый, сетчатый, опухолеподобный, шаровидный, опухолеподобный прикорневой. При этом для всех форм постпневмонического пневмосклероза характерна стабильная рентгенологическая картина.

Вирусы гриппа (в периоды эпидемических вспышек) также являются распространенным патогеном, вызывающим внебольничную пневмонию. После инфекции H1N1 наблюдалось быстрое прогрессирование заболевания и различные респираторные осложнения, особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом, пожилых и беременных женщин. Вирусы гриппа заражают клетки респираторного эпителия, приводя к диффузному повреждению альвеол, что может вызвать вторичные бактериальные или грибковые инфекции, которые могут привести к серьезным осложнениям, таким как острая дыхательная недостаточность, тяжелая пневмония, пневмоторакс, эмфизема средостения, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и фиброз после ОРДС.

В опубликованном исследовании из 280 пациентов с подтвержденной H1N1-пневмонией у 232 выявились КТ-признаки легочного фиброза. Пациенты наблюдались в течение 3 и 6 мес после выписки. Улучшались показатели теста 6-минутной ходьбы и качества жизни по SF-36, а также уменьшался объем легочных изменений по РКТ. В качестве факторов, оказывающих неблагоприятное влияние на восстановление данных показателей, были идентифицированы такие, как наличие сопутствующих заболеваний, длительность госпитализации в ОРИТ и длительность нахождения на ИВЛ. У пациентов,

перенесших ОРДС, остаточные изменения на РКТ год спустя после поражения легких, ассоциированного с H1N1, характеризовались утолщением междольковых перегородок, фиброзными тяжами и тракционными бронхоэктазами. При этом назначение глюкокортикостероидов (ГКС) в раннюю фазу ОРДС в условиях ОРИТ ассоциировалось с меньшим объемом поствоспалительных изменений на РКТ через 6 мес после выписки [8]. Это согласуется с данными метаанализа 9 рандомизированных контролируемых исследований у пациентов с ОРДС, которые содержат условные рекомендации с доказательствами умеренной силы для назначения глюкокортикостероидов на ранней стадии заболевания [9].

Чаще всего лучевые изменения в легких, трактуемые как фиброзные, возникали в последующем у пациентов, у которых течение острой фазы COVID-19 осложнялось ОРДС. Морфологической основой ОРДС является тяжелое диффузное альвеолярное повреждение, характеризующееся гипоксемией, двусторонними легочными инфильтратами, вторичными по отношению к некардиогенному отеку легких, снижением комплаентности легких, часто требующей искусственной вентиляции легких. Считается, что патологическая эволюция ОРДС включает в себя три перекрывающиеся фазы: экссудативную, пролиферативную и фиброзную. В экссудативной фазе происходит высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , TNF и IL-6, миграция нейтрофилов и нарушение эпителиального барьера эндотелия, что приводит к затоплению альвеол и респираторному дистрессу. В фибропролиферативной фазе фиброциты, фибробласты и миофибробласты накапливаются в альвеолярных пространствах, приводя к чрезмерному отложению компонентов матрикса, включая фибронектин, коллаген I и коллаген III. Одним из механизмов, способствующих развитию фибропролиферативного ответа при ОРДС, является механическая вентиляция легких, которая не только индуцирует секрецию трансформирующего фактора роста β 1 (TGF- β), но также активирует синтез коллагена и ингибируют выработку коллагеназы. Ингибирование трансформирующего фактора роста β , иммуно- и фиброзомодулятора может ослабить эти последствия COVID-19 [6].

Два одобренных FDA препарата, нинтеданиб и пирфенидон, не являются лечебными, но было продемонстрировано, что они замедляют прогрессирование легочного фиброза. За последние полтора года появилось достаточно много публикаций (большая часть от китайских коллег), посвященных перспективам использования этих препаратов при COVID-19, которые в восстановительной фазе могут быть рекомендованы пациентам с признаками прогрессирующего фиброза. Низкая или средняя дозировка кортикостероидов также возможна у пациентов с проявлением неспецифической интерстициальной пневмонии или организуемой пневмонии в этой фазе при относительно более длительном курсе. Отмечена высокая распространенность остаточных рентгенологических изменений после острой фазы COVID-19 (30–60%), но при этом

показана вероятность хорошего прогноза у большинства пациентов [10, 11].

Таким образом, для поствирусных поражений легких в отличие от бактериальных возможен лучевой регресс остаточных изменений различной степени. Такие данные позволили некоторым исследователям усомниться в формировании фиброза как исхода вирусных поражений легких (после гриппа H1N1, после COVID-19). Во временных методических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 рентгенологический паттерн исхода острой фазы заболевания описывается как организуемая пневмония (ОП). Этот же термин использовался и при морфологической характеристике исходов гриппа H1N1: основой организуемой пневмонии является грануляционная (фибропластическая) ткань в просветах терминальных и респираторных бронхиол, в просветах альвеол, организующийся экссудат, включающий фибрин, лимфоциты, плазматические клетки, полиморфно-ядерные лейкоциты, единичные эозинофилы, макрофаги с пенистой цитоплазмой, содержащей липиды. Организуемая пневмония является заболеванием, весьма чувствительным к терапии глюкокортикостероидами.

Механизм полного и быстрого исчезновения соединительной ткани из просвета альвеол и бронхиол не совсем ясен, возможно, здесь определенную роль играет процесс апоптоза. Течение ОП в большинстве случаев достаточно благоприятное, возможно достижение полной нормализации клинических, функциональных и рентгенологических показателей. У ряда больных после разрешения ОП сохраняются признаки ограниченного фиброза легких (как и при разрешении инфекционной пневмонии). Предикторами прогрессирующего течения ОП являются преимущественно ретикулярный тип изменений по данным КТ и отсутствие лимфоцитоза в ЖБАЛ. У таких больных может быть рекомендовано использование цитостатиков (циклофосфамида или азатиоприна) [12].

Таким образом, видимо непосредственным исходом острой фазы COVID-19 являются относительно обратимые рентгенологический и морфологический паттерны организуемой или неспецифической интерстициальной пневмонии, которые при неадекватном ведении пациента в постковидном периоде могут перейти в необратимую фазу с развитием участков истинного пневмофиброза, ранее характерного для возможных исходов бактериальных пневмоний «доковидной эпохи».

Возможность улучшения лучевой картины, а также проявлений дыхательной недостаточности с повышением толерантности к физической нагрузке особенно в первые 6–12 мес после перенесенного вирусного поражения легких позволяет сохранять оптимизм в отношении восстановления организма после перенесенной острой фазы COVID-19. Поиск новых путей предотвращения и лечения, в первую очередь легочных осложнений постковидного периода, является чрезвычайно важным. Перспективным отечественным разработкам, которые могли бы

помочь пациентам в РФ в снижении вероятности развития необратимых фиброзных изменений в легочной ткани после перенесенного тяжелого COVID-19, был посвящен Экспертный совет Пригожского федерального округа (ПФО). Были приглашены ведущие специалисты регионов ПФО и заслушаны выступления, посвященные первому опыту практического использования *лонгидазы* (МНН: бовгиалуронидаза азоксимер, РУ № ЛС-000764 от 07.05.2010). Показаниями к назначению препарата согласно медицинской инструкции являются лечение пневмосклероза, фиброзирующего альвеолита; туберкулеза (кавернозно-фиброзный, инфильтративный, туберкулема). Препарат представляет собой конъюгат протеолитического фермента гиалуронидаза с высокомолекулярным носителем. Конъюгация повышает устойчивость фермента к действию температуры и ингибиторов, увеличивает его активность и приводит к пролонгированию действия. Противофиброзное действие *лонгидазы* реализуется благодаря ферментативной активности: гиалуронидаза способна расщеплять гликозаминогликаны, составляющие основу межклеточного матрикса соединительной ткани.

На встрече экспертов главный внештатный специалист-пульмонолог ПФО профессор А.В. Жестков, опираясь на результаты международных исследований, в том числе при COVID-19, доложил основные предпосылки и механизмы формирования фиброза в легочной ткани. Были выделены клинические показания к возможному применению *лонгидазы* у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию: значительная площадь поражения легких по РКТ, развитие ОРДС, использование ИВЛ, фиброз в анамнезе. А.В. Жестков привел данные биохимических, гистологических и электронно-микроскопических исследований, а также результаты экспериментального подавления развития фиброзного процесса при назначении *лонгидазы* в острую фазу асептического воспаления на модели пневмофиброза у крыс (экспериментальный силикоз). В легких животных с экспериментальным силикозом содержание оксипролина, маркера коллагеновых белков, было в 3 раза ниже по сравнению с животными, которым не проводилось лечение. Основные показатели течения фибротического процесса были на 43–71% ниже, чем у нелеченных животных.

Предпосылки к применению *лонгидазы* при патологии респираторного тракта исходят как из предшествующих, так и самых последних публикаций. Так, в практике лор-врачей *лонгидаза* показала свою эффективность при полипозном риносинусите как при введении препарата в полип, так и при орошении [13]. Влияние *лонгидазы* на показатели обмена соединительной ткани было изучено у больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких, было установлено, что *лонгидаза* практически не влияет на процесс синтеза коллагена, но стимулирует распад коллагена [14]. Другая группа фтизиатров применяла *лонгидазу* в сочетании с *полиоксидонием* в комплексной терапии туберкулеза органов дыхания [15]. Недавно опубликовано исследование 17 пациентов с COVID-19, получавших

лонгидазу. Авторы отметили лечебный и профилактический эффекты в отношении пневмофиброза у пациентов, перенесших COVID-19, вне зависимости от степени тяжести. Они рекомендовали проводить не менее трех лечебных курсов с интервалом в 6 мес для большего патогенетического эффекта [16].

Главный специалист-эксперт-пульмонолог УЗ по г. Казани Министерства здравоохранения Республики Татарстан, профессор Р.Ф. Хамитов представил данные отечественных исследований *лонгидазы* в пульмонологической практике. Наблюдалось подавление фиброза у больных с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом (идиопатическим пневмофиброзом). Оценка вентиляционной функции легких показала четкую тенденцию к улучшению, увеличилось пройденное расстояние (тест 6-минутной ходьбы), уменьшились клинические проявления в виде кашля и слабости. На 10% снизилась интенсивность и распространенность характерных изменений КТ в группе пациентов, применявших *лонгидазу* [17]. Готовятся к публикации результаты национального когортного исследования DISSOLVE «Многоцентровое открытое проспективное когортное исследование эффективности и безопасности препарата Лонгидаза®, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 3000 ME, при профилактике и лечении поствоспалительного пневмофиброза и интерстициальных заболеваний легких, развившихся после осложненного легочными проявлениями COVID-19» (главный исследователь акад. А.Г. Чучалин). Был доложен пример из реальной клинической практики лечения пациентки с тяжелой формой новой коронавирусной инфекции COVID-19, в лечебном комплексе которой использовались инъекции *лонгидазы*. Пример продемонстрировал улучшение респираторного статуса пациентки, которая с режима высокопоточной оксигенации была выписана на амбулаторное долечивание без кислородной зависимости и с хорошей РКТ-динамикой объема легочного поражения.

В структуре хронической профессиональной легочной патологии в Нижегородской области лидирующее место занимают пневмокониозы (49%). Главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Нижегородской области доцент В.Д. Федотов осветил возможные точки приложения бовгиалуронидазы азоксимера при некоторых профессиональных заболеваниях органов дыхания, в том числе при силикозе и профессиональной ХОБЛ от воздействия кремнеземсодержащей пыли. Был доложен клинический пример успешного применения *лонгидазы* у пациентки с COVID-19, осложненный тяжелым двусторонним поражением легких, дыхательной недостаточностью, корригированной ИВЛ.

Выступления экспертов встретили живой интерес аудитории, обсуждались возможности сочетания *лонгидазы* с другими препаратами, входящими в лечебный комплекс пациентов с COVID-19, вопросы доступности препарата для стационарного этапа лечения пациентов. Основным резюме Экспертного совета было мнение о необходимости накопления более широкого клинического опыта использо-

вания *лонгидазы* в практике лечения пациентов с COVID-19, начиная со стационарного звена и продолжения на амбулаторном этапе. В качестве дополнительных аргументов называлось наличие пневмофиброза среди официальных показаний к назначению препарата, его высокая безопасность по сравнению со многими другими составными компонентами лечебного комплекса пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Выводы. Пандемия SARS-CoV-2 (COVID-19) вызвала беспрецедентную заболеваемость, смертность и глобальные потрясения. Тем не менее в настоящее время приходит все большее понимание необходимости сосредоточения основного внимания на лечении долгосрочных последствий заболевания у выживших. Персистирующие постковидные изменения становятся все более распространенными и актуальными в реальной клинической практике. Накопление доказательной базы различных путей профилактики и коррекции остаточных изменений у пациентов, перенесших COVID-19, значимо ухудшающих работоспособность пациентов и их качество жизни, можно считать одним из основных приоритетов современной медицины COVID-19 наряду с потребностями в дальнейшей разработке эффективной противовирусной и противовоспалительной терапии острой, осложненной фазы новой коронавирусной инфекции.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. URL: <https://infotables.ru/meditsina/1197-tablitsa-koronavirusa>
2. Economic burden of COVID-19, China, January-March, 2020: a cost-of-illness study / H. Jin, H. Wang, X. Li [et al.] // Bull World Health Organ. – 2021. – Vol. 99 (2). – P.112–124. – DOI: 10.2471/BLT.20.267112.
3. Global burden of COVID-19: Situational analysis and review / A.A. Gebru, T. Birhanu, E. Wendimu [et al.] // Hum. Antibodies. – 2021. – Vol. 29 (2). – P.139–148. – DOI: 10.3233/HAB-200420.
4. *Хамитов, Р.Ф.* Тромбоцитопении и другие проявления коагулопатии: возможности диагностики и лечения при новой коронавирусной инфекции COVID-19 / Р.Ф. Хамитов, А.Ф. Молоствова, Л.М. Салимова // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 3. – С.76–83. – DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(3).76-83.
5. Antithrombotic therapy in patients with COVID-19? Rationale and Evidence / C. Godino, A. Scotti, N. Maugeri [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2021. – Vol. 324. – P.261–266. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.09.064.
6. Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS) / B. Oronsky, C. Larson, T.C. Hammond [et al.] // Clin. Rev. Allergy Immunol. – 2021. – Vol. 20. – P.1–9. – DOI: 10.1007/s12016-021-08848-3.

7. *Александрова, Г.А.* Заболеваемость всего населения России в 2019 году с диагнозом, установленным впервые в жизни. Статистические материалы. Часть I / Г.А. Александрова, Н.А. Голубев, Е.М. Тюрина [и др.]. – Москва, 2020. – 140 с.
8. Six-month outcomes of post-ARDS pulmonary fibrosis in patients with H1N1 pneumonia / J. Gao, W. Chu, J. Duan [et al.] // Front Mol. Biosci. – 2021. – Vol. 8. – P.640763. – DOI: 10.3389/fmolb.2021.640763.
9. Guidelines for the Diagnosis and Management of Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI) in Critically Ill Patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017 / D. Annane, S.M. Pastores, B. Rochwerg [et al.] // Intensive Care Med. – 2017. – Vol. 43 (12). – P.1751–1763. – DOI:10. 1007/s00134-017-4919-5.
10. Expert recommendations for the diagnosis and treatment of interstitial lung disease caused by novel coronavirus pneumonia. Chinese Research Hospital Association / Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi // Respiratory Council. – 2020. – Vol. 43 (10). – P.827–833. – DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200326-00419.
11. Discharge may not be the end of treatment: Pay attention to pulmonary fibrosis caused by severe COVID-19 / C. Zhang, Z. Wu, J.W. Li [et al.] // J. Med. Virol. – 2021. – Vol. 93 (3). – P.1378–1386. – DOI: 10.1002/jmv.26634.
12. *Авдеев, С.Н.* Организующая пневмония / С.Н. Авдеев, А.Л. Черняев // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2011. – № 1. – С.6–13.
13. Результаты применения лонгидазы у больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом / Л.Н. Новикова, А.С. Захарова, Д.В. Дзадзуа [и др.] // Пульмонология. – 2011. – № 6. – С.50–54.
14. *Цывкина, А.А.* Лонгидаза в комплексной терапии полипозного риносинусита у больных с астматической триадой / А.А. Цывкина, Л.В. Лусс, С.В. Царев // Российский аллергологический журнал. – 2011. – № 1. – С.45–49.
15. *Голомедова, А.В.* Лонгидаза в комплексной терапии впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.01.16 «фтизиатрия» / Голомедова Анастасия Викторовна. – Москва, 2010. – 22 с.
16. Применение полиоксидония и лонгидазы в комплексной терапии больных туберкулезом органов дыхания / В.А. Стаханов, Б.В. Пинегин, С.С. Аршинова [и др.] // Consilium Medicum. – 2009. – Т. 11, № 3. – С.21–23.
17. *Котова, Н.В.* Что делать с пациентом, перенесшим COVID-пневмонию? Опыт клинического использования бовгиалуронидазы азоксимер (лонгидазы) для профилактики и лечения постковидного пневмофиброза легких / Н.В. Котова, А.В. Полянский // Главный врач Юга России. – 2021. – № 4 (79). – С.11–12.

REFERENCES

1. <https://infotables.ru/meditsina/1197-tablitsa-koronavirusa>
2. Jin H, Wang H, Li X, Zheng W, Ye S, Zhang S, Zhou J, Pennington M. Economic burden of COVID-19, China, January-March, 2020: a cost-of-illness study / Bull World Health Organ. 2021 Feb 1;99(2):112-124. doi: 10.2471/BLT.20.267112.
3. Gebru AA, Birhanu T, Wendimu E, Ayalew AF, Mulat S, Abasimel HZ, Kazemi A, Tadesse BA, Gebru BA, Deriba BS, Zeleke NS, Girma AG, Munkhbat B, Yusuf QK, Luke AO, Hailu D. Global burden of COVID-19: Situational analysis and review. Hum Antibodies. 2021;29(2):139-148. doi: 10.3233/HAB-200420.

4. Khamitov R.F., Molostvova A.F., Salimova L.M. Trombocitopenii i drugie proyavleniya koagulopatii: vozmozhnosti diagnostiki i lecheniya pri novej koronavirusnoj infekcii COVID-19. [Thrombocytopenia and other manifestations of coagulopathy: diagnostic and treatment options for COVID-19 new coronavirus infection]. Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny. [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2021;14(3):76-83. doi: 10.20969/VSKM.2021.14(3).76-83.
5. Godino C, Scotti A, Maugeri N, Mancini N, Fominskiy E, Margonato A, Landoni G. Antithrombotic therapy in patients with COVID-19? Rationale and Evidence. Int J Cardiol. 2021 Feb 1; 324: 261–266. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.09.064.
6. Oronsky B, Larson C, Hammond TC, Oronsky A, Kesari S, Lybeck M, Reid TR. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). Clin Rev Allergy Immunol. 2021 Feb 20:1–9. doi: 10.1007/s12016-021-08848-3.
7. Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Tyurina E.M. [i dr.]. Zabolevaemost' vsego naseleniya Rossii v 2019 godu s diaгнозом, ustanovlennym v pervye v zhizni. Statisticheskie materialy. Chast' I. [The incidence of the entire population of Russia in 2019 with a diagnosis established for the first time in life. Statistical materials. Part I.] Moskva [Moscow] 2020; 140p.
8. Gao J, Chu W, Duan J, Li J, Ma W, Hu C, Yao M, Xing L, Yang Y. Six-month outcomes of post-ARDS pulmonary fibrosis in patients with H1N1 pneumonia. / Front Mol Biosci. 2021 Jun 8;8:640763. doi: 10.3389/fmolb.2021.640763.
9. Annane D, Pastores SM, Rochwerg B, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI) in Critically Ill Patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. Intensive Care Med. 43 (12): 1751–1763. doi:10. 1007/s00134-017-4919-5.
10. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. Expert recommendations for the diagnosis and treatment of interstitial lung disease caused by novel coronavirus pneumonia. Chinese Research Hospital Association; Respiratory Council. 2020 Oct 12;43(10):827-833. doi: 10.3760/cma.j.cn112147-20200326-00419.
11. Zhang C, Wu Z, Li JW, Tan K, Yang W, Zhao H, Wang GQ. Discharge may not be the end of treatment: Pay attention to pulmonary fibrosis caused by severe COVID-19. J Med Virol. 2021 Mar;93(3):1378-1386. doi: 10.1002/jmv.26634.
12. Avdeev S.N., Chernyaev A.L. Organizuyushchayasya pnevmoniya. [Organizing pneumonia]. Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya. [Atmosphere. Pulmonology and allergology]. 2011;1:6–13.
13. Novikova L.N., Zakharova A.S., Dzadzua D.V. [i dr.]. Rezul'taty primeneniya Longidazy u bol'nyh idiopaticeskim fibroziruyushchim al'veolitom. [Results of the use of Longidase in patients with idiopathic fibrosing alveolitis]. Pul'monologiya [Pulmonology]. 2011;6:50–54.
14. Cvykina A.A., Luss L.V., Carev S.V. Longidaza v kompleksnoj terapii polipoznogo rinosinusita u bol'nyh s astmaticheskoy triadoj. [Longidase in the complex therapy of polypous rhinosinusitis in patients with an asthmatic triad]. Rossijskij allergologicheskij zhurnal. [Russian Allergological Journal]. 2011;1:45-49.
15. Golomedova A.V. Longidaza v kompleksnoj terapii v pervye vyavlenykh bol'nyh infil'trativnym tuberkulezom legkih. [Longidase in the complex therapy of newly diagnosed patients with infiltrative pulmonary tuberculosis]. special'nost': 14.01.16 «Ftiziatriya»: avtoreferat dissertacii na soiskanie uchenoj stepeni kandidata medicinskih nauk. Moskva [specialty 14.01.16 «Phthysiology»: abstract of the dissertation for the degree of candidate of medical sciences. Moscow]. 2010; 22p.
16. Stahanov V.A., Pinegin B.V., Arshinova S.S. [i dr.] Primenenie Polioksidoniya i Longidazy v kompleksnoj terapii bol'nyh tuberkulezom organov dyhaniya [The use of Polyoxidonium and Longidase in the complex therapy of patients with respiratory tuberculosis]. Consilium Medicum. 2009;11(3):21-23.
17. Kotova N.V., Polyanskij A.V. Chto delat' s pacientom, perenesshim COVID-pnevmoniyu? Opyt klinicheskogo ispol'zovaniya bovlgialuronidazy azoksimer (longidazy) dlya profilaktiki i lecheniya post-kovidnogo pnevmofibroza legkih. [What should I do with a patient who has suffered from COVID-pneumonia? Experience of clinical use of bovlgialuronidaz azoksimer (longidase) for the prevention and treatment of post-covid pneumofibrosis of the lungs]. Glavnyj vrach Yuga Rossii. [Chief Doctor of the South of Russia]. 2021;79(4):11-12.

ЛОНГИДАЗА®
Бовгиалуронидаза азоксимер

спасательный круг для лёгких

ЛОНГИДАЗА® помогает предотвратить формирование пневмофиброзного процесса¹

ЛОНГИДАЗА® способствует уменьшению клинической симптоматики — снижает одышку и повышает толерантность к физическим нагрузкам²



КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА Лонгидаза®
Регистрационный номер: ЛС-000764 Торговое наименование: Лонгидаза® МНН: бовгиалуронидаза азоксимер. **Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для инъекций. **Состав на 1 флакон:** действующее вещество: бовгиалуронидаза азоксимер (Лонгидаза®) 3000 МЕ, вспомогательное вещество: маннитол до 20 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** ферментное средство. Код АТХ: V03AX **Показания к применению:** взрослым в составе комплексной терапии для лечения и профилактики заболеваний, сопровождающихся гиперплазией соединительной ткани: в гинекологии — лечение и профилактика спаечного процесса в малом тазу при воспалительных заболеваниях внутренних половых органов, в том числе трубно-перитонеальном бесплодии, внутриматочных синехиях, хроническом эндометрите; в урологии — лечение хронического простатита, интерстициального цистита; в хирургии — лечение и профилактика спаечного процесса после оперативных вмешательств на органах брюшной полости и длительно незаживающих ран; в дерматовенерологии и косметологии — лечение ограниченой склеродермии, неинфекционной ониходистрофии, келоидных, гипертрофических рубцов после пиодермии, травм, ожогов, операций, вульгарных угрей II-IV ст. с рубцовыми деформациями (постакне); в пульмонологии и фтизиатрии — лечение пневмосклероза, фиброзирующего альвеолита, туберкулеза (кавернозно-фиброзный, инфильтративный, туберкулема); в ревматологии — лечение контрактуры суставов, в том числе контрактуры Дюпюитрена и сгибательных тендогенных контрактур кисти, артрозов, анкилозирующего спондилартрита, гематом; для увеличения биодоступности — при совместном применении антибактериальных препаратов в урологии, гинекологии, хирургии, дерматовенерологии, пульмонологии, для усиления действия местных анестетиков. **Противопоказания:** гиперчувствительность к бовгиалуронидазе азоксимер и другим компонентам препарата; острые инфекционные состояния без сочетанного применения антимикробных средств; легочное кровотечение и кровохарканье; свежее кровоизлияние в стекловидное тело; злокачественные новообразования; острая почечная недостаточность; возраст до 18 лет (данные по эффективности и безопасности отсутствуют); беременность и период грудного вскармливания. **С осторожностью:** хроническая почечная недостаточность (применяют не чаще 1 раза в неделю). Применение при беременности и в период грудного вскармливания: противопоказано применение препарата Лонгидаза® беременным и женщинам в период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы:** Лонгидаза® применяется: подкожно, внутримышечно, наружно. Способы применения выбираются врачом в зависимости от диагноза, тяжести и клинического течения заболевания. Приготовленный раствор для парентерального введения хранению не подлежит. Не вводить внутривенно! Рекомендуемые схемы профилактики и лечения в пульмонологии и фтизиатрии: пневмосклероза внутримышечно по 3000 МЕ 1 раз в 5 дней курсом 10 инъекций; фиброзирующего альвеолита внутримышечно 3000 МЕ 1 раз в 5 дней курсом 15 инъекций, далее поддерживающая терапия 1 раз в 10 дней, общим курсом до 25 введений; туберкулеза внутримышечно 3000 МЕ 1 раз в 5 дней, курсом до 25 инъекций. В зависимости от клинической картины и тяжести течения заболевания возможна длительная терапия (от 6 месяцев до 1 года 1 раз в 10 дней). **Побочное действие:** нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто — покраснение кожи, зуд и отек в месте введения/нанесения препарата. Все местные реакции проходят самостоятельно через 48-72 часа. Общие расстройства и состояния в месте введения: часто — болезненность в месте введения. Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко аллергические реакции, в том числе немедленного типа. Лабораторные и инструментальные данные: очень редко — возможно повышение температуры тела. Если Вы заметили какие-либо побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу. Срок годности: 2 года. Не применять после истечения срока годности. **Условия хранения:** хранить при температуре не выше 8°C. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту.

Информация предназначена для медицинских работников

ООО «НПО Петровакс Фарм», 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 12
Башня Федерация Восток, этаж 38; телефон/факс: +7(495) 730-75-45/60;
e-mail: info@petrovax.ru; www.petrovax.ru

 Petrovax

¹ Основы иммунореабилитации при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Пособие для врачей / Под. Ред. М.П. Костинова — М.: Группа МДВ, 2020. — 112 с.

² Новикова Л.Н., Захарова А.С., Дзадзуа Д.В., Баранова О.П. И др. Результаты применения Лонгидазы у больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом // Пульмонология. — 2011. — №6. — С.50-54.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ