

Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования
«Балтийский федеральный университет Иммануила Канта»

Медицинский институт
Министерства здравоохранения Калининградской области

**ПРОФИЛАКТИКА
И ЛЕЧЕНИЕ**
фиброзного поражения
легких

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Калининград, 2021

Автор: доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой терапии Медицинского института БФУ им. И. Канта, Р.С. Богачев
Главный внештатный пульмонолог МЗ Калининградской области
Г.П. Полевцова

КРАТКАЯ АННОТАЦИЯ МЕТОДИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

В методических рекомендациях представлены основные сведения об этиологии, механизмах формирования фиброзных изменений в легких, методах вторичной профилактики прогрессирования фибротического процесса и осложнений.

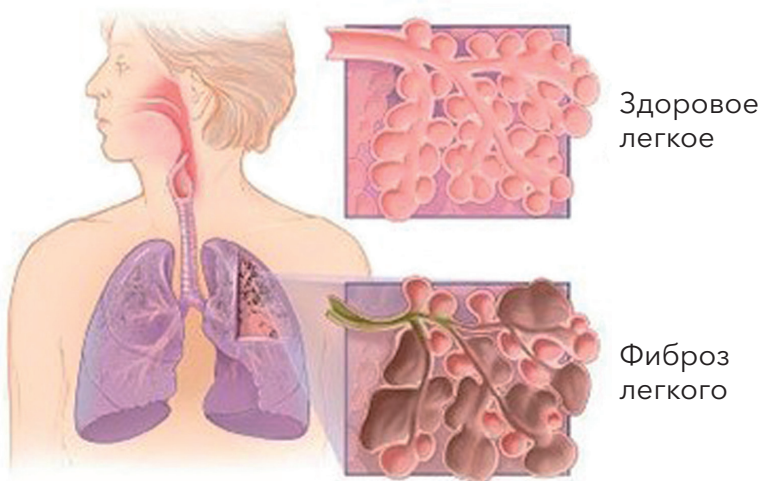
Рекомендации предназначены врачам пульмонологам, терапевтам, врачам общей практики, реабилитологам, врачам ординаторам и студентам старших курсов медицинских вузов.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Общая часть (этиология, классификация)	4
Особенности формирования фиброза при COVID-19	6
Механизм формирования фиброза при COVID-19	7
Клиническое наблюдение	13
Показания к применению Лонгидазы после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19	15
Схема применения при фиброзирующих изменениях в легких	16
Список литературы	18

«Фиброз легких не фатален, надо уметь грамотно продолжать лечение»

ОБЩАЯ ЧАСТЬ



Частота фиброза легких, механизм, основные причины

Распространенность легочного фиброза в РФ 9-11 случаев на 100 000 населения (до периода COVID-19). В основе развития пневмофиброза: частичный коллапс альвеол, интерстициальное утолщение, воспаление, отек, замещение нормальной ткани соединительной.

Одно из ранних проявлений фиброза легких – развитие рентгенологической картины матового стекла. Эффект матового стекла – это неспецифический признак воспаления с широкой этиологией. Выделяют легочные и внелегочные причины данного симптома с последующим развитием пневмофиброза.

Легочные: пневмонии вирусные, интерстициальные, пневмонит, альвеолярный протеиноз, респираторный бронхиолит, аллергический альвеолит, туберкулез, пневмоконииозы, кровоизлияние (на фоне кровотечения), инфаркт легкого, медикаментозное поражение легких, опухоли легкого, гранулематозы, саркоидоз, ОСН (стадия альвеолярного отека) затяжной, неуправляемый приступ бронхиальной астмы, микозы легких, травмы легких, курение электронных сигарет [4].

Внелегочные: дерматомиозит, ревматоидный артрит, синдром съегрена, синдром Гудпасчера, склеродермия.

Дополнительными факторами риска развития пневмофиброза являются – курение, внешне средовые ингаляционные воздействия (вдыхание органической и неорганической пыли), гастро-эзофагальный рефлюкс, сахарный диабет II типа, генетические факторы (семейный фиброз).

ОСЛОЖНЕНИЯ ФИБРОЗА ЛЕГКИХ

Осложнения развиваются при неадекватном или несвоевременном лечении. Наиболее угрожающими являются – хроническая дыхательная недостаточность, легочная гипертензия, легочная тромбоэмболия, первичный тромбоз ветвей легочной артерии, пневмоторакс, хроническое легочное сердце, присоединение вторичной инфекции с развитием пневмонии. [1]

ПРОГНОЗ

До 40% пациентов с легочным фиброзом умирают от дыхательной недостаточности, при сформировавшемся фиброзе легких, у 20% больных средняя продолжительность жизни три-пять лет, частая (до 50%) инвалидизация больных.

Исход пневмофиброза зависит от возраста, тяжести течения заболевания, своевременно назначенного лечения, состояния иммунного статуса сопутствующей хронической патологии бронхо-лёгочной системы, наличия аутоиммунных заболеваний.

Особая группа риска – у кого большая площадь поражения легких, кто был на ИВЛ, если развивался ОРДС, был фиброз в анамнезе.

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ФИБРОЗА ПРИ COVID-19

Пневмофиброз развивается в среднем у 10% пациентов перенесших COVID-19. У перенесших ОРДС, ассоциированный с SARS, коронавирусом легочный фиброз отмечен в 2 раза чаще. В динамике через 3 и 6 месяцев после инфицирования фиброз легких обнаруживался у 30-36%.

Вспышка нового коронавируса SARS-CoV-2, ответственного за коронавирусное заболевание COVID-19, была впервые зарегистрирована 31 декабря 2019 года в провинции Хубэй, Китай. Она быстро распространилась по всему миру. приблизительно с 112 миллионами подтвержденных инфекций и 2,5 миллионами смертей по состоянию на февраль 2021 года [1,2]. Подобно этиологическим агентам во время предыдущих вспышек коронавируса у человека (тяжелый острый респираторный синдром (SARS) и ближневосточный респираторный синдром (MERS)), SARS-CoV-2 в первую очередь влияет на дыхательную систему. Клинические, рентгенологические и аутопсийные отчеты о морфологических изменениях, связанных 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 [5-7]. 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 [8].

Фиброз можно рассматривать как следствие неупорядоченного процесса заживления ран и может быть напрямую связан с серьезностью провоцирующего события и он может быть... [6,7]. Описаны различные механизмы повреждения легких при COVID-19, при этом задействованы как вирусные, так и иммуноопосредованные механизмы [10]. Помимо этого, дополнительные факторы могут предрасполагать к серьезно повреждению легких и приводить к повышенному риску смерти или развитию легочного фиброза у выживших.

«Изменения легочной ткани, которые мы наблюдаем при COVID-19, – это не пневмонии, а пневмониты с диффузным поражением альвеол и выпадением большого количества фибринов. В этих случаях часто развиваются фиброзы легочной ткани, которые могут определяться рентгенологически и через месяц, и через три после начала заболевания» (цит. по А.Г. Чучалину).

МЕХАНИЗМ ФОРМИРОВАНИЯ ФИБРОЗА ПРИ COVID-19

Вирус провоцирует воспалительный ответ. Повышается синтез провоспалительных цитокинов, в т.ч. IL-1, TNF, которые являются индукторами синтеза гиалуроновой кислоты-2, молекул адгезии, что способствует пролиферации фибробластов. Чаще изменения в нижних долях и на периферии с картиной многофокального и двустороннего поражения. Помутнения обычно имеют круглую форму. У большинства пациентов изменения в паренхиме легких сохраняются при выписке из больницы, что указывает на потенциальный скрытый риск дальнейшего прогрессирования фиброза легких [11].

ДИАГНОСТИКА ФИБРОЗА ЛЕГКИХ

Клинические критерии – прогрессирующая одышка, малопродуктивный кашель, общая слабость, снижение массы тела, сохранение физических симптомов (звучная крепитация).

Обязательные параклинические исследования – спирография, рентгенография грудной клетки; по показаниям компьютерная томография и магнитно-резонансная томография – позволяющие наиболее детально определить характер изменений в легких; ЭХО-кардиография (признаки поражения правого желудочка, уровень давления в легочной артерии), общий ан. крови в динамике, С-реактивный белок, прокальцитонин, тест, Д-димер, по показаниям биопсия легкого.

По результатам клинического обследования пациентов можно разделить на 2 группы.

1. У кого имеются небольшие, локальные очаги пневмофиброза, ФВД в норме. У данных больных не требуется госпитализация, нет необходимости лекарственного вмешательства, потому что есть большая вероятность, что фиброз регрессирует.

2. При среднем и тяжёлом (от 25%) поражении лёгочной ткани, когда возможно прогрессирование дыхательной недостаточности и развитие осложнений. В этой группе требуется активная терапия.

Пневмофиброз бывает односторонним и двухсторонним.

ОСНОВНЫЕ ТИПЫ ПОРАЖЕНИЯ:

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 осложнений.

Прикорневой пневмофиброз – развивается после бронхита, пневмонии, туберкулеза, саркоидоза. Проявления фиброза могут развиваться через несколько лет, после основного заболевания.

Постпневмонический пневмофиброз развивается после пневмонии, инфекций. Развитие патологии начинается на фоне воспалительного процесса в легких.

ОСОБЫЕ ГРУППЫ БОЛЬНЫХ ДЛЯ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ

1. Пациенты со сниженной толерантностью к физической нагрузке, независимо от результатов КТ.

2. Пациенты с факторами риска по развитию диффузного пневмофиброза.

3. Имеющие поражения легких более 25%.

ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ФИБРОЗА ЛЕГКИХ

Медикаментозная терапия по строгим клиническим и параклиническим показаниям!

Цитостатические препараты. Возможный эффект приостановления

разрастания рубцовой ткани, что позволяет замедлить процесс развития фиброза.

Глюкокортикостероиды. Эффект снижения активности разрастания тканей фиброзного типа.

Антиагреганты и антикоагулянты. Предупреждение тромботических осложнений.

Препараты отхаркивающего и противокашлевого действия. Позволяют сократить скорость возникновения новых повреждений от фиброза, уменьшить симптоматические проявления патологии.

Антибиотики и противопаразитарные препараты. Используются в случае осложнения фиброзного поражения легких: развития гнойного бронхита, пневмонии. При этом основное лечение фиброза не отменяется.

Коррекция легочной гипертензии. Профилактика развития легочного сердца.

Препараты для лечения имеющихся или развившихся сердечно-сосудистых заболеваний.

Дополнительные методы лечения. Дыхательная гимнастика, кислородотерапия, физиотерапия, ЛФК, плавание, ходьба, массаж.

Оперативное вмешательство – допустимо при тотальном фиброзе (трансплантационные методики).

ОСНОВНАЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Антифиброзные препараты. Блокируют развитие фиброзных поражений за счет снижения накопления белковых составляющих в соединительных тканях и угнетения их роста. Данное воздействие позволяет снизить скорость распространения рубцовых изменений в легочной ткани. До недавнего времени использовались растительные препараты, колхицин, верошпирон, без достоверного достижения эффективного результата. [2,3]

В настоящее время установлена роль гиалуроновой кислоты в развитии фиброза легких. Применение препаратов, которые могут тормозить её выброс, обеспечивает эффективную профилактику развития новых участков фиброза.

Назначение противофиброзного препарата – бовгиалуронидазы азоксимера (Лонгидаза®) оказывает эффект торможения, не давая рас-

пространяться в тяжёлому пневмофиброзу. Этот препарат используется как для лечения сформированного фиброза в ткани легкого, так и для профилактики пневмофиброза.

ЛОНГИДАЗА® (МНН: бовгиалуронидаза азоксимер) лиофилизат для приготовления раствора для инъекций (ПУН^о ЛС-000764 от 07.05.2010) обладает доказанной противофиброзной активностью, показан при пневмофиброзе. Это показание является зарегистрированным и отражено в инструкции по медицинскому применению. Препарат Лонгидаза® за счет своей гиалуронидазной активности воздействует на разных стадиях развития патологического процесса (как в фазу острого воспаления, так и на фоне выраженного фиброза)*. В контексте реабилитации после COVID-19 противофиброзное свойство препарата Лонгидаза® особенно важно. Отложение гиалинового материала в альвеолярных мембранах снижает эффективность газообмена, затрудняя дыхание, в связи, с чем может продолжительно сохраняться одышка и требоваться дополнительная кислородная поддержка. Это значительно снижает качество жизни реконвалесцентов COVID-19. [19]

Фиброз является непосредственной точкой приложения препарата Лонгидаза®. Выраженное противофиброзное действие экспериментально доказано биохимическими, гистологическими и электронномикроскопическими исследованиями, а также на модели пневмофиброза у крыс (экспериментальный силикоз) [2] и в клинической практике [3]. Показано, что рубцовая ткань уменьшается в объеме, становится более эластичной, затрудняется формирование новых коллагеновых волокон в очаге хронического воспаления [2].

В клинической практике наблюдалось подавление фиброза у больных с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом (идиопатическим пневмофиброзом). Оценка функции внешнего дыхания показала большую нормализацию, увеличилось пройденное расстояние (тест шести-минутной ходьбы), уменьшилась клиническая симптоматика (кашель и слабость). На 10% снизилась интенсивность и распространенность характерных изменений КТ «матовое стекло» у больных, применявших Лонгидазу [3].

Необходимость профилактики развития фиброза легких у больных после перенесенной ковидной пневмонии обосновывают данные

литературы. Согласно американо-китайскому исследованию, через 6 месяцев после перенесённого заболевания COVID-19 у 35% пациентов (из выборки на 114 пациентов после COVID-19 тяжелого течения) сохранялись фиброзо-подобные паттерны на снимках КТ, при этом у 26% была снижена диффузионная способность легких, то есть эффективность дыхания [15]. Обеспокоенность подчеркивает и журнал «Ланцет», где описан масштаб надвигающейся проблемы развивающегося на фоне COVID-19 фиброза легких [17]. Значимое рубцевание легких может возникнуть примерно у 5-10% пациентов [20]. Встречаются описания клинических случаев развития фиброза за пределами легких – в частности, фокального фиброза миокарда, что подтверждают данные аутопсии [17], при этом усугубляет настороженность то, что он может так и остаться не выявленным и протекать бессимптомно, повышая риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. При этом, важно отметить, что препарат характеризуется благоприятным профилем безопасности. Лонгидаза® не обладает мутагенным, эмбриотоксическим, тератогенным и канцерогенным действием. Препарат хорошо переносится пациентами, не отмечают клинически значимых местных и общих аллергических реакций.

Рекомендуемая схема применения Лонгидазы для профилактики развития пневмофиброза у больных COVID-19 – в/м в дозе 3000 МЕ 1 раз в 5 дней курсом 15 инъекций, далее поддерживающая терапия 1 раз в 10 дней, общим курсом до 25 введений. Возможно применение Лонгидазы для лечения гематом (осложнение антикоагулянтной терапии) – п/к вблизи места поражения в дозе 3000 МЕ 1 раз в 3 дня, курсом до 5 инъекций.

Назначение противофиброзного препарата – бовгиалуронидазы азоксимера (Лонгидаза®) оказывает эффект торможения, не давая распространяться в тяжёлом пневмофиброзу. Этот препарат используется как для лечения сформированного фиброза в ткани легкого, так и для профилактики пневмофиброза.

Субстратом Лонгидазы являются мукополисахариды – гликозаминогликаны составляющие основу межклеточного матрикса соединительной ткани.

Благодаря своей ферментативной активности гиалуронидаза способна расщеплять глюкозаминогликаны, они теряют вязкость. В итоге рубцовая ткань уменьшается в объеме, становится более эластичной, затрудняется формирование новых коллагеновых волокон в очаге хронического воспаления. Введение препарата Лонгидаза®, на разных стадиях развития патологического процесса (как в фазу острого воспаления, так и на фоне выраженного фиброза) продемонстрировало – разрушение гиалуроновой кислоты.

Предлагаемые приоритетные группы риска для применения Лонгидазы в профилактике и лечении пневмофиброза

1. Тяжелая форма COVID-19 (при развитии ОРДС)*
2. Пожилые пациенты, перенесшие коронавирусную пневмонию, с сопутствующими сердечно-сосудистыми и бронхо-легочными заболеваниями [22,23].

**Высокий риск осложнений пневмонии COVID-19*

– все пациенты, находящиеся в отделении интенсивной терапии или интенсивной терапии;

– все пациенты, получающие кислородную поддержку;

– все пациенты, находящиеся на неинвазивной или инвазивной вентиляции легких;

– любые другие пациенты, которые вызывают у выписывающей бригады серьезные опасения.

Факторы повышения риска развития фиброза [20-29]

1. Тяжесть заболевания, продолжительность пребывания в ОИТ, ИВЛ, развитие ОРДС
2. Высокие показатели воспаления (СРБ, ИЛ-6)
3. Предикторы фиброза KL-6, [29] MMP-7
4. Определённые паттерны на картине КТ
5. Генетическая предрасположенность (семейный анамнез)
6. Метаболический синдром
7. Другие инфекции, такие как гепатит С
8. Пожилой возраст
9. Курение, хронический алкоголизм

10. Сопутствующие заболевания, такие как сердечно-сосудистые, респираторные, сахарный диабет

11. Мужской пол.

Клинический опыт использования Лонгидазы

При идиопатическом фиброзирующим альвеолите на 10% снижалась интенсивность и распространенность характерных изменений при КТ «матовое стекло» у больных, применявших Лонгидазу. Повышается эффективность лечения при включении препарата Лонгидаза® в состав комплексной терапии ХОБЛ и пневмонии. Отмечена положительная рентгенологическая динамика у 93% пациентов, с уменьшением зоны пневмосклероза.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент В.И.Г. 48 лет. Профессия авиадиспетчер. До 2020 года практически – здоров. В октябре 2020 года перенес COVID-19. В течение 17 дней лечился в инфекционном отделении, отмечена лихорадка на протяжении 8 дней, интоксикация. Диагноз подтвержден ПЦР. При обследовании отмечалось снижение сатурации кислорода до 90-92%. Высокий уровень С реактивного белка до 14 мг/л, при исследовании легких отмечена картина матового стекла, инфильтрация, с преимущественным поражением нижней доли правого легкого, участки консолидации, междольковые утолщения, поражение до 45-50%. Изменения соответствовали тяжести КТ-3 (изменения расценены как проявления вирусной пневмонии). Получал терапию кислородом (без ИВЛ), антикоагулянты, курс азитромицина, дезинтоксикационную терапию. При выписке из инфекционной больницы самочувствие удовлетворительное, но сохранялась слабость, повышение температуры до 37-37.2 °С, периодически сухой кашель, боль в грудной клетке при форсированном дыхании, снизилась толерантность к физической нагрузке, одышка (с трудом поднимался на 3 этаж). В ноябре 2020 года продолжал амбулаторное лечение, без значительного эффекта. При исследовании легких отмечена распространенная звучная крепитация

над всей поверхностью правого легкого. Ч.Д.Д. до 20-22, На ЭКГ – синусовая тахикардия до 90 в 1 мин. ЭХОКГ – легочная гипертензия до 42 мм рт. ст., умеренно выраженные признаки дилатации правого желудочка, ФВ 52%. Отстранен от работы авиадиспетчера. В декабре контрольное обследование: крепитация в легких сохраняется, к концу дня отмечает появление отеков на ногах. Ан. крови в норме, С-реакт. белок – 12 мг/л, КТ грудной клетки незначительная положительная динамика: уменьшение площади матового стекла, снижение интенсивности инфильтрации, консолидации. Сатурация 93-94%. Учитывая сохранение высокого уровня С-реактивного белка, назначен преднизолон – 40 мг на 5 дней с отменой на протяжении 10 дней. При контрольном обследовании уровень С-реакт. белка в норме. **Диагноз на декабрь 2020 г. Постковидный синдром (диффузное поражение нижней доли правого легкого, вторичная легочная гипертензия, миокардиоподобный синдром, признаки легочного сердца. дыхательная недостаточность 2 ст, ХСН 1 ст, 2 ФК).** С 15 декабря коррекция лечения: дыхательная гимнастика, ЛФК, дыхание через трубочку, ингаляции с физ. р-ром, бронхолитики, начата STEP терапия Лонгидазой в/м 3000 МЕ 1 раз в 5 дней (15 инъекций), с последующим использованием в свечах 1 раз в 5 дней. Январь 2021 г. при контрольном обследовании клинически зона крепитации меньше, отеков на ногах не отмечает, меньше слабость, комплаентен, настроен на возвращение к работе, сатурация кислорода не превышает 92-94%. Продолжает дыхательную гимнастику, ЛФК, терапию Лонгидазой. Плановое обследование назначено через 3 месяца. При контрольном обследовании в конце марта 2021 г. отмечает повышение толерантности к физической нагрузке (практически вернулся к прежней нагрузке). При аускультации легких единичные сухие хрипы, крепитации не отмечено. Клинические и биохимические анализы в норме. ЭКГ без патологических отклонений, ЭХОКГ давление в легочной артерии 26 мм. рт. ст., признаков дилатации правых отделов сердца нет, КТ легких – мелкие очаги консолидации преимущественно в субплевральных отделах. Сатурация 95-98%. Выполнена функция внешнего дыхания, все показатели в пределах нормы. Рекомендовано продолжить терапию Лонгидазой (общая продолжительность терапии 4 месяца). Проходит медкомиссию для возвращения к прежней профессии.

Резюме: изменения в легких, после коронавирусной инфекции, обратимы, своевременная комбинированная терапия предупреждает фиброз и хронизацию кардиореспираторной патологии. В практическом плане важно своевременно начинать лечение (до формирования рубцовых изменений легочной паренхимы) с использованием Лонгидазы, ЛФК, симптоматической терапии. Терапия и вторичная профилактика у данных больных необходимы под контролем основных параклинических исследований: ан. крови на С-реакт белок, ЭХОКГ, КТ легких.

ПОКАЗАНИЯМИ К ПРИМЕНЕНИЮ ЛОНГИДАЗЫ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 могут быть следующие состояния:

1. Сохранение зон «матового стекла», допустимы новые зоны «матового стекла».
2. Сохранение зон консолидации.
3. Наличие резидуальных уплотнений паренхимы легочной ткани, варьируемых по протяженности и локализации.

Общими показаниями к применению Лонгидазы в пульмонологии являются пневмофиброз, сидероз, туберкулез, интерстициальная пневмония, плеврит. Противопоказания: гиперчувствительность к препаратам на основе гиалуронидазы, легочное кровотечение и кровохарканье, злокачественные новообразования, острая почечная недостаточность, детский возраст до 12 лет, беременность и период лактации.

Для повышения эффективности лечения Лонгидазу следует включать в состав комплексной терапии в ранние сроки: оптимально с 1-2 месяца или при возможности и на этапе стационарного лечения.

При COVID-19 начало назначения препарата с 21 дня после постановки диагноза. Могут использоваться парентеральное лечение и применение ректальных суппозиторий по 3000 МЕ.

СХЕМА ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ФИБРОЗИРУЮЩИХ ИЗМЕНЕНИЯХ В ЛЕГКИХ:

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций:

– 3000 МЕ внутримышечно 1 раз в 5 дней курс – 15 инъекций, далее – поддерживающая терапия – 1 раз в 10 дней общий курс – до 25 введений.

Суппозитории 3000 МЕ:

По 1 суппозиторию через 2-4 дня 10-20 введений.

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

При высоком риске развития и прогрессировании фиброза целесообразно использовать ступенчатый принцип лечения.

Возможно проведение STEP-терапии при фибротическом процессе в легких у пациентов с COVID-19

**Лонгидаза лиофилизат
для приготовления раствора
для инъекций по 3000 МЕ
внутримышечно однократно
1 раз в 5 дней курсом
15 инъекций**



**При необходимости
длительная поддерживающая
терапия по 1 суппозиторию
1 раз в 5-7 дней
в течение 3-4 месяцев**



Препарат Лонгидаза® можно комбинировать с антибиотиками, противовирусными, противогрибковыми препаратами, бронхолитиками.

При назначении в комбинации с антибиотиками, местными анестетиками, диуретиками следует учитывать возможность увеличения биодоступности и усиление их действия.

При совместном применении с большими дозами салицилатов, кортизона, адренкортикотропного гормона (АКТГ), эстрогенов или антигистаминных препаратов может быть снижена ферментативная активность препарата Лонгидаза®. Не следует применять препарат одновременно с фуросемидом, бензодиазепинами, фенитоином и адреналином.

Успех противифибротической терапии в пульмонологии определяется своевременным назначением эффективных препаратов, снижающих, как риск формирования фиброза, так и торможение данного процесса, что обеспечивает сохранение качества жизни больных и профилактику фатальных осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации, 2016.
2. Доклиническое изучение фармакологической (противофиброзной) активности ферментного препарата Лонгидаза. А.В. Некрасов, А.С. Иванова. Москва, 2002 г.
3. М.П. Костинов. Основы иммунореабилитации при новой коронавирусной инфекции. Москва 2020.
4. 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.
5. МЗ РФ Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава. Заболеваемость всего населения России в 2019 году.
6. George PM, Barratt SL, Condliffe R, Desai SR, Devaraj A, Forrest I, Gibbons MA, Hart N, Jenkins RG, McAuley DF, Patel BV, Thwaite E, Spencer LG. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax*. 2020 Nov;75(11):1009-1016. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215314. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32839287; PMCID: PMC7447111. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32839287/>
7. Crisan-Dabija R, Pavel CA, Popa IV, Tarus A, Burlacu A. «A Chain Only as Strong as Its Weakest Link»: An Up-to-Date Literature Review on the Bidirectional Interaction of Pulmonary Fibrosis and COVID-19. *J Proteome Res*. 2020 Nov 6;19(11):4327-4338. doi: 10.1021/acs.jproteome.0c00387. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32883081; PMCID: PMC7640958. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32883081/>
8. Kayhan S, Kocakoç E. Pulmonary Fibrosis Due to COVID-19 Pneumonia. *Korean J Radiol*. 2020 Nov;21(11):1273-1275. doi: 10.3348/kjr.2020.0707. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32729265; PMCID: PMC7462762. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32729265/>
9. Myupchar. Lung fibrosis in patients recovering from COVID-19 poses higher risk, needs prolonged oxygen supplement. December 21, 2020. <https://www.firstpost.com/health/lung-fibrosis-in-patients-recovering-from-covid-19-poses-higher-risk-needs-prolonged-oxygen-supplement-9131611.html>
10. Ojha V, Mani A, Pandey NN, Sharma S, Kumar S. CT in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of chest CT findings in 4410 adult patients. *Eur Radiol*. 2020 Nov;30(11):6129-6138. doi: 10.1007/s00330-020-06975-7. Epub 2020 May 30. PMID: 32474632; PMCID: PMC7261039. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32474632/>
11. 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. Epub ahead of print. PMID: 33609255; PMCID: PMC7896544. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33609255/>
12. Sun PF, Qie SY, Liu ZJ, et al. Clinical characteristics of 50466 hospitalized patients with 2019-nCoV infection[J/OL]. *J Med Virol*,2020[2020-03-11]. <https://onlinelibrary.wiley.com/DOI/abs/10.1002/jmv.25735>. [published online ahead of print Feb 28, 2020].DOI:10.1002/jmv.25735.
13. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) – China, 2020[J]. *China CDC Weekly*, 2020, 2(8): 113-122.
14. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory medicine*.2020.

15. Shi, Y., Wang, Y., Shao, C. et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ* 27, 1451-1454 (2020).
16. Wang Jue, Wang Binjie, Yang Jiacaі и др. Прогресс в исследованиях механизма и лечения легочного фиброза, вызванного новой коронавирусной пневмонией [J / OL]. *Chinese Journal of Burns*, 2020, 36 (2020-03-16). [http: / /rs.yiigle.com/yufabiao/1184856.htm](http://rs.yiigle.com/yufabiao/1184856.htm). DOI: 10.3760 / cma.j.cn501120-20200307-00132.
17. Wang J, Wang BJ, Yang JC, et al. [Advances in the research of mechanism of pulmonary fibrosis induced by corona virus disease 2019 and the corresponding therapeutic measures]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi* 2020; 36: e006.
18. Will Boggs. Fatal Pulmonary Fibrosis Can Occur With COVID-19. *Medscape*. August 07, 2020. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi* 2020; 36: e006.
19. Официальная инструкция лекарственного средства «Лонгидаза» https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_29951.htm.
20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33631198/>
21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7872384/>
22. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32410413/>
23. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32755321/><https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32755321/>
24. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32755321/>
25. <https://www.firstpost.com/health/lung-fibrosis-in-patients-recovering-from-covid-19-poses-higher-risk-needs-prolonged-oxygen-supplement-9131611.html>
26. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33501821/>
27. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32883081/>
28. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32474632/>
29. [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(20\)30683-4/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(20)30683-4/fulltext).

