



УДК 616.24-002.155-003.92-06-085:616.98:578.834.1
DOI: 10.35693/2500-1388-2022-7-2-81-84



Фиброзные поражения легочной ткани: возможности лечения пациентов, перенесших COVID-19

© А.В. Жестков¹, Р.Ф. Хамитов², А.А. Визель², М.О. Золотов¹
¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
Минздрава России (Самара, Россия)
²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
Минздрава России (Казань, Россия)

Аннотация

В статье представлен анализ опубликованных данных (elibrary, PubMed, Scopus) о случаях неблагоприятных исходов COVID-19 и возможных способах их коррекции.

Длительный постковидный синдром представляет собой патологическое состояние, включающее стойкие физические, медицинские и когнитивные последствия после перенесенной новой коронавирусной инфекции, в том числе стойкую иммуносупрессию, а также фиброз легких, сердца и сосудов. Морфологической основой острого респираторного дистресс-синдрома при COVID-19 является тяжелое диффузное альвеолярное повреждение, характеризующееся гипоксемией, двусторонними легочными инфильтратами, снижением комплаентности легких. Перспективным отечественным препаратом, применение которого может снижать вероятность развития необратимых фиброзных изменений в легочной ткани, является препарат Лонгидаз.

Ключевые слова: COVID-19, легочный фиброз, лонгидаз, лечение, ОРДС.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Жестков А.В., Хамитов Р.Ф., Визель А.А., Золотов М.О. Фиброзные поражения легочной ткани: возможности лечения пациентов, перенесших COVID-19. Наука и инновации в медицине. 2022;7(2):81-84. doi: 10.35693/2500-1388-2022-7-2-81-84

Сведения об авторах

Жестков А.В. – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, иммунологии и аллергологии.

ORCID: 0000-0002-3960-830X

E-mail: a.v.zhestkov@samsmu.ru

Хамитов Р.Ф. – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней.

ORCID: 0000-0001-8821-0421

E-mail: rhamitov@mail.ru

Визель А.А. – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии.

ORCID: 0000-0001-5028-5276

E-mail: lordara@inbox.ru

Золотов М.О. – ассистент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии.

ORCID: 0000-0002-4806-050X

E-mail: m.o.zolotov@samsmu.ru

Автор для переписки

Золотов Максим Олегович

Адрес: Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, 89, Самара, Россия, 443099.

E-mail: m.o.zolotov@samsmu.ru

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром;

ГКС – глюкокортикостероид; КТ – компьютерная томография;

РКТ – рентгеновская компьютерная томограмма; МНН – международное непатентованное наименование; ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

Рукопись получена: 30.01.2022

Рецензия получена: 29.03.2022

Решение о публикации принято: 30.03.2022

Fibrous lung tissue lesions: treatment opportunities for post-COVID-19 patients

© Aleksandr V. Zhestkov¹, Rustem F. Khamitov², Aleksandr A. Vize², Maksim O. Zolotov¹

¹Samara State Medical University (Samara, Russia)

²Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

Annotation

The article presents the analysis of scientific databases eLIBRARY, PubMed, Scopus on the topic of COVID-19 adverse outcomes and the treatment methods for their prevention.

The post-COVID-19 syndrome is a pathological condition that includes persistent physical, medical and cognitive consequences of a new coronavirus disease, including persistent immunosuppression, as well as fibrosis of the lungs, heart and blood vessels. The morphological basis of acute respiratory distress syndrome in COVID-19 is severe diffuse alveolar damage characterized by hypoxemia, bilateral pulmonary infiltrates, and decreased lung compliance. A promising domestic drug, the use of which can reduce the risk of developing irreversible fibrotic changes in the lung tissue, is Longidaza.

Keywords: COVID-19, pulmonary fibrosis, longidaza, treatment, ARDS.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Zhestkov AV, Khamitov RF, Vize AA, Zolotov MO. Fibrous lung tissue lesions: treatment opportunities for post-COVID-19 patients. Science and Innovations in Medicine. 2022;7(2):81-84. doi: 10.35693/2500-1388-2022-7-2-81-84

Information about authors

Aleksandr V. Zhestkov – PhD, Professor, Head of the Department of General and clinical microbiology, immunology and allergology.

ORCID: 0000-0002-3960-830X

E-mail: a.v.zhestkov@samsmu.ru

Rustem F. Khamitov – PhD, Professor, Head of the Department of Internal medicine.

ORCID: 0000-0001-8821-0421

E-mail: rhamitov@mail.ru

Aleksandr A. Vize – PhD, Professor, Head of the Department of Phthisiopulmonology.

ORCID: 0000-0001-5028-5276

E-mail: lordara@inbox.ru

Maksim O. Zolotov – assistant of the Department of General and clinical microbiology, immunology and allergology.

ORCID: 0000-0002-4806-050X

E-mail: m.o.zolotov@samsmu.ru

Corresponding Author

Maxim O. Zolotov

Address: Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya st., Samara, Russia, 443099.

E-mail: m.o.zolotov@samsmu.ru

Received: 30.01.2022

Revision Received: 29.03.2022

Accepted: 30.03.2022

■ ВВЕДЕНИЕ

Восьмого (по некоторым данным — тридцать первого) декабря 2019 года появились первые данные о случаях пневмонии с развитием острого респираторного дистресс-синдрома, вызванных неизвестным возбудителем. Вирус, получивший название SARS-CoV-2, за несколько месяцев распространился по всему миру и стал причиной самой глобальной пандемии за последние 100 лет.

По данным института Джона Хопкинса, по состоянию на декабрь 2021 года во всем мире было зарегистрировано более 274 млн случаев заболевания COVID-19 [1], при этом в Российской Федерации выявлено более 10 млн случаев [2].

Борьба с пандемией требует больших экономических затрат, приводит к повышению нагрузки на амбулаторное и стационарное звенья здравоохранения, а также бросает вызов фармакологической индустрии, от которой в кратчайшие сроки потребовалось разработать и произвести миллиарды доз вакцин и лекарственных препаратов.

Колоссальные экономические затраты государств связаны не только с увеличением финансирования системы здравоохранения, но и остановкой производств в связи с введением локдауна, необходимостью материальной поддержки населения из-за приостановки рабочей деятельности. Кроме того, большие убытки наблюдались в сфере услуг, авиаперевозок, туризма и других. Так, потеря производительности в КНР составила 2,7% (382,29 млрд долларов) годового валового внутреннего продукта [3].

Применительно к медицинским затратам только в первые 3 месяца пандемии общие оценочные расходы на здравоохранение составили 0,62 млрд долларов, а на социальные нужды — 383,02 млрд долларов. На стационарную помощь пришлось 44,2% обычных расходов на здравоохранение, за которыми следовали лекарства, что составило 32,5% [4].

Большие затруднения вызывает лечение не только острого инфекционного процесса при новой коронавирусной инфекции, но и проведение реабилитации пациентов, перенесших заболевание. В литературных источниках описаны многочисленные случаи постковидного синдрома, который характеризуется нарушениями со стороны практически всех органов и систем организма: сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, почек и легких.

Мы провели анализ опубликованных данных (elibrary, PubMed, Scopus) о механизмах поражения легочной ткани при COVID-19, а также рассмотрели возможности предотвращения развития фиброза.

■ ДЛИТЕЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19

Основные текущие исследования посвящены этапам патогенеза новой коронавирусной инфекции, клинической картине заболевания, наиболее ранним симптомам, имеющимся у заболевших. Однако в настоящее время стало очевидным, что элиминация патогена и

купирование острой стадии заболевания не означают выздоровления пациента. У лиц, перенесших инфекцию, длительное время могут наблюдаться одышка, снижение толерантности к физической нагрузке, выраженная общая слабость, депрессивные состояния и др.

Только в России число выздоровевших после подтвержденной новой коронавирусной инфекции превышает 8,9 млн человек [2]. Разработка программ реабилитации таких пациентов после COVID-19 приведет к снижению рисков отдаленных последствий болезни и позволит сократить время восстановления больных.

Длительный постковидный синдром, который в зарубежной литературе обозначается как «длительный ковид» (long COVID), представляет собой патологическое состояние, включающее стойкие физические, медицинские и когнитивные последствия после перенесенной новой коронавирусной инфекции, в том числе стойкую иммуносупрессию, а также фиброз легких, сердца и сосудов [5]. При этом официально признанного на международном уровне определения понятия «долгий ковид» не представлено, однако уточняется, что продолжительность его составляет более 28 дней [6].

■ МЕХАНИЗМЫ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ РАЗВИТИИ ПНЕВМОНИИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

Бактериальные пневмонии (тяжелые, осложненные, затяжные) являются одной из главных причин развития остаточных поствоспалительных изменений в легочной ткани. Фиброз вызван избыточной пролиферацией соединительнотканых элементов при первичном поражении интерстиция и организации воспалительного экссудата с формированием карнификации. Для постпневмонического пневмосклероза характерна стабильная рентгенологическая картина [7].

Вирусы гриппа в периоды эпидемических вспышек также являются распространенным патогеном, вызывающим внебольничную пневмонию. После перенесенной инфекции H1N1 наблюдалось быстрое прогрессирование заболевания и различные респираторные осложнения. Высокий риск возникновения тяжелых форм гриппа отмечается у лиц с иммунодефицитом, беременных женщин и пожилых пациентов. Размножение вируса в клетках респираторного эпителия приводит к диффузному повреждению альвеол. Это может вызвать вторичные бактериальные или грибковые инфекции, приводящие к серьезным осложнениям, таким как острая дыхательная недостаточность, тяжелая пневмония, пневмоторакс, эмфизема средостения, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и фиброз после ОРДС [8].

В Китае было проведено исследование пациентов, перенесших грипп H1N1 [9]. Из 280 пациентов с подтвержденной H1N1 пневмонией у 232 появились КТ-признаки легочного фиброза. Период наблюдения за участниками составил 3 и 6 месяцев после выписки. Среди неблагоприятных факторов восстановления пациентов были выделены сопутствующие заболевания, длительность госпитализации в ОРИТ и длительность

нахождения на ИВЛ. У пациентов, перенесших ОРДС, остаточные изменения на КТ легких обнаруживались год спустя после поражения легких, ассоциированного с H1N1. Они характеризовались утолщением междольковых перегородок, фиброзными тяжами и тракционными бронхоэктазами. Назначение глюкокортикостероидов (ГКС) в раннюю фазу ОРДС в условиях ОРИТ ассоциировалось с меньшим объемом поствоспалительных изменений на РКТ через 6 месяцев после выписки. Представленные результаты согласуются с данными метаанализа девяти рандомизированных контролируемых исследований у пациентов с ОРДС, которые содержат условные рекомендации с доказательствами умеренной силы для назначения глюкокортикоидов на ранней стадии заболевания [10].

Морфологической основой ОРДС при COVID-19 является тяжелое диффузное альвеолярное повреждение, характеризующееся гипоксемией, двусторонними легочными инфильтратами, снижением комплаентности легких, часто требующей применения искусственной вентиляции легких. Различают следующие стадии развития ОРДС: экссудативную, пролиферативную и фиброзную. В экссудативной фазе происходят активные провоспалительные процессы (высвобождение ИЛ-1 β , фактора некроза опухолей и ИЛ-6, миграция нейтрофилов и нарушение эпителиального барьера эндотелия). В фибропролиферативной фазе фиброциты, фибробласты и миофибробласты накапливаются в альвеолярных пространствах, приводя к чрезмерному отложению компонентов межклеточного матрикса (фибронектин, коллаген I и III типа). 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 ингибирует выработку коллагеназы. Ингибирование трансформирующего фактора роста бета, применение иммуномодуляторов ослабляют эти последствия COVID-19 [5].

Таким образом, для поствирусных поражений легких в отличие от бактериальных возможен различной степени регресс остаточных изменений. 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 [14].

Возможность улучшения рентгенологической картины, а также купирование проявлений дыхательной недостаточности с повышением толерантности к физической нагрузке особенно в первые 6–12 месяцев после перенесенного вирусного поражения легких позволяют сохранять оптимизм в отношении восстановления организма после перенесенной острой фазы COVID-19. Поиск новых путей предотвращения легочных осложнений постковидного периода и их лечения является чрезвычайно важным.

■ СПОСОБЫ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ РАЗВИТИЯ ФИБРОЗА ЛЕГКИХ

Данные зарубежных, особенно китайских, исследователей показывают перспективность применения препаратов нинтеданиб и пирфединон для замедления развития легочного фиброза [11, 12]. Рекомендовано применение данных лекарственных средств в восстановительной фазе болезни, они могут быть использованы у пациентов с признаками прогрессирующего фиброза. Возможно применение кортикостероидов в низкой или средней дозировке при неспецифической интерстициальной пневмонии или организуемой пневмонии. При этом отмечается высокая распространенность остаточных рентгенологических изменений у больных после острой фазы COVID-19 (30–60%), однако вероятность хорошего прогноза у большинства пациентов достаточно высокая.

Перспективным отечественным препаратом, применение которого может снижать вероятность развития необратимых фиброзных изменений в легочной ткани, является препарат лонгидаза (МНН: бовгиалуронидаза азоксимер, РУ № ЛС-000764 от 07.05.2010). В настоящее время в медицинской инструкции выделены следующие показания к назначению препарата при патологии респираторного тракта: пневмосклероз, фиброзирующий альвеолит, туберкулез (кавернозно-фиброзный, инфильтративный, туберкулема) [13]. Фермент гиалуронидаза приводит к разрушению гликозаминогликанов, а связывание ее с высокомолекулярным носителем повышает устойчивость молекулы к действию температуры и ингибиторов, увеличивает активность и приводит к пролонгированию действия.

Были выделены клинические показания к возможному применению лонгидазы у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию: значительная площадь поражения легких, выявленная при проведении КТ легких, развитие ОРДС, нахождение пациента на ИВЛ, фиброз в анамнезе [14].

Проводилось исследование по формированию пневмофиброза (экспериментального силикоза) у лабораторных крыс [15]. Обнаружено, что при назначении лонгидазы в острую фазу асептического воспаления содержание оксипролина, маркера коллагеновых белков в легких, было в 3 раза ниже у животных, которым вводился препарат, по сравнению с теми, кому лечение не проводилось. Основные показатели течения фибротического процесса были на 43–71% ниже, чем у животных, не получавших лечение.

Опубликовано исследование 17 пациентов с COVID-19, получавших лонгидазу [16]. Отмечены лечебный и профилактический эффекты в отношении пневмофиброза у пациентов, перенесших COVID-19, вне зависимости от степени тяжести. Рекомендовано проводить не менее трех лечебных курсов с интервалом в 6 месяцев для большего патогенетического эффекта.

В РФ под руководством А.Г. Чучалина было проведено исследование DISSOLVE, в котором изучалась эффективность применения лонгидазы у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию [17].

В настоящее время полные данные исследования не представлены, однако первичные результаты показывают хороший уровень эффективности применения препарата.

В источниках литературы есть данные об эффективности применения лонгидазы в реальной клинической практике [18]. Препарат показал свою эффективность при полипозном риносинусите [19]. Влияние лонгидазы на показатели обмена соединительной ткани было изучено у больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких. Выявлено, что лонгидаза приводит к распаду коллагена, однако практически не влияет на его синтез. Также показана эффективность применения лонгидазы в сочетании с полиоксидонием в комплексной терапии туберкулеза органов дыхания [20].

■ ВЫВОДЫ

Изучение этапов патогенеза инфекционного процесса, вызванного SARS-CoV-2, особенностей клинического течения, а также способов этиотропного лечения заболевания продолжается. Существующие протоколы лечения заболевания регулярно обновляются и корректируются. При этом обеспокоенность вызывают не только острые случаи. После перенесенной болезни необходимо длительное наблюдение врача за выздоравливающими и применение уже существующих препаратов для предотвращения развития фиброза легочной ткани и других осложнений COVID-19. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Electronic resource: <https://origin-coronavirus.jhu.edu/map.html> Accessed Dec 28, 2021.
2. Electronic resource: <https://стопкоронавирус.рф/> (In Russ.). Accessed Dec 28, 2021.
3. Jin H, Wang H, Li X, et al. Economic burden of COVID-19, China, January–March, 2020: a cost-of-illness study. *Bull World Health Organ.* 2021;99(2):112–124. doi: 10.2471/BLT.20.267112
4. Gebbru AA, Birhanu T, Wendimu E, et al. Global burden of COVID-19: Situational analysis and review. *Hum Antibodies.* 2021;29(2):139–148. doi: 10.3233/HAB-200420
5. Oronsky B, Larson C, Hammond TC, et al. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;1–9. doi: 10.1007/s12016-021-08848-3
6. Belotserkovskaya YuG, Romanovskikh AG, Smirnov IP, Sinopalnikov AI. Long COVID-19. *Consilium Medicum.* 2021;23(3):261–268. (In Russ.). [Белоцерковская Ю.Г., Романовских А.Г., Смирнов И.П., Синопальников А.И. Долгий COVID-19. *Consilium Medicum.* 2021;23(3):261–268]. doi: 10.26442/20751753.2021.3.200805
7. Chuchalin AG, Sinopalnikov AI, Kozlov RS, et al. Community-acquired pneumonia in adults: practical recommendations for diagnosis, treatment and prevention (a guide for physicians). *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2010;12(3):186–225. (In Russ.). [Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (пособие для врачей). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2010;12(3):186–225].
8. Ambalov YuM, Sizyakin DV, Dudarev IV, et al. A new method for predicting bacterial pneumonia in patients with influenza and other acute respiratory viral infections. *Medical Herald of the South of Russia.* 2020;11(1):21–26. (In Russ.). [Амбалов Ю.М., Сизякин Д.В., Дударев И.В., и др. Новый способ прогноза бактериальной пневмонии у больных гриппом и другими острыми респираторно-вирусными инфекциями. *Медицинский вестник Юга России.* 2020;11(1):21–26]. doi: 10.21886/2219-8075-2020-11-1-21-26
9. Aleksandrova GA, Golubev NA, Tyurina EM. *Morbidity of the entire population of Russia in 2019 with a diagnosis established for the first time in life.* M: 2020. (In Russ.). [Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М. *Заболеваемость всего населения России в 2019 году с диагнозом, установленным впервые в жизни.* М., 2020].
10. Gao J, Chu W, Duan J, et al. Six-month outcomes of post-ARDS pulmonary fibrosis in patients with H1N1 pneumonia. *Front Mol Biosci.* 2021;8:640763. doi: 10.3389/fmolb.2021.640763
11. Zhonghua J, He H, Hu X, Za Z. Expert recommendations for the diagnosis and treatment of interstitial lung disease caused by novel coronavirus pneumonia. *Respiratory Council.* 2020;43(10):827–833. doi: 10.3760/cma.j.cn112147-20200326-00419
12. 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;93(3):1378–1386. doi: 10.1002/jmv.26634
13. *Diagnosis, prevention and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation.* Version 13.1. at Nov 17 2021. (In Russ.). [Диагностика, профилактика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации.* Версия 13.1. от 17.11.2021].
14. *Instructions for the medical use of the drug longidase.* (In Russ.). [Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата лонгидаза]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=dc89faa2-d6d5-4d31-9c40-9255e6d71284&t Accessed Dec 28, 2021
15. Chernyavskaya OA, Osipov AV. Pathogenetic basis for the use of bovyaluronidase antifibrotic therapy with azoximer in patients with novel coronavirus infection COVID-19. *Medical Council.* 2021;12(12):154–160. (In Russ.). [Чернявская О.А., Осипов А.В. Патогенетические основы применения антифибротической терапии бовгиалуронидазы азоксимером у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Медицинский совет.* 2021;12(12):154–160]. doi: 10.21518/2079-701X-2021-12-154-160
16. *Fundamentals of immunorehabilitation in new coronavirus infection (COVID-19).* Ed. Kostinov MP. M., 2020. (In Russ.). [Основы иммунореабилитации при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Под ред. М.П. Костинова. М., 2020].
17. Mubarakshina OA. Possibilities for the treatment of patients with signs of physiological and functional lung deficiency after suffering COVID-19. *Therapy.* 2021;10:158–166 (In Russ.). [Мубаракшина О.А. Возможности лечения пациентов с признаками физиологического и функционального дефицита легких после перенесенного COVID-19. *Терапия.* 2021;10:158–166].
18. Kotova NV, Polyanskiy AV. What to do with a patient who has had COVID-pneumonia? Experience in the clinical use of bovyaluronidase azoximer (longidase) for the prevention and treatment of post-COVID pulmonary fibrosis. *Chief doctor of the South of Russia.* 2021;4(79):11–12. (In Russ.). [Котова Н.В., Полянский А.В. Что делать с пациентом, перенесшим COVID-пневмонию? Опыт клинического использования бовгиалуронидазы азоксимер (лонгидазы) для профилактики и лечения постковидного пневмофиброза легких. *Главный врач Юга России.* 2021;4(79):11–12].
19. Tsyukina AA, Luss LV, Tsarev SV. Longidase in the complex therapy of polypous rhinosinusitis in patients with the asthmatic triad. *Russian Journal of Allergy.* 2011;1(1):45–49. (In Russ.). [Цывкина А.А., Лусс Л.В., Царев С.В. Лонгидаза в комплексной терапии полипозного риносинусита у больных с астматической триадой. *Российский аллергологический журнал.* 2011;1(1):45–49].
20. Stakhanov VA, Pinegin BV, Arshinova SS, et al. Application of Polyoxidonium and Longidase in the complex therapy of patients with respiratory tuberculosis. *Consilium Medicum.* 2009;11(3):21–23. (In Russ.). [Стаханов В.А., Пинегин Б.В., Аршинова С.С., и др. Применение полиоксидония и лонгидазы в комплексной терапии больных туберкулезом органов дыхания. *Consilium Medicum.* 2009;11(3):21–23].