

Использование Лонгидазы® для профилактики и лечения пневмофиброза после коронавирусной пневмонии

методические рекомендации

Ставрополь

2021



Рецензенты:

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

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

Авторы:

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

Краткая аннотация методических рекомендаций

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

Введение

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

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

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

Прогнозы и возможные осложнения от коронавирусной пневмонии

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

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

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

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

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

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

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

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

Пневмофиброз развивается на фоне заболеваний легких:

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

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

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

Патогенез легочного фиброза при новой коронавирусной инфекции COVID-19

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Последствия и опасность пневмофиброза

Осложнениями заболевания являются следующие патологии и состояния:

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

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

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

рами сыворотки крови. Поэтому был создан препарат Лонгидаза®, сочетающий в себе положительные свойства гиалуронидазы, но практически лишенный побочных эффектов и более устойчивый во внутренней среде организма. Пролонгирование действия фермента гиалуронидазы в препарате Лонгидаза® достигается ковалентным связыванием фермента гиалуронидазы с физиологически активным высокомолекулярным носителем - сополимером N-оксида 1,4-этиленпиперазина (N-карбоксиметил-1,4-этиленпиперазиний 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.).

Лонгидаза® обладает многокомпонентным действием [18-20]:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Противопоказания:

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

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

С осторожностью:

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

Схема применения препарата Лонгидаза® при фиброзирующих изменениях в легких:

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

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

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

Заключение:

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

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

Список литературы

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

