

**ВИЛКОВ И. И.<sup>1</sup>, БЛИНОВА М. М.<sup>2</sup>**<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва<sup>2</sup> ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени Д. Д. Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

## Клиническое наблюдение. Применение бовгиалуронидазы азоксимера («Лонгидаза») в терапии пневмофиброза

Вилков Иван Ильич

врач-ординатор первого года по специальности «терапия», ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, кафедра госпитальной терапии педиатрического факультета

E-mail: ivanvilkov5@gmail.com

**Резюме.** В статье представлена актуальность проблемы пневмофиброза и поиска эффективных методов его лечения, структура наиболее частых причин легочного фиброза, описаны данные по распространенности пневмофиброза у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Представлен опыт применения препарата «Лонгидаза» для терапии пневмофиброза, развившегося у коморбидного пациента вследствие госпитальной пневмонии, вызванной полирезистентными штаммами микроорганизмов. Показана положительная динамика клинических (степень дыхательной недостаточности) и рентгенологических признаков (КТ-картина легких) пневмофиброза на фоне применения антифиброзного препарата «Лонгидаза» в комплексе с рационально подобранной антибактериальной терапией.

**Ключевые слова:** пневмофиброз, идиопатический легочный фиброз, вирусная инфекция COVID-19, бовгиалуронидаза азоксимер.

**VILKOV I. I.<sup>1</sup>, BLINOVA M. M.<sup>2</sup>**<sup>1</sup> FSAEI HE «Pirogov Russian national research medical university» Ministry of health of the Russian Federation, Moscow<sup>2</sup> SBiH «City clinical hospital named after D. D. Pletnev, Moscow city Health Department», Moscow

## Clinical case. Use of bovhyaluronidase azoximer in patient with pulmonary fibrosis

Ivan I. Vilkov

resident of internal medicine, FSAEI HE «Pirogov Russian national research medical university» Ministry of health of the Russian Federation, department of hospital therapy of the faculty of pediatrics

E-mail: ivanvilkov5@gmail.com

**Summary.** The article presents the relevance of pulmonary fibrosis, prevalence of the most common causes of pulmonary fibrosis and prevalence of pulmonary fibrosis in patients with COVID-19. The article shows a clinical case of pulmonary fibrosis in patient with nosocomial pneumonia caused by resistant bacteria. It is presented a response on the «Longidase» and antibiotic therapy, positive dynamics of clinical and X-ray features of pulmonary fibrosis.

**Key words:** pulmonary fibrosis, idiopathic pulmonary fibrosis, COVID-19, bovhyaluronidase azoximer.

Пневмофиброз – это патологическое состояние, характеризующееся замещением ткани легких фиброзной тканью, которое происходит за счет новообразования коллагеновых волокон и других компонентов внеклеточного матрикса. В результате нарушается архитектоника легочной ткани, что приводит к снижению ее функциональных свойств и, как следствие, дыхательной недостаточности и легочной гипертензии.

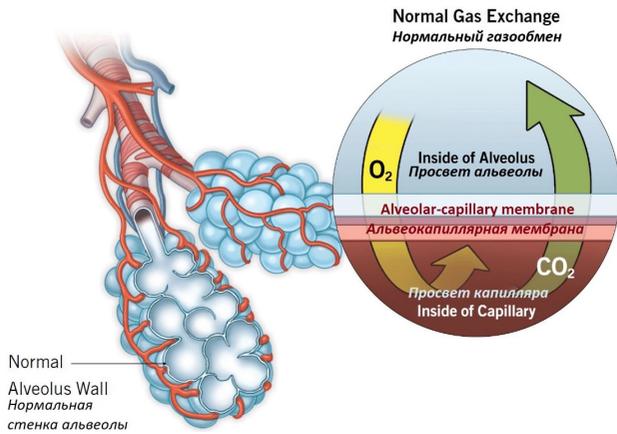
Причины пневмофиброза могут быть различными: пневмонии, саркоидоз, системные заболевания соединительной ткани, применение медикаментов, хроническая обструктивная болезнь легких, профессиональные заболевания, факторы окружающей среды и др. Кроме того, существует особая форма пневмофиброза, идиопатический

легочный фиброз, когда причину установить не удается.

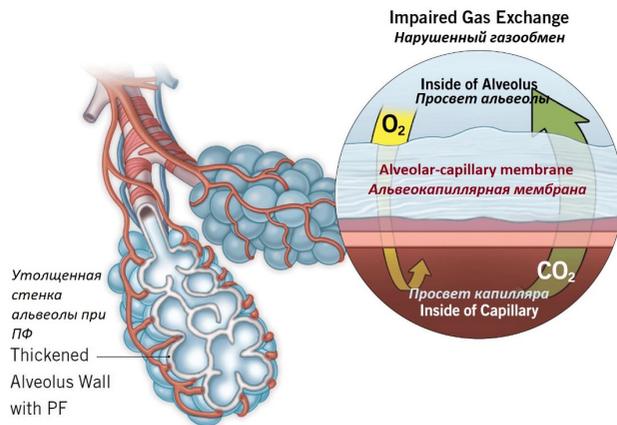
По данным исследования, проведенного в США, распространенность пневмофиброза составляет 80,9 на 100 000 среди мужчин и 67,2 на 100 000 среди женщин. При этом на первом месте в структуре причин пневмофиброза стоит идиопатический легочный фиброз (20,2 на 100 000 среди мужчин и 13,2 на 100 000 среди женщин). Распространенность же пневмофиброза в исходе пневмоний различного генеза составляет 10,1 на 100 000 среди мужчин и 14,3 на 100 000 среди женщин [1].

По результатам другого исследования, как наиболее распространенными причинами пневмофиброза были обозначены: саркоидоз (распространенность составила 30,2 на 100 000), заболевания соединительной ткани (12,1

**Рисунок 1. Нормальный газообмен (Normal gas exchange)**



**Рисунок 2. Нарушенный газообмен при пневмофиброзе (Impaired gas exchange with pulmonary fibrosis) <https://www.pulmonaryfibrosis.org/life-with-pf/about-pf>**



**Рисунок 3. Структура наиболее частых причин пневмофиброза (Prevalence of causes of PF) [1]**



на 100 000) и идиопатический легочный фиброз (8,2 на 100 000). Распространенность пневмокозиозов в структуре причин пневмофиброза составила по результатам данного исследования 3,5 на 100 000 [2].

Следует отметить, что из всех форм пневмофиброза идиопатический легочный фиброз имеет наихудший прогноз. Неуклонно прогрессирующее течение идиопатического легочного фиброза приводит к существенному ухудшению качества жизни пациентов. В течение 2-3 лет с момента постановки диагноза смертность при данном заболевании составляет около 50 % [3].

Проблема пневмофиброза особенно актуальна сейчас в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции. Со временем можно будет точнее оценить распространенность легочного фиброза после перенесенной инфекции COVID-19, однако, уже по существующим наблюдениям, у трети госпитализированных пациентов отмечаются фиброзные изменения ткани легких разной степени выраженности [4].

Это связано в первую очередь с тем, что при COVID-19 в 40 % случаев отмечается развитие острого респираторного дистресс-синдрома. Морфологическим признаком ОРДС является диффузное альвеолярное повреждение, характеризующееся начальной фазой экссудации с образованием гиалиновых мембран, за которой следует фаза организации и фиброза [5]. Причем было также показано, что длительность заболевания влияет на вероятность развития пневмофиброза. Так, фиброзные изменения ткани легких были отмечены у 4 % пациентов, длительность заболевания у которых составила менее 1 недели, у 24 % пациентов при длительности заболевания от 1 до 3 недель и у 61 % пациентов при длительности заболевания более 3 месяцев [6].

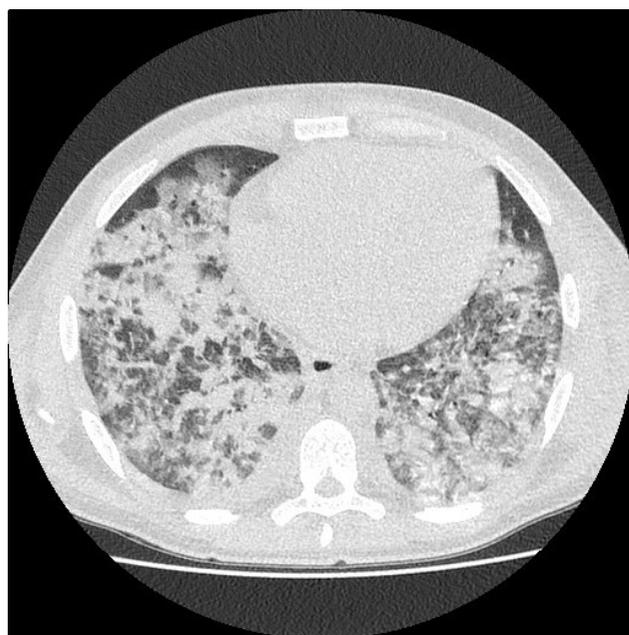
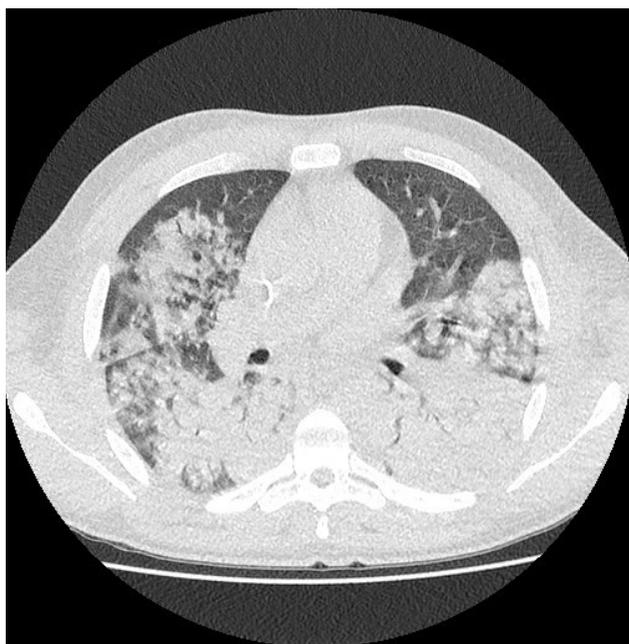
Ведение пациентов с пневмофиброзом до сих пор остается сложной задачей, поскольку изменения легочной ткани, как правило, имеют необратимый характер. Таким образом, основная цель, стоящая перед врачами, – не допустить развития пневмофиброза, акцентировав внимание на терапии основного заболевания. В случае с идиопатическим легочным фиброзом свою эффективность в снижении темпа прогрессирования заболевания продемонстрировали пирфенидон и нинтеданиб [7]. С целью улучшения качества жизни в ведение больных пневмофиброзом включаются: оксигенотерапия, искусственная вентиляция легких, а также реабилитационная программа, включающая в себя как физические упражнения, так и психологическую помощь. В случае терминальных стадий пневмофиброза у больных младше 65 лет рассматривается вопрос о трансплантации легких.

Таким образом, актуальность проблемы пневмофиброза и поиска эффективных методов его лечения достаточно высока. Учитывая пандемию инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, можно отметить, что важность данной темы со временем будет возрастать.

#### Клиническое наблюдение

Пациент Т., 29 лет. Был доставлен скорой медицинской помощью в ГКБ № 57 им. Плетнева в тяжелом состоянии с жалобами на сильную головную боль, общую слабость, дезориентацию. Пациент имел 11-летний анамнез сахарного диабета I типа, до настоящего момента диабет был компенсирован регулярной базисной терапией препаратами инсулина (HbA1c 6,3 %). Тяжесть настоящего состояния обуславливалась резкими метаболическими нарушениями, обусловленными гипергликемической комой, развившейся в результате длительного злоупотребления алкоголем и нерегулярного введения препаратов инсулина. Учитывая угнетение уровня сознания до сопора, тяжелую артериальную гипоксемию на фоне проводимой оксигенотерапии и крайнюю нестабильность гемодинамики, было принято решение о переводе пациента на искусственную вентиляцию легких. Развившееся на фоне декомпенсации сахарного диабета острое почечное повреждение потребовало проведения трех сеансов заместительной почечной терапии. В процессе нахождения пациента в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, проведения ему искусственной вентиляции легких была диагностирована двусторонняя полисегментарная пневмония, вызванная несколькими полирезистентными штаммами микроорганизмов, ведущими из которых являлась *Klebsiella pneumoniae* (также были обнаружены *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*,

Рисунки 4 и 5. Компьютерная томография органов грудной клетки от 24.11.2020 (Computer chest tomography of patient dated 24.11.2020)



Рисунки 6 и 7. Компьютерная томография органов грудной клетки от 08.12.2020 (Computer chest tomography of patient dated 08.12.2020)



*Pseudomonas aeruginosa*), развился острый респираторный дистресс-синдром, сепсис (*Klebsiella pneumoniae*).

На компьютерной томограмме органов грудной клетки отмечалось обширное двустороннее поражение легких с явлениями пневмофиброза.

Интенсивная терапия включала в себя борьбу с метаболическими нарушениями, обусловленными декомпенсацией сахарного диабета, а также лечение сепсиса, возникшего как следствие внутрибольничной пневмонии. Проводилась инотропная поддержка, внутривенная инфузия инсулина в режиме малых доз, белковых («Аминовен», «Альбумин»), полиионных препаратов («Реамберин», «Стерофундин»). Комбинированная антибиотикотерапия («Линезолид», «Меропенем»), изначально назначенная эмпирически, была продолжена теми же препаратами после получения результатов антибиотикочувствительности микроорганизмов-возбудителей.

Также было принято решение включить в терапию «Лонгидазу» в дозе 3000 ЕД подкожно 1 раз в 5 дней

с целью борьбы с явлениями фиброза интерстициальной ткани легких.

Благодаря проведению заместительной почечной терапии, а также инфузионной и инсулинотерапии удалось добиться компенсации метаболических нарушений.

После выведения пациента из состояния медикаментозной седации постепенно снижались параметры респираторной поддержки, проводилась вспомогательная вентиляция легких. Наблюдалось постепенное купирование явлений дыхательной недостаточности. Впоследствии респираторная поддержка была прекращена, дыхание было самостоятельным, через трахеостому. Пациент был деканюлирован.

Контрольная компьютерная томография органов грудной клетки через 2 недели после назначения «Лонгидазы» показала положительную динамику. Наблюдался регресс как воспалительных, так и фибротических изменений легких. Вскоре пациент был выписан. Таким образом, назначение препарата «Лонгидаза» в комплексе с рационально

подобранной антибиотикотерапией сыграло решающую роль в лечении данного пациента, что, вероятнее всего, было связано с протеолитическим действием фермента гиалуронидазы на фиброзную ткань. Регресс явлений фиброза интерстициальной ткани легких и улучшение микроциркуляции в свою очередь сыграли важную роль в эффективности антибактериальной терапии.

#### **Заключение**

В данной статье была представлена актуальность проблемы пневмофиброза в настоящее время, описан опыт применения препарата «Лонгидаза» в клинической практике у тяжелого пациента с сопутствующей патологией в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Показана положительная динамика клинических (степень дыхательной недостаточности) и рентгенологических признаков (КТ-картина легких) пневмофиброза на фоне применения препарата «Лонгидаза» в комплексе с рационально подобранной антибактериальной терапией.

#### **Литература**

1. Coultas D. B., Zumwalt R. E., Black W. C., Sobonya R. E. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994. Vol. 150 (4). Pp. 967–972. doi: 10.1164/ajrccm.150.4.7921471. PMID: 7921471.
2. Duchemann B., Annesi-Maesano I., de Naurois C. J. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *European Respiratory Journal.* 2017. Vol. 50. 1602419 p. doi: 10.1183/13993003.02419-2016.

3. du Bois R. M. An earlier and more confident diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev.* 2012. Vol. 21 (124). Pp. 141–146. doi: 10.1183/09059180.00000812. PMID: 22654086.

4. Kumar Rai D., Sharma P., Kumar R. Post COVID-19 pulmonary fibrosis – Is it reversible? *Indian Journal of Tuberculosis.* 2020. ISSN 0019-5707. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.11.003>.

5. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S., Huang H., Zhang L., Zhou X., Du C., Zhang Y., Song J., Wang S., Chao Y., Yang Z., Xu J., Zhou X., Chen D., Xiong W., Xu L., Zhou F., Jiang J., Bai C., Zheng J., Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020. Vol. 180 (7). Pp. 934–943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994. Erratum in: *JAMA Intern Med.* 2020. Vol. 180 (7). 1031 p. PMID: 32167524; PMCID: PMC7070509.

6. Thille A. W., Esteban A., Fernández-Segoviano P., Rodriguez J. M., Aramburu J. A., Vargas-Errázuriz P., Martín-Pellicer A., Lorente J. A., Frutos-Vivar F. Chronology of histological lesions in acute respiratory distress syndrome with diffuse alveolar damage: a prospective cohort study of clinical autopsies. *Lancet Respir Med.* 2013. Vol. 1 (5). Pp. 395–401. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70053-5. Epub 2013 May 15. PMID: 24429204.

7. Fleetwood K., McCool R., Glanville J., Edwards S. C., Gsteiger S., Daigl M., Fisher M. Systematic Review and Network Meta-analysis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Treatments. *J Manag Care Spec Pharm.* 2017. Vol. 23 (3-b Suppl). Pp. S5–S16. doi: 10.18553/jmcp.2017.23.3-b.s5. PMID: 28287346.