

Поражения легких при постковидном синдроме: заключение Совета Экспертов от 26.04.22

Г.Л.Игнатова¹ ✉, А.Ю.Петухова², Л.Н.Новикова³, В.П.Середа^{4,5}, Н.В.Теплова⁶, О.А.Мубаракшина⁷

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области «Центральная городская клиническая больница № 6 город Екатеринбург»: 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 34

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

⁴ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

⁵ Общество с ограниченной ответственностью «Мой медицинский центр»: 191186, Россия, Санкт-Петербург, Чебоксарский пер., 1 / 6, лит. «А»

⁶ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, 10

Для цитирования: Игнатова Г.Л., Петухова А.Ю., Новикова Л.Н., Середа В.П., Теплова Н.В., Мубаракшина О.А. Поражения легких при постковидном синдроме: заключение Совета Экспертов от 26.04.22. *Пульмонология*. 2022; 32 (5): 774–781. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-774-781

Lung lesions in post-COVID syndrome: Conclusion of the Council of Experts dated April 26, 2022

Galina L. Ignatova¹ ✉, Anna Yu. Petukhova², Lyubov N. Novikova³, Vitaly P. Sereda^{4,5}, Natalia V. Teplova⁶, Olga A. Mubarakshina⁷

¹ South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Vorovskogo 64, Chelyabinsk, 454092, Russia

² State Budgetary Health Institution of the Sverdlovsk Region “Central City Clinical Hospital No.6, Ekaterinburg”: ul. Serafim Deryabinoy 34, Ekaterinburg, 620102, Russia

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation: ul. L'va Tolstogo 6–8, Saint-Petersburg, 197022, Russia

⁴ Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education “Military Medical Academy named after S.M.Kirov” of the Ministry of Defence of the Russian Federation: ul. Akademika Lebedeva, Saint-Petersburg, 6194044, Russia

⁵ Limited Liability Company “My Medical Center”: Cheboksarskiy per. 1/6 lit. “A”, Saint-Petersburg, 191186, Russia

⁶ Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

⁷ Voronezh State Medical University named after N.N.Burdenko, Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Studencheskaya 10, Voronezh, 394622, Russia

For citation: Ignatova G.L., Petukhova A.Yu., Novikova L.N., Sereda V.P., Teplova N.V., Mubarakshina O.A. Lung lesions in post-COVID syndrome: Conclusion of the Council of Experts dated April 26, 2022. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (5): 774–781 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-774-781

26.04.22 в Москве при поддержке российского разработчика и производителя оригинальных лекарственных препаратов — биофармацевтической компании «Петровакс Фарм» состоялся Совет Экспертов «Поражения легких при постковидном синдроме», в котором приняли участие российские специалисты экспертного уровня — пульмонологи, аллергологи, реабилитологи, иммунологи из разных регионов

Российской Федерации. Целью этого масштабного мероприятия, прошедшего под председательством д. м. н., профессора, академика РАН, заведующего кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Мини-

стерства здравоохранения Российской Федерации, председателя правления Российского респираторного общества *А.Г.Чучалина*, явилось обсуждение значимости отдаленных последствий у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (НКВИ), и возможностей их предотвращения.

Яркие аргументированные выступления ведущих специалистов в этой области — профессоров *Г.Л.Игнатовой*, *В.П.Середы*, *Н.В.Тепловой*, к. м. н. *Л.Н.Новиковой* и *А.Ю.Петуховой* и др. были сосредоточены вокруг проблемы одного из самых распространенных и длительных последствий перенесенного COVID-19 — постковидного синдрома. Несмотря на то, что НКВИ является мультисистемным воспалительным заболеванием, основным «органом-мишенью» у большинства пациентов, перенесших COVID-19, является легочная ткань. Постковидный период сопровождается рядом изменений в легких, которые диагностируются примерно у 50 % больных и характеризуются ремоделированием легочной ткани с участием сосудов малого круга кровообращения, при этом нарушается процесс восстановления. В соединительной ткани откладывается коллаген, что приводит к формированию фиброзных изменений. Основным проявлением этих изменений легочной ткани является одышка, интенсивность которой возрастает при физической нагрузке.

Обсуждалась также необходимость постковидной реабилитации у большинства пациентов. Отмечено, что нарушения функции легких при COVID-19 могут быть вызваны избыточным образованием в них гиалуроновой кислоты. При этом наиболее эффективным и безопасным средством признан препарат пролонгированного действия с протеолитической (гиалуронидазной) активностью — лиофилизата бовгиалуронидазы азоксимера Лонгидаза®, обладающий иммуномодулирующим, хелатирующим, антиоксидантным и противовоспалительным действием. С целью подтверждения эффективности препарата в июле 2020 г. — апреле 2021 г. на базе 13 российских медицинских центров, расположенных в 9 городах, проведено многоцентровое открытое проспективное исследование DISSOLVE. В рамках программы реабилитации пациенты ($n = 160$), принимавшие участие в исследовании, были рандомизированы на 2 группы (получавшие и не получавшие бовгиалуронидазы азоксимера соответственно). По результатам исследования установлено, что при включении препарата в программу реабилитации после перенесенного COVID-19 восстанавливалась функция легких, повышалась толерантность к физической нагрузке и эффективность реабилитации, уменьшалась одышка, улучшались показатели форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и насыщения крови кислородом (SpO_2). Выраженный эффект бовгиалуронидазы азоксимера показан при затяжном течении заболевания. По завершении курса терапии наблюдалось улучшение общего физического состояния: снижение выраженности одышки, повышение толерантности к физической нагрузке по данным 6-минутного шагового теста (6-МШТ). Также отмечено, что основными причинами смерти больных

в постковидном периоде являются патологические изменения в легких, тромбоэмболические осложнения, а также фибротические процессы в легочной ткани.

За выступлениями докладчиков последовало активное многостороннее обсуждение. Ни один из многочисленных вопросов аудитории не остался без ответа.

В соответствии с резолюцией Совета Экспертов принято решение рекомендовать назначение препарата Лонгидаза® пациентам с остаточными COVID-19-ассоциированными поражениями легких.

Так, *А.Г.Чучалин* представил вниманию Совета доклад «**Поражения легких при постковидном синдроме**». Выступление было посвящено анализу проведенных исследований и научных публикаций 2021–2022 гг. по теме симпозиума, в первую очередь касающихся легочного фиброза (ЛФ). В докладе освещались эпидемиология, патофизиология и клинические синдромы затяжного течения COVID-19, а также инновационные методы лечения.

Феномен «матового стекла» — облигатный признак у пациентов с COVID-19, обнаруживаемый посредством компьютерной томографии (КТ). Это гетерогенная картина, каждый признак которой (диффузное поражение легочной ткани, центрилобулярное поражение, нодулярное поражение, мозаичная аттенуация, феномен «булыжной мостовой», феномен *halo*) имеет прогностическое значение. До сих пор неясно, почему легочная ткань реагирует на вирусную интервенцию именно таким образом. На этот вопрос еще только предстоит ответить.

Примерно на 2-й неделе заболевания вследствие гипериммунной реакции формируются инфильтраты, впервые описанные еще *И.И.Мечниковым*. Их развитие — активная реакция макрофагов на определенные события в биологических системах, ставших чужеродными для организма. В зависимости от того, как реализуется данная гипериммунная реакция, возникают осложнения, в т. ч. потенциально жизнеугрожающие — острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), некардиогенный отек легкого.

Затяжное течение COVID-19 — вопрос первостепенного значения, к которому в данный момент приковано внимание мирового медицинского сообщества. Крайне важны патофизиологические изменения, происходящие в постковидном периоде, когда уже завершился период вирусемии. Клинические синдромы затяжного течения COVID-19 очень разнообразны, их можно разделить на следующие группы:

- признаки изменения в тех или иных органах, приводящие к развитию их дисфункции (сердце, легкие, мозг, печень, почки и др.);
- признаки нарушения ментальной деятельности человека (нарушение настроения, депрессия, ухудшение сна);
- признаки нарушения когнитивных функций (например, ухудшение памяти).

Все это представляет собой определенный вызов для современного исследователя и требует разработки и внедрения инновационных методов лечения, первичной и вторичной профилактики, а также реабилитации.

У определенной части больных COVID-19 наблюдается крайне быстрое, зачастую фульминантное развитие ЛФ, механизмы которого до сих пор не полностью изучены. Картина изменений легочной ткани при этом сходна с той, что наблюдается при идиопатическом ЛФ. По данным, полученным в Великобритании в марте 2021 г., примерно 29 % пациентов повторно поступают в стационары после выписки. Доля умерших после выписки составляет 12 %. В США 27 % пожилых пациентов были повторно госпитализированы или умерли в течение 60 дней после выписки [1]. Среди причин высокой смертности лидируют ЛФ и тромбоэмболические осложнения.

После внедрения в организм через верхние дыхательные пути и стадии экспоненциального размножения вирусных частиц биологической мишенью для пандемических штаммов коронавируса (в отличие от сезонных) становится дистальный отдел дыхательных путей, альвеоциты 2-го типа. Так же, как и нейтрофилы полости носа, альвеоциты 2-го типа имеют высокую плотность рецепторов АПФ (ангиотензинпревращающего фермента)-2. Это критический момент заболевания. В момент контакта вирусных частиц с данными рецепторами у больного поднимается температура, а также возникает кашель — астмоподобный, сухой, непродуктивный, напоминающий тот, что развивается у 30 % пациентов, принимающих ингибиторы АПФ. При этом страдает и нереспираторная функция легких, имеющая иммунологические аспекты, а также нарушается метаболическая активность. Кроме того, повреждается альвеолокапиллярная мембрана, страдает газообмен, кислород перестает поступать в капиллярное ложе, нарушается процесс диссоциации и развивается гипоксемия. Таким образом, стадия вирусемии характеризуется сильной лихорадкой, сухим кашлем, дыхательным дискомфортом. ЛФ на этой стадии еще отсутствует, он появляется приблизительно в конце 2-й — начале 3-й недели заболевания. Стратегия лечения должна быть направлена на профилактику ЛФ.

Маркером повреждения альвеолокапиллярной мембраны является выход гиалуроновой кислоты. Феномен «матового стекла» связан с депонированием гиалуроновой кислоты. Она представляет собой гель, который не только нарушает диффузию газов, но и делает легочную ткань чужеродной, вызывая реакцию макрофагов. Метаболизм гиалуроновой кислоты изменяется на разных этапах:

- выход гиалуроновой кислоты при повреждении альвеолокапиллярной мембраны;
- феномен «матового стекла»;
- гипериммунная реакция, развитие ОРДС;
- формирование гиалиновых мембран, смерть больного.

Науке не известно ни одного заболевания, при котором за короткий промежуток времени в легком накапливалось бы такое большое количество воды, как при COVID-19. Водно-электролитный обмен резко нарушается вследствие поражения альвеоцитов 2-го типа, которые играют важную роль в синтезе сурфактанта, а также вместе с альвеоцитами 1-го типа регулируют

водные каналы легочной ткани. Вода буквально наполняет легкое — развивается некардиогенный отек.

Гиалуроновая кислота играет свою роль и в развитии коагулопатий. Микротромбы *in situ* приводят к ишемии легочной ткани. Макрофаги устремляются к ишемизированным участкам, ставшим чужеродными для организма. На месте этих участков впоследствии образуются буллы. У больных, переносящих COVID-19, развивается острая буллезная болезнь легких.

В интерстициальной ткани накапливается большое количество гиалуроновой кислоты, которая стимулирует пролиферацию фибробластов, которые, в свою очередь, трансформируются в миофибробласты. В совокупности это приводит к феномену «жженой резины», когда объем легочной ткани начинает уменьшаться.

Одна из целей предотвращения ЛФ — вмешательство в метаболизм гиалуроновой кислоты. Дисбаланс между гиалуроновой кислотой и ферментом гиалуронидазой, имеющими различные генетические контроллеры, характерен для острых состояний и повреждений. Патогенетическая терапия с применением бовгиалуронидазы азоксимера направлена на выравнивание этой диспропорции, т. к. способствует энзиматической деградации гиалуроновой кислоты. Под действием гиалуронидазы уменьшается количество гиалуроновой кислоты, что изменяет целый ряд параметров. Так, например, резко возрастает количество лимфоцитов, т. к. высокий уровень гиалуроновой кислоты имеет прямое отношение к смерти клеток. Под воздействием бовгиалуронидазы азоксимера восстанавливается нормальная структура легочной ткани, регрессируют проявления ЛФ.

Важным патогенетическим звеном у пациентов с COVID-19 является гибель эндотелиоцитов. Вирусные частицы убивают эндотелиоциты, вызывая резкие морфологические изменения, в результате которых клетка превращается в перфорированную субстанцию, не имеющую своей архитектуры. Капилляры, вены — «колени», где эндотелиоциты синтезируют фактор Виллебранда, играющий ключевую роль в предотвращении тромбообразования. Утрата эндотелиоцитами способности продуцировать фактор Виллебранда приводит к образованию микротромбов. Гиалуроновая кислота играет вторичную роль, поддерживая коагулопатию.

Выделяются следующие **потенциальные патогенетические механизмы** постковидного ЛФ:

- вирусный пневмонит (укорочение теломер);
- эндотелиит и гиперкоагуляция;
- нарушение регуляции иммунной системы;
- провоспалительные медиаторы («цитокиновый шторм»);
- нейтрофильные внеклеточные ловушки — фиброз и тромбоз;
- тромбоэмболические осложнения;
- гипероксия и гипоксия;
- ОРДС;
- баротравма, индуцированная искусственной вентилиацией легких (ИВЛ);
- генетическая предрасположенность.

С прогрессированием постковидного ЛФ связаны следующие факторы:

- пожилой возраст;
- тяжелая одышка или высокая частота дыхательных движений;
- сопутствующая артериальная гипертензия;
- госпитализация в отделение интенсивной терапии.

Об угрозе постковидного ЛФ свидетельствуют следующие лабораторные данные:

- высокий уровень С-реактивного белка (СРБ);
- лимфопения;
- повышение уровня D-димера;
- низкий уровень интерферона G и моноцитарного хемотаксического белка-3 (ММР-3);
- укорочение теломер [2].

Гиалуроновая кислота — биологический маркер острого повреждения легких и развития ОРДС, затяжного течения COVID-19, развития постковидного синдрома.

Г.Л.Игнатова, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой терапии Института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член Российского респираторного общества, главный внештатный специалист-пульмонолог Уральского федерального округа (Челябинск) поделилась полученными результатами в докладе «Вопросы реабилитации пациентов, перенесших COVID. Результаты исследования DISSOLVE».

DISSOLVE — национальное многоцентровое открытое проспективное когортное исследование эффективности и безопасности бовгиалуронидазы азоксимера в профилактике и лечении поствоспалительного ЛФ и интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) после COVID-19, осложненного легочными проявлениями. Данное исследование проводилось с июля 2020 г. по апрель 2021 г. на базе 13 клинических центров и охватило 160 взрослых пациентов.

Оценивалась эффективность назначения бовгиалуронидазы азоксимера не позднее 2 мес. после острой фазы НКВИ у пациентов с остаточными COVID-19-ассоциированными поражениями легких. У лиц, которые получали этот препарат, обладающий антифибротическим потенциалом, клинико-функциональные показатели восстанавливались достоверно раньше и быстрее по сравнению с группой контроля.

При сравнении показателей пациентов, которые получали бовгиалуронидазы азоксимер в дозировке 3 000 МЕ, и пациентов, за которыми проводилось исключительно динамическое наблюдение, были сделаны следующие выводы:

- Терапия с использованием данного препарата может помочь улучшить функцию легких. Более выраженный эффект был выявлен в подгруппе у более тяжелых пациентов. У них статистически значимо повышалась ФЖЕЛ как относительно исходного значения, так и по завершении периода наблюдения (на 180-й день).

- В группе пациентов, получающих бовгиалуронидазы азоксимер, по сравнению с контролем наблюдалось более выраженное улучшение общего физического состояния:

- снижение выраженности одышки по шкале Медицинского исследовательского совета Великобритании (*Medical Research Council* — mMRS);
- повышение толерантности к физической нагрузке по данным 6-МШТ;
- повышение уровня SpO₂ в покое.

А.Ю.Петухова, к. м. н., врач-пульмонолог, аллерголог-иммунолог, заведующая Городским амбулаторно-консультативным отделением аллергологии и иммунологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Центральная городская клиническая больница № 6 города Екатеринбурга» выступила с докладом «Реабилитация респираторной функции у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. Роль клинико-функциональной диагностики».

В настоящее время доказано, что НКВИ является мультисистемным воспалительным заболеванием. При этом основным «органом-мишенью», который поражается у большинства пациентов, является легочная ткань. Значительную роль в механизме повреждения легких играет гиалуроновая кислота. Накопление гиалуронана приводит не только к краткосрочным патоморфологическим изменениям в виде отека и воспаления интерстиция, альвеол, но также способствует формированию фиброподобных изменений в легких, сохраняющихся в долгосрочной перспективе. Формирование данных патологических изменений приводит к снижению функции легких, основным клиническим проявлением которой является одышка.

Оценка клинико-функциональных показателей является ценным инструментом для определения степени тяжести COVID-19-ассоциированного повреждения легких.

В качестве основных показателей, доступных в общеклинической практике, могут использоваться значения mMRS, 6-МШТ, SpO₂, ФЖЕЛ. Мониторинг данных параметров в постковидном периоде позволяет оценить реабилитационный потенциал пациента и эффективность проводимых реабилитационных мероприятий, а также прогноз заболевания.

При этом необходимо учитывать, что успех реабилитационных мероприятий во многом зависит от сроков их проведения. Инициация программ по восстановлению функции легких в максимально ранние сроки значительно снижает интенсивность и продолжительность клинических проявлений, в том числе одышки, способствует более динамичному восстановлению легочного интерстиция и альвеол, а также препятствует формированию фиброподобных изменений в легких. В настоящее время широко используются как нефармакологические, так и фармакологические методы респираторной реабилитации.

В докладе также были отмечены результаты исследования DISSOLVE, продемонстрировавшие преимущество раннего назначения бовгиалуронидазы азоксимера на легочную функцию.

Л.Н.Новикова, к. м. н., врач-пульмонолог, заведующая лабораторией интерстициальных заболеваний легких клиники Научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, представила сообщение на тему **«Оценка возможностей торможения фиброзирующего процесса в легких»**.

В настоящее время особое значение приобретают отдаленные последствия НКВИ и возможности их предупреждения. При COVID-19 развивается вирусное диффузное альвеолярное повреждение с микроангиопатией, при котором вследствие гиперпродукции гиалуроновой кислоты накапливается в альвеолах и интерстиции. Этот патологический процесс является ведущим в патогенезе ОРДС и дыхательной недостаточности при COVID-19. Содержимое бронхов характеризуется чрезмерной вязкостью, вызванной повышенным содержанием гиалуроновой кислоты. При НКВИ весьма разнообразны изменения, обнаруживаемые на КТ органов грудной клетки (ОГК): снижение прозрачности по типу «матового стекла» с последующим уменьшением объема поражения при благоприятном развитии событий либо их нарастание при неблагоприятном течении заболевания. Очевидно, что одним из тяжелых последствий НКВИ является ЛФ. К основным факторам риска развития ЛФ относятся: пожилой возраст, тяжелое течение COVID-19, сопутствующая патология (ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, ИЗЛ и др.), а также повреждение легких вследствие нарушения режимов высокопоточной кислородотерапии, вспомогательной и искусственной вентиляции легких. Для предотвращения ЛФ используются рациональные схемы лечения НКВИ, реабилитационные мероприятия и антифибротические лекарственные препараты. Среди последних бовгиалуронидазы азоксимер имеет особое значение в предупреждении постковидного ЛФ. Данный препарат эффективен как в профилактике, так и в лечении преимущественно ранних стадий фибротического процесса. Клинические результаты подтвердили экспериментальные исследования, позволившие выявить снижение клинических и инструментальных маркеров ЛФ. В клиническом исследовании DISSOLVE доказана эффективность препарата на основании положительной динамики клинических симптомов, результатов КТ ОГК и показателей функции внешнего дыхания, включая диффузионную способность легких (DL_{CO}). На ранних стадиях заболевания бовгиалуронидазы азоксимер имеет преимущества перед другими антифибротическими средствами, т. к. не обладает иммуносупрессивными и гепатотоксичными свойствами.

Затем с докладом **«Ведение пациента с выраженными остаточными изменениями в легких после перенесенной НКВИ (COVID-19) и дыхательной недостаточностью»** выступил **В.П.Серета**, д. м. н., доцент,

старший преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, заместитель главного врача по стационарной медицинской помощи, врач-пульмонолог клиники «Мой медицинский центр» (Санкт-Петербург). Автор представил результаты клинического наблюдения.

Многие пациенты после COVID-19 восстанавливают исходное состояние здоровья. Долгосрочные последствия возникают примерно у 10 % перенесших инфекцию пациентов.

Экспертами ERS [3] определены следующие термины, в зависимости от сроков от начала заболевания: острый COVID-19 — 4 нед. после постановки диагноза; длительный COVID-19 — период после острого COVID-19; постковидный синдром — > 12 нед. после постановки диагноза (признаки и симптомы, которые развиваются в период НКВИ или после нее, продолжаются больше 12 нед. и не объясняются альтернативными диагнозами).

У пациентов с тяжело протекающей инфекцией в определенном проценте случаев существует риск формирования необратимого ЛФ. Предикторами возникновения ЛФ и изменения DL_{CO} являются возраст пациента, тяжесть течения заболевания в течение 1-й недели и женский пол. Также выявляется ассоциация с выраженностью лабораторных показателей воспаления в острый период.

Эксперты [3] рекомендуют выполнение повторного КТ через 12 нед. после выписки при сохранении симптомов. При этом неясно, представляют ли «фиброзоподобные» признаки КТ необратимое заболевание (например, после ОРДС) или медленно рассасывающийся инфильтрат. Необходима осторожность при выявлении ЛФ, особенно при проведении контрольной КТ в ранние сроки, когда паренхиматозные изменения встречаются часто.

В рамках доклада **В.П.Серета** привел клиническое наблюдение.

Пациент 46 лет без значимой соматической патологии получал стационарное лечение в Клинической инфекционной больнице им. С.П.Боткина (Санкт-Петербург) с 28.11.20 по 11.12.20. У больного подтвержден диагноз НКВИ (COVID-19) тяжелого течения, осложненной 2-сторонней вирусной пневмонией (КТ III–IV, 70 %). Получал комплексное лечение, включая высокопоточную кислородотерапию, олокизумаб, дексаметазон суммарно 284 мг, а также антикоагулянтную и антибактериальную терапию. Лабораторные данные (лейколимфопения, СРБ, ферритин, D-димер) отражали тяжесть течения инфекции. Рекомендации при выписке включали прием метилпреднизолона в дозе 8 мг в сутки в течение 10 дней (с постепенной отменой), апискабан по 2,5 мг 2 раза в сутки, поливитамины. После выписки у пациента сохранялись стойкая инвалидизирующая одышка, возникающая при разговоре и минимальных бытовых нагрузках, тяжесть за грудиной, параметры SpO_2 —

89–92 % (воздух) с десатурацией при физических нагрузках до 86–88 % с хорошей коррекцией на O_2 3–4 л в минуту, кислородозависимость. Также пациента беспокоили выраженная общая слабость и утомляемость, потливость, «туман в голове», сердцебиение, расстройства сна. Поводом для обращения явились отсутствие существенной положительной динамики симптомов после выписки из стационара и выраженные остаточные изменения в легких при контроле КТ после выписки. При обследовании выявлено снижение DL_{CO} до 48 % при нормальных показателях спирометрии и умеренная гипоксемия артериальной крови.

Назначенная программа лечения включала в себя физическую реабилитацию, аэробные физические нагрузки с постепенным ежедневным расширением объема, антикоагулянты (апиксабан по 2,5 мг 2 раза в день), бисопролол с титрацией доз (1,25 → 2,5 → 5 мг в сутки при контроле частоты сердечных сокращений и артериального давления), коррекцию астении (L-карнитин, поливитамины), курс цетиколина. Также пациенту назначался бовгиалуронидазы азоксимер (3 000 МЕ в 2,0 мл 0,5 %-ного раствора новокаина) внутримышечно 1 раз в 5 дней курсом 15 инъекций и спиронолактон 25 мг в сутки с контролем уровня калия и креатинина.

Через 3 нед. лечения наблюдался постепенный регресс большинства симптомов: существенно уменьшилась одышка, достигнута стойкая нормализация SpO_2 (94–97 %), исчезла потребность в кислородотерапии, существенно вырос объем физической активности (одышка / утомляемость при быстрой ходьбе без десатурации). Сохранились астенизация, слабость, «остаточная утомляемость» и потливость (с постепенным уменьшением в динамике). Это позволило закрыть лист нетрудоспособности, пациент приступил к работе в январе – феврале 2021 г. удаленно, а с марта вернулся в офис.

К окончанию курса приема бовгиалуронидазы азоксимера ($\approx$ 2,5 мес. терапии) отмечался дальнейший регресс симптомов, пациент восстановился. При контроле КТ выявлены отчетливая положительная динамика, регресс ретикулярных изменений и консолидатов с сохранением минимального объема «матового стекла». Представлена динамика КТ-снимков за весь период наблюдения. При контроле DL_{CO} в этот период выявили повышение до 74 %.

Представлены данные консенсуса [4], которые свидетельствуют об отсутствии доказательной базы у классической антифибротической терапии (нинтеданиб или пирфенидон) при ЛФ, связанном с COVID-19, и отсутствии рекомендаций по их назначению.

Использование бовгиалуронидазы азоксимера на ранней стадии, с конца периода «острого COVID-19», не противоречит действующей инструкции по применению препарата и реализует окно возможностей по профилактике ЛФ, связанного с COVID-19, а также демонстрирует хорошую клиническую эффективность по более раннему восстановлению пациентов и ускорению регресса симптомов. Предложены КТ-предикторы для эффективного применения препарата, а именно:

- исходно большой объем поражения легочной ткани («матовое стекло», КТ III–IV);
- выраженность и большой объем ретикулярного паттерна и консолидации при контрольном КТ-исследовании.

Далее был заслушан доклад *Н.В. Тепловой*, д.м.н., профессора, заведующей кафедрой клинической фармакологии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва). Тема сообщения – «Постковидный синдром и фиброз легких. Возможные патогенетические корреляции и стратегии терапии. Взгляд клинического фармаколога».

Профилактика и лечение COVID-19 является важнейшим вопросом медицинской науки. Доказано, что дисрегуляция синтеза-распада межклеточного вещества – отличительное свойство некоторых заболеваний легких, в том числе COVID-19. Удаление избытка гиалуроновой кислоты может оказаться значимой терапевтической задачей при COVID-19 и некоторых других заболеваниях легких.

Традиционно в целях удаления избытка гиалуроновой кислоты использовались препараты на основе гиалуронидазы. Тем не менее они обладают целым рядом недостатков, главный из которых – низкая эффективность, обусловленная наличием в организме > 80 ингибиторов фермента. Другие недостатки препаратов на основе гиалуронидазы включают термоллабильность, необходимость ежедневного введения, аллергенность, частое развитие местных и общих побочных реакций, а также отсутствие влияния на причину – иммуновоспалительную фазу.

Бовгиалуронидазы азоксимер – это ковалентный конъюгат высокоочищенного фермента гиалуронидазы с активированным производным высокомолекулярного соединения бовгиалуронидазы азоксимер, благодаря чему препарат обладает принципиально новыми фармакологическими свойствами. Преимущества конъюгации включают в себя увеличение устойчивости фермента в 50 раз (70–75 % активности в течение 20 суток vs снижения на 70 % за 24 ч у нативного фермента), увеличение ферментативной активности в 1,5 раза, увеличение устойчивости к ингибиторам фермента, снижение аллергенности и токсичности, отсутствие повреждающего действия в отношении нормальной соединительной ткани, дополнительную фармакологическую активность (антиоксидантную, хелатирующую, противовоспалительную, иммуномодулирующую).

Применение бовгиалуронидазы азоксимера позволяет контролировать патологический процесс на всех стадиях его развития, начиная с 1-й стадии воздействия на организм повреждающего фактора, и заканчивая стадией развитого ЛФ. При этом не затрагиваются нормально протекающие репаративные процессы. Являясь препаратом системного действия, бовгиалуронидазы азоксимер воздействует как на соединительную ткань (увеличение эластичности

соединительной ткани, обратное развитие (рассасывание) склеротических и фиброзных образований), так и на сосудисто-тканевые барьеры (уменьшение отека ткани, увеличение микроциркуляции, биодоступности антибактериальных препаратов и других лекарственных средств).

Бовгиалуронидазы азоксимер не повреждает нормальную соединительную ткань, а вызывает деструкцию измененной по составу и структуре патологической соединительной ткани. У данного препарата отсутствуют антигенные свойства, а также митогенная, поликлональная активность. Он не оказывает мутагенного, эмбриотоксического, тератогенного и канцерогенного действия.

В составе комплексной терапии бовгиалуронидазы азоксимер улучшает микроциркуляцию, повышает проницаемость тканей, а также обеспечивает эффективный доступ этиотропной терапии в очаг инфекции благодаря гидролизу биопленок.

Показаниями к применению препарата в пульмонологии являются пневмосклероз, фиброзирующий альвеолит, туберкулез (кавернозно-фиброзный, инфильтративный, туберкуломы), пневмофиброз, сидероз, интерстициальная пневмония, плеврит.

В докладе также прозвучала ссылка на исследование DISSOLVE.

В завершение симпозиума состоялась сессия вопросов и ответов. Итогом стало принятие резолюции Совета Экспертов.

Резолюция Совета Экспертов

- Долгосрочные последствия возникают примерно у 10 % перенесших COVID-19.
- Экспертами ERS определены следующие термины в зависимости от сроков от начала заболевания: острый COVID-19 – 4 нед. после постановки диагноза; длительный COVID-19 – период после острого COVID-19; постковидный синдром > 12 нед. после постановки диагноза (признаки и симптомы, которые развиваются в период НКВИ или после нее, продолжаются больше 12 нед. и не объясняются альтернативными диагнозами) [3, 4].
- В настоящее время доказано, что COVID-19 является мультисистемным воспалительным заболеванием. При этом основным «органом-мишенью», который поражается у большинства пациентов, является легочная ткань.
- При НКВИ развивается вирусное диффузное альвеолярное повреждение с микроангиопатией, при котором вследствие гиперпродукции гиалуроновой кислоты происходит накопление ее в альвеолах и интерстиции.
- Этот патологический процесс является ведущим в патогенезе ОРДС и дыхательной недостаточности при COVID-19. Содержимое бронхов характеризуется чрезмерной вязкостью за счет повышенного содержания гиалуроновой кислоты. Накопление гиалуронана приводит не только к краткосрочным патоморфологическим изменениям в виде отека и воспаления интерстиция, альвеол, но также спо-

собствует формированию фиброподобных изменений в легких, сохраняющихся в долгосрочной перспективе [5].

- Формирование данных патологических изменений приводит к снижению функции легких, основным клиническим проявлением которого является одышка [6].
- Проведено национальное многоцентровое открытое проспективное когортное исследование DISSOLVE, которое включало 13 центров и было посвящено оценке эффективности и безопасности бовгиалуронидазы азоксимера в профилактике и лечении поствоспалительного пневмофиброза и интерстициальных заболеваний легких после COVID-19, осложненного легочными проявлениями (07.20–07.21). В исследовании DISSOLVE оценивалась эффективность назначения бовгиалуронидазы азоксимера не позднее 2 мес. после острой фазы НКВИ у пациентов с остаточными COVID-ассоциированными поражениями легких. Показано преимущество раннего назначения данного препарата в действии на легочную функцию.
- Пациенты, которым был назначен данный лекарственный препарат, обладающий антифибротическим потенциалом, имели достоверно более ранние и быстрые сроки восстановления клинико-функциональных показателей по сравнению с группой контроля.
- У пациентов, получающих бовгиалуронидазы азоксимер, отмечалось более выраженное снижение одышки по шкале mMRS, повышение толерантности к физической нагрузке по данным 6-МШТ и повышение уровня SpO_2 в покое, что говорит об улучшении общего физического состояния.
- Наиболее выраженный эффект бовгиалуронидазы азоксимера был выявлен у пациентов с более тяжелым поражением функции легких, когда ФЖЕЛ статистически значимо повышалась как относительно исходного значения, так и по завершении периода наблюдения (на 180-й день).
- В соответствии с резолюцией Совета Экспертов было принято решение рекомендовать назначение бовгиалуронидазы азоксимера у пациентов с остаточными COVID-ассоциированными поражениями легких.

Литература / References

1. Donnelly J.P., Wang X.Q., Iwashyna T.J. et al. Readmission and death after initial hospital discharge among patients with COVID-19 in a large multihospital system. *JAMA*. 2021; 325 (3): 304–306. DOI: 10.1001/jama.2020.21465.
2. Ambardar S.R., Hightower S.L., Huprikar N.A. et al. Post-COVID-19 pulmonary fibrosis: novel sequelae of the current pandemic. *J. Clin. Med.* 2021; 10 (11): 2452. DOI: 10.3390/jcm10112452.
3. Antoniou K.M., Vasarmidi E., Russell A.-M. et al. European Respiratory Society statement on long COVID-19 follow-up. *Eur. Respir. J.* 2022; in press. DOI: 10.1183/13993003.02174-2021.
4. Funke-Chambour M., Bridevaux P.-O., Clarenbach C.F. et al. Swiss recommendations for the follow-up and treatment of pulmonary long COVID. *Respiration*. 2021; 100 (8): 826–841. DOI: 10.1159/000517255.

5. Kaber G., Kratochvil M.J., Burgener E.B. et al. Hyaluronan is abundant in COVID-19 respiratory secretions. *medRxiv Preprint*. 2020; Sept. 11. DOI: 10.1101/2020.09.11.20191692.
6. Osmanov I.M., Spiridonova E., Bobkova P. et al. Risk factors for long COVID in previously hospitalised children using the ISARIC global follow-up protocol: a prospective cohort study. *Eur. Respir. J.* 2021;

July 1: 2101341. DOI: 10.1183/13993003.01341-2021. Epub ahead of print. PMID: 34210789.

Поступила: 15.07.22

Принята к печати: 23.09.22

Received: July 15, 2022

Accepted for publication: September 23, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Игнатова Галина Львовна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой терапии Института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист пульмонолог Уральского федерального округа; тел.: (951) 238-20-71; e-mail: iglign@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0877-6555>)

Galina L. Ignatova, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Therapy, Institute of Postgraduate Physician Training, South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chief Pulmonologist, Ural Federal District; tel.: (951) 238-20-71; e-mail: iglign@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0877-6555>)

Петухова Анна Юрьевна — к. м. н., врач-пульмонолог, врач-аллерголог-иммунолог, заведующая Городским амбулаторно-консультативным отделением аллергологии и иммунологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Центральная городская клиническая больница № 6 город Екатеринбург»; тел.: (922) 100-98-35; e-mail: allergicenter_ekb6@mail.ru

Anna Yu. Petukhova, Candidate of Medicine, pulmonologist, allergist-immunologist, Head of the Department of Allergology and Immunology, State Budgetary Health Institution of the Sverdlovsk Region "Central City Clinical Hospital No.6, Ekaterinburg"; tel.: (922) 100-98-35; e-mail: allergicenter_ekb6@mail.ru

Новикова Любовь Николаевна — к.м.н., доцент кафедры пульмонологии факультета последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (904) 647-26-49; e-mail: novikoval06@mail.ru

Lyubov N. Novikova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (904) 647-26-49; e-mail: novikoval06@mail.ru

Серёда Виталий Петрович — д. м. н., доцент, старший преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, заместитель главного врача по стационарной медицинской помощи, врач-пульмонолог Общества с ограниченной ответственностью «Мой медицинский центр»; тел.: (812) 406-88-88; e-mail: vsereada@sogaz-clinic.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7958-7451>)

Vitaly P. Sereda, Doctor of Medicine, Associate Professor, Senior Lecturer, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education "Military Medical Academy named after S.M.Kirov" of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Deputy chief physician for inpatient care, pulmonologist, Limited Liability Company "My Medical Center"; tel.: (812) 406-88-88; e-mail: vsereada@sogaz-clinic.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7958-7451>)

Теплова Наталья Вадимовна — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (916) 242-20-80; e-mail: teplova.nv@yandex.ru

Natalia V. Teplova, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (916) 242-20-80; e-mail: teplova.nv@yandex.ru

Мубаракшина Ольга Алексеевна — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (960) 116-73-55; e-mail: mubarakshina@mail.ru

Olga A. Mubarakshina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology, Voronezh State Medical University named after N.N.Burdenko, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (960) 116-73-55; e-mail: mubarakshina@mail.ru

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

All the authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.