

Эффективность и безопасность применения бовгиалуронидазы азоксимера (Лонгидаза) у пациентов с постковидным синдромом: результаты открытого проспективного контролируемого сравнительного многоцентрового клинического исследования DISSOLVE*

А.Г.Чучалин¹, П.К.Яблонский², Т.В.Рубаник³, О.А.Чернявская⁴, В.В.Наумов⁵, Л.И.Корнева⁶, Л.М.Куделя⁷, А.Ю.Петухова⁸, О.В.Масалкина⁹, Ю.В.Аргамачева¹⁰, Г.Л.Игнатова¹¹✉, А.Г.Борисов¹², Т.Р.Касьянова¹³, А.К.Сулейманова¹

- ¹ 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
- ² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 191036, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, 2–4
- ³ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городской консультативно-диагностический центр № 1»: 194354, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, 10, литер А
- ⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1
- ⁵ Государственное учреждение здравоохранения «Клиническая больница № 4»: 400065, Волгоград, ул. Ополченская, 40
- ⁶ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская поликлиника № 180 Департамента здравоохранения города Москвы»: 125222, Москва, Уваровский пер., 4
- ⁷ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»: 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130
- ⁸ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области «Центральная городская клиническая больница № 6 г. Екатеринбург»: 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 34
- ⁹ Акционерное общество «Медицинский центр «Философия красоты и здоровья»»: 614107, Россия, Пермский край, Пермь, ул. Ким, 64
- ¹⁰ Государственное автономное учреждение здравоохранения «Городская клиническая поликлиника № 8 г. Челябинск»: 454007, Челябинск, пр. Ленина, 3
- ¹¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 454092, Челябинск, Воровского, 64
- ¹² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1
- ¹³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121

Резюме

Постковидный синдром (ПКС) после перенесенного COVID-19 (*COroNaVIrus Disease 2019*) — это состояние, которое развивается у пациентов, переболевших COVID-19 и приводит к кумулятивным эффектам в виде одышки и нарушения функции легких. Примечательно, что у пациентов с воспалением дыхательных путей и COVID-19 обнаружены более высокие концентрации гиалуроновой кислоты (ГК). Поскольку бовгиалуронидаза азоксимер (Лонгидаза®) катализирует гидролиз ГК, при назначении данного препарата потенциально можно ожидать снижение концентрации ГК и улучшения функции легких у пациентов с ПКС. **Целью** исследования DISSOLVE, которое проводилось на начальной стадии пандемии, явилось изучение эффективности и безопасности применения бовгиалуронидазы азоксимера у пациентов с симптомами, связанными с ПКС. **Материалы и методы.** В открытом проспективном контролируемом сравнительном многоцентровом клиническом исследовании (NCT04645368) принимали участие взрослые пациенты ($n = 160$), у которых выявлен ПКС. Пациенты, составившие группу лечения ($n = 81$), получали бовгиалуронидазу азоксимер, лица, составившие группы контроля ($n = 79$), наблюдались динамически. В рамках исследования выполнялось физикальное обследование, проводилась оценка показателей форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), одышки по шкале модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета (*Modified Medical Research Council Dyspnea Scale — mMRC*), дистанции, пройденной при выполнении 6-минутного шагового теста, и пульсоксиметрии. Эти показатели измерялись в рамках 3 визитов: в 1-й (исходный уровень), 75-й и 180-й дни. Кроме того, регистрировалось число пациентов, у которых наблюдались нежелательные явления (НЯ) и серьезные НЯ. **Результаты.** Исходные характеристики у пациентов группы лечения и контрольной группы были сходными. В группе лечения отмечено статистически значимое снижение остаточных легочных изменений после визита 2 (75-й день) и визита 3 (180-й день); кроме того, показатели ФЖЕЛ, пульсоксиметрии и переносимости функциональных физических нагрузок статистически значимо увеличились на 75-й и 180-й дни относительно исходного уровня. Показатели одышки по шкале mMRC в груп-

* Статья впервые опубликована онлайн в журнале *Ann. Clin. Med. Case Rep.* 2022; 10 (2): 1–9.

пе лечения статистически значимо снизились в течение 75 дней. Профиль безопасности препарата отмечался как благоприятный на протяжении всего исследования. **Заключение.** При терапии бовгиалуронидазой азоксимером у пациентов с ПКС отмечено улучшение показателей ФЖЕЛ, пульсоксиметрии, переносимости функциональных физических нагрузок и оценки одышки по mMRC.

Ключевые слова: бовгиалуронидаза азоксимер (Лонгидаза), гиалуронидаза, постковидный синдром, гиалуроновая кислота, функция легких, одышка, легочная реабилитация.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

Благодарности. Статья размещена при поддержке ООО «НПО Петровакс Фарм».

© Чучалин А.Г. и соавт., 2023

Для цитирования: Чучалин А.Г., Яблонский П.К., Рубаник Т.В., Чернявская О.А., Наумов В.В., Корнева Л.И., Куделя Л.М., Петухова А.Ю., Масалкина О.В., Аргамакова Ю.В., Игнатова Г.Л., Борисов А.Г., Касьянова Т.Р., Сулейманова А.К. Эффективность и безопасность применения бовгиалуронидазы азоксимера (Лонгидаза) у пациентов с постковидным синдромом: результаты открытого проспективного контролируемого сравнительного многоцентрового клинического исследования DISSOLVE. *Пульмонология*. 2023; 33 (1): 52–63. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-1-52-63

Efficacy and safety of bovyhaluronidase azoximer (Longidase) in patients with post-COVID syndrome: results of an open, prospective, controlled, comparative, multicenter clinical trial DISSOLVE*

Alexander G. Chuchalin¹, Piotr K. Yablonskiy², Tamara V. Rubanik³, Olga A. Chernyavskaya⁴, Vladimir V. Naumov⁵, Lyudmila I. Korneva⁶, Lyubov' M. Kudelya⁷, Anna Yu. Petukhova⁸, Ol'ga V. Masalkina⁹, Yuliya V. Argamakova¹⁰, Galina L. Ignatova¹¹ ✉, Aleksandr G. Borisov¹², Tatyana R. Kasyanova¹³, Angelina K. Suleymanova¹

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

² Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: Ligovsky pr. 2/4, Saint-Petersburg, 191036, Russia

³ Saint-Petersburg City Consultative and Diagnostic Center No.1: ul. Siqueirosa 10, lit. A, Saint-Petersburg, 194354, Russia

⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Volgograd State Medical University", Healthcare Ministry of Russian Federation: pl. Pavshikh Bortsov 1, Volgograd, 400131, Russia

⁵ State Health Institution "Clinical Hospital No.4": ul. Opolchenskaya, 40, Volgograd, 400065, Russia

⁶ Moscow State Budgetary Healthcare Institution "City Polyclinic No.180, Moscow Healthcare Department": Uvarovskiy per. 4, Moscow, 125222, Russia

⁷ State budgetary healthcare institution of the Novosibirsk region "State Novosibirsk Regional Clinical Hospital": ul. Nemirovicha-Danchenko 130, Novosibirsk, 630087, Russia

⁸ State Budgetary Health Institution of the Sverdlovsk Region "Central City Clinical Hospital No.6, Ekaterinburg": ul. Serafimy Deryabinoy 34, Ekaterinburg, 620102, Russia

⁹ Joint Stock Company "Philosophy of Beauty and Health" Medical Center: ul. Kim 64, Perm', 614107, Russia

¹⁰ State Autonomous Healthcare Institution "City Clinical Polyclinic No.8 Chelyabinsk": pr. Lenina 3, Chelyabinsk, 454007, Russia

¹¹ South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Vorovskogo 64, Chelyabinsk, 454092, Russia

¹² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasenetsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia

¹³ Educational Institution of Higher Education "Astrakhan State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Bakinskaya 121, Astrakhan', 414000, Russia

Abstract

Post-COVID syndrome develops after COVID-19 (*COroNaVirus Disease* 2019) and leads to cumulative effects in the form of shortness of breath and impaired lung function. Notably, patients with airway inflammation and COVID-19 were found to have increased concentrations of hyaluronic acid (HA). Since bovyhaluronidase azoximer (Longidase[®]) catalyzes the hydrolysis of HA, this drug has the potential to reduce HA levels and improve lung function in patients with post-COVID syndrome. **The aim** of the DISSOLVE trial, which was conducted early in the pandemic, was to investigate the efficacy and safety of bovyhaluronidase azoximer in patients with symptoms associated with post-COVID syndrome. **Methods.** An open, prospective, controlled, comparative, multicenter clinical trial (NCT04645368) included adult patients ($n = 160$) who had post-COVID syndrome. Patients in the treatment group ($n = 81$) received bovyhaluronidase azoximer, and individuals in the control group ($n = 79$) were followed up without intervention. The study included physical examination, evaluation of forced vital capacity (FVC), assessment of dyspnea with the Modified Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC), 6-minute walking test, and pulse oximetry. These indicators were measured on 3 visits, at days 1 (base-

* This article was first published online in the journal *Ann. Clin. Med. Case Rep.* 2022; 10 (2): 1–9.

line), 75, and 180. In addition, the number of patients who experienced adverse events and serious adverse events were recorded. **Results.** Baseline patient characteristics in the treatment group and the control group were similar. In the treatment group, there was a statistically significant reduction in residual pulmonary abnormalities after visit 2 (day 75) and visit 3 (day 180). In addition, FVC, pulse oximetry values, and functional exercise tolerance increased statistically significantly at days 75 and 180 compared to baseline. The mMRC scores for dyspnea decreased statistically significantly in the treatment group over 75 days. The safety profile of the drug was reported to be favorable throughout the study. **Conclusion.** Treatment with bovyhialuronidase azoximer in patients with post-COVID syndrome showed improvement in FVC, pulse oximetry, functional exercise tolerance, and mMRC dyspnea.

Key words: bovyhialuronidase azoximer (Longidase), hyaluronidase, post-COVID syndrome, hyaluronic acid, lung function, shortness of breath, pulmonary rehabilitation.

Conflict of interests. No conflict of interest has been declared by the authors.

Funding. The study was not sponsored.

Acknowledgments. The article was published with the support of NPO Petrovax Pharm, LLC.

© Chuchalin A.G. et al., 2023

For citation: Chuchalin A.G., Yablonskiy P.K., Rubanik T.V., Chernyavskaya O.A., Naumov V.V., Korneva L.I., Kudelya L.M., Petukhova A.Yu., Masalkina O.V., Argamakova Yu.V., Ignatova G.L., Borisov A.G., Kasyanova T.R., Suleymanova A.K. Efficacy and safety of bovyhialuronidase azoximer (Longidase) in patients with post-COVID syndrome: results of an open, prospective, controlled, comparative, multicenter clinical trial DISSOLVE. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (1): 52–63 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-1-52-63

К февралю 2022 г. число людей, перенесших COVID-19 (*COroNaVirus Disease 2019*), составило > 420 млн человек, а умерших от COVID-19 – > 5,87 млн [1]. При инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2*), развиваются воспаление легких и прогрессирующее нарушение дыхания. Несмотря на то, что большинство пациентов полностью выздоравливают после инфекции SARS-CoV-2, у 10–20 % пациентов симптомы сохраняются. Среднесрочные и долгосрочные симптомы, т. е. симптомы, сохраняющиеся > 12 нед., известны под общим названием «состояние после COVID-19», или постковидный синдром (ПКС) [2, 3]. Распространенным симптомом ПКС является стойкая одышка [4, 5]. По результатам недавнего исследования сообщалось о возникновении тяжелой одышки у пациентов в течение 2 мес. после первичной инфекции COVID-19 [6]. ПКС может привести к значительному нарушению функции легких [7, 8].

Гиалуроновая кислота (ГК), также известная как гиалуронан, является ключевым компонентом внеклеточного матрикса легких. Продукты разложения ГК могут играть определенную роль в патогенезе дыхательной системы и обнаруживались в высоких концентрациях в секрете дыхательных путей пациентов с различными формами воспаления дыхательных путей [9–13]. Важно отметить, что была установлена связь накопления ГК в альвеолярных пространствах с гипоксемией и дыхательной недостаточностью при тяжелой форме COVID-19 [14], а также с изменениями по типу «матового стекла» по данным компьютерной томографии (КТ) из-за гигроскопических свойств ГК [15, 16]. Человеческие идентичные последовательности (*Human Identical Sequences – HIS*) SARS-CoV-2 могут повышать активность ГК, что может способствовать прогрессированию COVID-19 [17] за счет усиления «циткинового шторма». Такое явление известно как «гиалуроновый шторм» [15].

Вместе с тем роль ГК в патогенезе COVID-19 до конца не выяснена. При назначении бовгиалуронидазы азоксимера (Лонгидаза®, ООО «НПО Петровакс Фарм», Москва, Россия) – бычьей гиалуронидазы, конъюгированной с азоксимера бромидом (Полиок-

сидоний®, ООО «НПО Петровакс Фарм», Москва, Россия) повышается ферментативная резистентность в присутствии ингибиторов и при повышенной температуре тела [18]. Бовгиалуронидаза азоксимера обладает свойством регулировать концентрацию ГК и сохраняет фармакологические свойства азоксимера бромидом с хелатирующей, антиоксидантной, противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью. На рис. 1 показан предполагаемый механизм действия бовгиалуронидазы азоксимера. Предполагается, что при назначении бовгиалуронидазы азоксимера путем снижения повышенного уровня ГК облегчаются респираторные симптомы у пациентов, страдающих ПКС.

В статье представлены данные сравнительного исследования по изучению эффективности и безопасности применения бовгиалуронидазы азоксимера у пациентов с нарушениями дыхания после выздоровления от COVID-19. После лечения бовгиалуронидазой азоксимером у пациентов с ПКС через 2,5 и 6 мес. оценивались объективные показатели легочной реабилитации (например, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), пульсоксиметрия и переносимость физических нагрузок), одышка по шкале модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета (*Modified Medical Research Council Dyspnea Scale – mMRC*). С помощью компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) определено, соответствует ли выраженное улучшение функции легких выраженным изменениям в отношении остаточных легочных изменений.

Материалы и методы

Дизайн исследования

С целью оценки эффективности и безопасности применения бовгиалуронидазы азоксимера (Лонгидаза®, лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций, 3 000 МЕ) у пациентов с ПКС, осложненным респираторными проявлениями, проведено открытое проспективное контролируемое сравнительное многоцентровое клиническое исследование DISSOLVE (NCT04645368) (рис. 2).

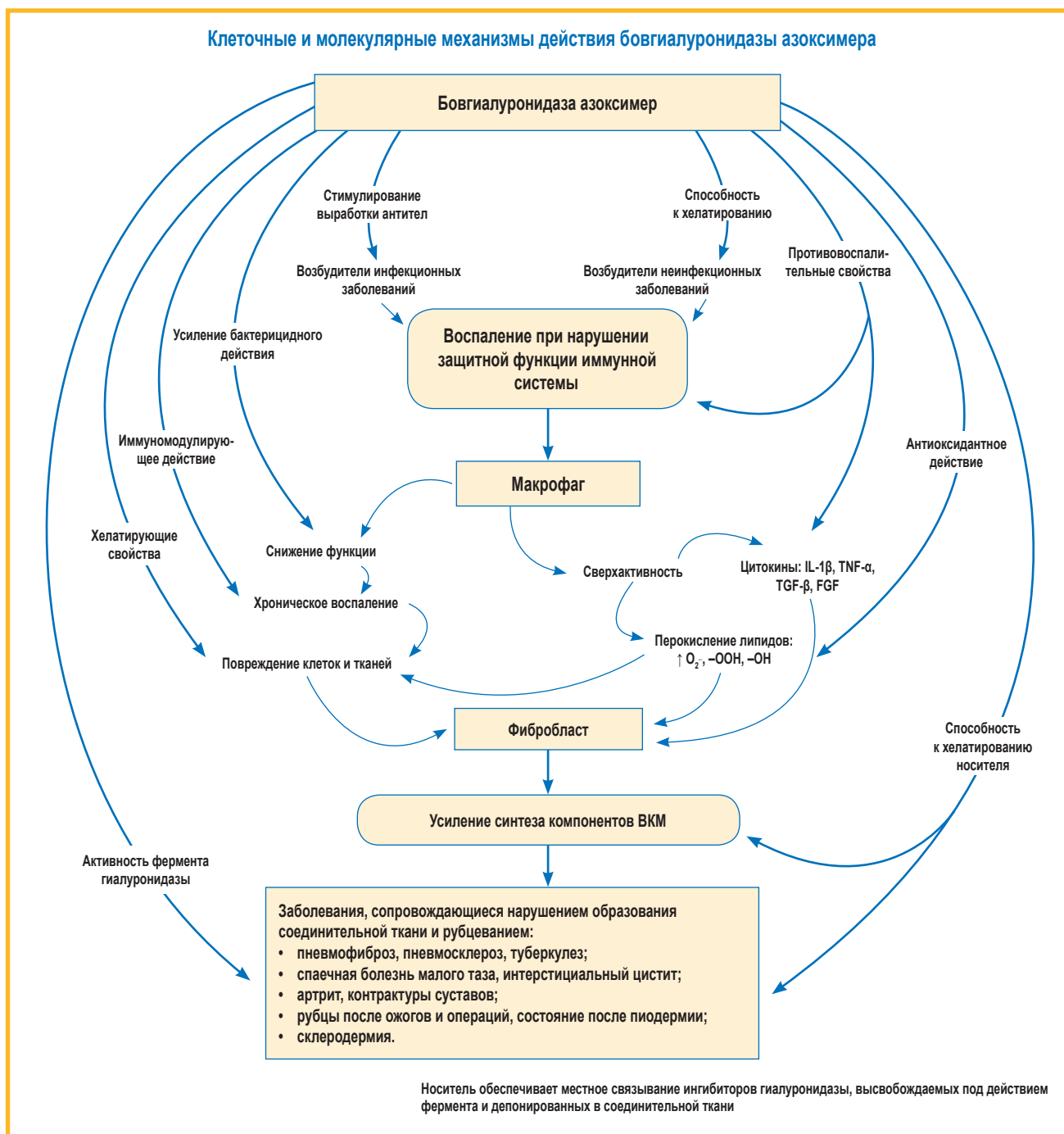


Рис. 1. Предполагаемый механизм действия бовгиалуронидазы азоксимера (источник: Некрасов А.В., Иванова А.С., Пучкова Н.Г. и др. Лонгидаза – современный подход в лечении заболеваний, сопровождающихся гиперплазией соединительной ткани. *Signature*. 2006; 1: 44–52)

Примечание: ВКМ – внеклеточный матрикс; IL-1β – интерлейкин-1β; TNF-α – фактор некроза опухоли-α; TGF-β – трансформирующий фактор роста-β; FGF – фактор роста фибробластов.

Figure 1. Proposed mechanism of action of bovine hyaluronidase azoximer (source: Nekrasov A.V., Ivanova A.S., Puchkova N.G. et al. Longidase is a modern approach to the treatment of diseases accompanied by connective tissue hyperplasia. *Signature*. 2006; 1: 44–52)

Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст старше 18 лет;
- остаточные изменения в легких, выявленные не позднее чем через 2 мес. после выписки из стационара.

Критерии исключения из исследования:

- наличие тяжелого основного заболевания, например, тяжелой сердечной недостаточности, заболевания печени и почек, тяжелой бронхиальной

астмы или тяжелого хронического обструктивного заболевания легких.

В исследовании DISSOLVE оценивались эффективность и безопасность применения бовгиалуронидазы азоксимера в контролируемых условиях и в период последующего наблюдения после лечения. Исследование проводилось на начальной стадии пандемии COVID-19, поскольку фиброз легких является состоянием, которое может наблюдаться после COVID-19.

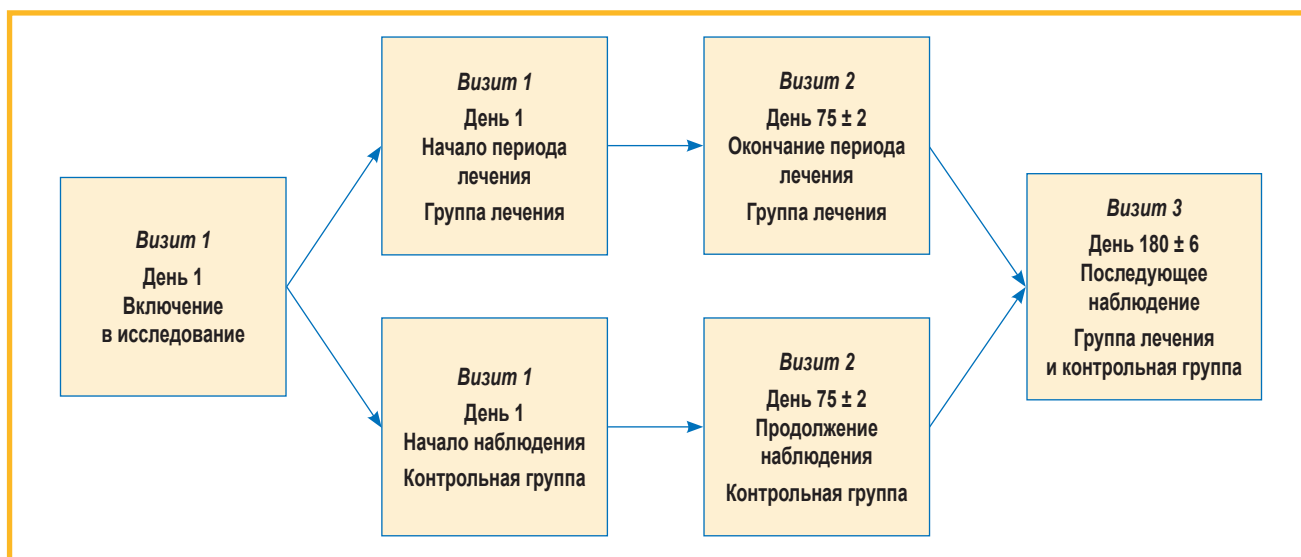


Рис. 2. Блок-схема исследования
Figure 2. Study Flowchart

Антифиброзные свойства бовгиалуронидазы азоксимера были наилучшим образом подтверждены по данным клинического исследования у пациентов с криптогенным фиброзирующим альвеолитом с сопутствующим пневмофиброзом [19].

Целью исследования явилось определение динамики купирования легочных осложнений после COVID-19 по данным КТВР у пациентов, получивших курс лечения бовгиалуронидазой азоксимером (в течение 2,5 мес.), по сравнению с таковой у пациентов контрольной группы. Дополнительной целью исследования явилась оценка других показателей эффективности и безопасности применения бовгиалуронидазы азоксимера при ПКС. Продолжительность участия в исследовании с учетом периода наблюдения составила 180 ± 6 дней.

Для исследования отобраны взрослые пациенты мужского и женского пола ($n = 160$: 103 женщины, 57 мужчин), наблюдаемые в 13 исследовательских центрах. Пациенты группы лечения ($n = 81$) получали

бовгиалуронидазу азоксимер (в дозе 3 000 МЕ внутримышечно) 1 раз в 5 дней, курс из 15 инъекций. У пациентов, составивших контрольную группу ($n = 79$), выполнялось только динамическое наблюдение. Все показатели измерялись в 1-й, 75-й и 180-й дни.

Первый визит выполнялся в 1-й день, при котором регистрировались исходные характеристики. Второй визит, который выполнялся на 75-й день (± 2 дня), соответствовал завершению курса терапии в 1-й группе. Третий визит выполнялся после периода последующего наблюдения на 180-й день (± 6 дней) (рис. 3).

Пациенты

У пациентов старше 18 лет отмечались легочные проявления, связанные с длительной инфекцией COVID-19, которые были выявлены не позднее чем через 2 мес. после выписки из стационара.

В 2 случаях пациенты должны были представить отрицательные результаты теста на наличие инфекции

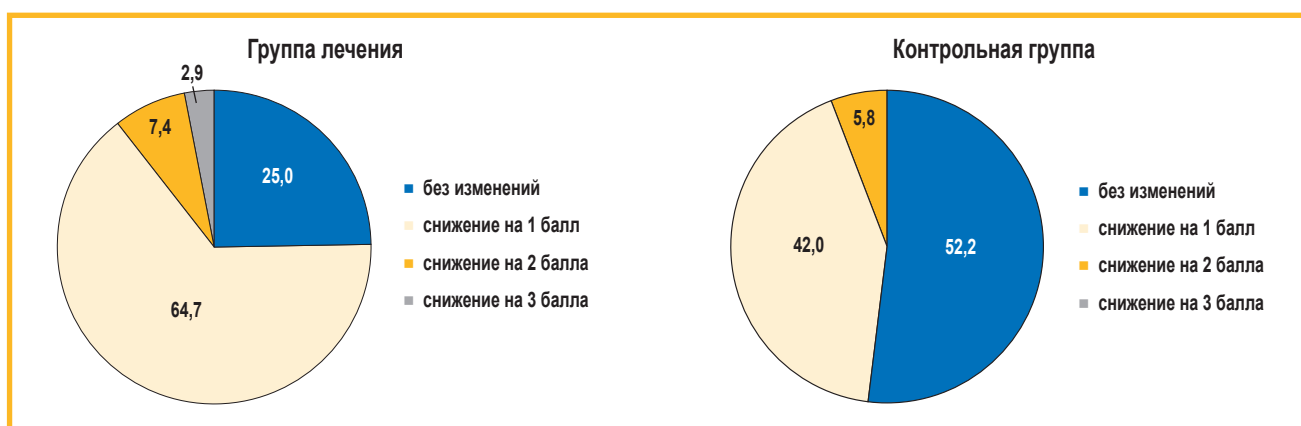


Рис. 3. Категориальный анализ изменений оценки по mMRS на 75-й день относительно исходного уровня; %
Примечание: mMRC (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale) – шкала модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета.

Figure 3. Categorical analysis of changes in the mMRC on day 75 compared to the baseline; %

SARS-CoV-2 в образцах дыхательных путей, полученные методом полимеразной цепной реакции.

Оценка основных показателей жизнедеятельности и физикальное обследование

Регистрировались основные показатели жизнедеятельности – частота сердечных сокращений, нормализованное объемное пульсовое кровенаполнение, артериальное давление, температура тела после отдыха. Проводилось также физикальное обследование, при котором оценивались слизистые оболочки и кожа, работа опорно-двигательного аппарата, выполнялись пальпация лимфатических узлов, аускультация сердца, легких и других органов.

Инструментальные методы

Выполнялись инструментальные анализы, в т. ч. КТВР легких и спирометрия. Остаточные изменения в легких регистрировались в процентах от объема легких с поражениями, обнаруженными по данным КТВР. Показатели ФЖЕЛ оценивались с помощью спирометрии, которая проводилась в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного (*European Respiratory Society – ERS*) и Американского торакального (*American thoracic Society – ATS*) обществ (2005) [20].

Оценка одышки по mMRC

Оценка одышки по mMRC [21] проводилась на 1-й, 75-й и 180-й дни и измерялась следующим образом:

- 0 баллов – одышка появляется только при интенсивной физической нагрузке;
- 1 балл – одышка появляется при быстрой ходьбе или при подъеме на небольшое возвышение;
- 2 балла – одышка заставляет пациента идти более медленно по сравнению с другими людьми того же возраста, или появляется необходимость делать остановки при ходьбе в своем темпе по ровной поверхности;
- 3 балла – одышка заставляет пациента делать остановки после ходьбы на расстояние около 100 м или через несколько минут ходьбы по ровной поверхности;
- 4 балла – одышка делает невозможным для пациента выход за пределы своего дома и появляется при одевании и раздевании [22].

6-Минутный шаговый тест

Для оценки функциональных физических возможностей измерялось расстояние, пройденное пациентом в течение 6 мин по длинному (≥ 30 м) прямому коридору в собственном темпе (6-минутный шаговый тест – 6-МШТ).

Пальцевая пульсоксиметрия

Для определения насыщения периферических капилляров кислородом (SpO_2) перед выполнением 6-МШТ

проводилась пальцевая пульсоксиметрия. Затем полученное значение регистрировалось как изменение относительно исходного уровня.

Методы статистического анализа

Демографические и другие исходные характеристики изучались при использовании дисперсионного анализа для количественных показателей и критерия χ^2 для качественных показателей. Межгрупповые сравнения всех конечных точек, которые представляли собой изменения относительно исходных значений, проводились с использованием ковариационного анализа (ANCOVA), включавшего группу лечения в качестве фактора, а исходное значение показателя – в качестве непрерывной ковариаты. Все статистические критерии были двусторонними, уровень значимости – 5 %.

Безопасность

Нежелательные явления (НЯ) были закодированы с помощью Медицинского словаря для регуляторной деятельности (MedDRA). Количество (доля) пациентов с НЯ / серьезными НЯ (СНЯ) и количество НЯ / СНЯ регистрировались по системно-органному классам и предпочтительным терминам, а также в зависимости от исследуемой терапии и степени тяжести, по группам лечения. В данном случае каждый пациент учитывался 1 раз с целью изучения терапии и максимальной степени тяжести.

Результаты

Демографические данные и исходные характеристики

Соотношение женщин и мужчин составляло приблизительно 2 : 1. Группу лечения составил 81 пациент (средний возраст – $54,60 \pm 10,02$ года); контрольную – 79 пациентов (средний возраст – $54,70 \pm 12,58$ года) (табл. 1). Индекс массы тела (ИМТ) пациентов группы лечения составлял $28,70 \pm 5,33$ кг / м², контрольной – $28,90 \pm 5,08$ кг / м²). Показатели ИМТ были сходными у пациентов обеих групп.

Исходные характеристики пациентов в обеих группах также были сходными (см. табл. 1). Показатели ФЖЕЛ у пациентов группы лечения составили $88,8 \pm 20,50$ % от прогнозируемых значений, контрольной группы – $92,1 \pm 17,55$ % (табл. 2). Исходная оценка одышки по mMRC составляла $1,30 \pm 0,97$ балла у пациентов группы лечения и $1,10 \pm 0,78$ балла – контрольной. Исходный результат 6-МШТ составлял $388,90 \pm 117,53$ м у пациентов группы лечения и $430,16 \pm 99,42$ м – контрольной. Результат пульсоксиметрии (SpO_2) составлял $96,7 \pm 1,45$ % у пациентов группы лечения и $97,0 \pm 1,10$ % – контрольной.

Функция легких

Определены изменения ФЖЕЛ относительно исходного уровня у пациентов каждой группы. У 58,4 % пациентов группы лечения наблюдалось улучшение

Таблица 1
Демографические данные и исходная характеристика пациентов; среднее ± SE; 95%-ный доверительный интервал

Table 1
Demographics and baseline characteristics of patients; mean ± SE; 95% confidence interval

Характеристики	Группа лечения	Контрольная группа
Возраст, годы	54,60 ± 10,02	54,70 ± 12,58
Пол, %:		
• женский	66,7	62,0
• мужской	33,3	38,0
Индекс массы тела, кг / м ²	28,70 ± 5,33	28,9 ± 5,08
ФЖЕЛ, % от прогнозируемой	87,90 ± 21,03	92,10 ± 17,55
Одышка по mMRC, баллы	1,30 ± 0,97	1,10 ± 0,78
Дистанция при выполнении 6-МШТ, м	388,90 ± 117,53	430,16 ± 99,42
SpO ₂ по данным пульсоксиметрии, %	96,70 ± 1,45	97,00 ± 1,10
Время от начала COVID-19 до визита 1, мес.	1,50 ± 0,77	1,50 ± 0,89

Примечание: SE – стандартная ошибка; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; mMRC (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale) – шкала модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; SpO₂ – сатурация кислородом артериальной крови.

Таблица 2
Относительные изменения форсированной жизненной емкости легких; % (среднее ± SE)

Table 2
Relative changes in the forced lung capacity; % (average ± SE)

День наблюдения	Группа лечения	Группа контроля	p
75-й:			
• среднее ± SE	9,024 ± 1,404	5,046 ± 1,383	
• 95%-ный ДИ	6,248; 11,800	2,310; 7,781	0,046
180-й:			
• среднее ± SE	9,970 ± 1,443	4,477 ± 1,422	0,008
• 95%-ный ДИ	7,124; 12,833	1,664; 7,290	

Примечание: ДИ – доверительный интервал; SE – стандартная ошибка.

ФЖЕЛ более чем на 5 % на 75-й день относительно исходного уровня – больше, чем у лиц контрольной группы (39,1 %).

Доля пациентов, у которых наблюдалось улучшение ФЖЕЛ на 5–10 %, составила 13,8 % в группе лечения vs 20,3 % – в контрольной группе, однако доля пациентов, у которых наблюдалось улучшение ФЖЕЛ на ≥ 10 %, была выше в группе лечения по сравнению с таковой в контрольной группе (44,6 % vs 18,8 % соответственно). Отсутствие улучшения отмечено у 46,4 % пациентов контрольной группы и 29,2 % пациентов группы лечения. Число пациентов, у которых наблюдалось ухудшение ФЖЕЛ более чем на 5 %, было сходным с таковым в группе лечения (12,3 %) и контрольной группе (14,4 %) (табл. 3).

Изучены относительные изменения функции легких между группами (см. табл. 2). На 75-й день выраженность изменений ФЖЕЛ была статистически значимо выше в группе лечения (9,020 ± 1,404 %) по сравнению с таковой в контрольной группе (5,050 ± 1,383 %; p = 0,046).

Таблица 3
Результаты категориального анализа изменений форсированной жизненной емкости легких на 75-й день относительно исходного уровня; %

Table 3
Categorical analysis of changes in forced vital capacity of the lungs on day 75 compared to the baseline; %

Изменение ФЖЕЛ	Лечение	Контроль
Ухудшение, %:		
• ≥ 10	7,70	7,20
• ≥ 5–10	4,60	7,20
Без улучшения (ухудшение на ≤ 5%, улучшение на ≤ 5 %)	29,20	46,40
Улучшение, %:		
• ≥ 5–10	13,80	20,30
• ≥ 10	44,60	18,80
Всего	100	100

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

На 180-й день ФЖЕЛ по-прежнему была статистически значимо выше в группе лечения (9,970 ± 1,443 %) по сравнению с таковой в контрольной группе (4,480 ± 1,422 %; p = 0,008).

Пульсоксиметрия

Среднее увеличение SpO₂ по данным пульсоксиметрии относительно исходного уровня было более выраженным у пациентов, получавших бовгиалуронидазу азоксимер, по сравнению с таковым показателем у пациентов, не получавших лечения (75-й день – 1,067 ± 0,092 % vs 0,573 ± 0,092 % соответственно; p < 0,001; 180-й день – 0,938 ± 0,170 % vs 0,500 ± 0,170 % соответственно; p = 0,081) (табл. 4). Различие по сравнению с лицами контрольной группы, отмеченное на 75-й день, было статистически значимым.

Таблица 4
 Результаты оценки показателей исследования; среднее \pm SE; 95%-ный доверительный интервал
 Table 4
 Results of the study assessments; Mean \pm SE; 95% confidence interval

Показатель	Лечение	Контроль	p
Относительные изменения результатов пульсоксиметрии, %			
75-й день:			
• среднее \pm SE	1,067 \pm 0,092	0,573 \pm 0,092	< 0,001
• 95%-ный ДИ	0,884; 1,249	0,392; 0,754	
180-й день:			
• среднее \pm SE	0,938 \pm 0,170	0,505 \pm 0,170	0,081
• 95%-ный ДИ	0,594; 1,282	0,161; 0,849	
Относительные изменения переносимости функциональных физических нагрузок, %			
75-й день:			
• среднее \pm SE	27,757 \pm 3,753	17,143 \pm 3,723	0,049
• 95%-ный ДИ	20,325; 35,188	9,773; 24,514	
180-й день:			
• среднее \pm SE	30,576 \pm 4,104	17,928 \pm 4,070	0,032
• 95%-ный ДИ	22,450; 38,702	9,869; 25,987	
Изменения оценки одышки по mMRC			
75-й день:			
• среднее \pm SE	-0,836 \pm 0,058	-0,582 \pm 0,058	0,002
• 95%-ный ДИ	-0,951; -0,722	-0,695; -0,468	
180-й день:			
• среднее \pm SE	-1,131 \pm 0,123	-0,869 \pm 0,123	0,142
• 95%-ный ДИ	-1,379; -0,883	-1,117; -0,621	
Относительные изменения общего объема легких с поражениями по данным КТВР, %			
75-й день:			
• среднее \pm SE	-8,389 \pm 1,024	-11,912 \pm 1,086	0,021
• 95%-ный ДИ	-10,427; -6,352	-14,073; -9,751	
180-й день:			
• среднее \pm SE	-13,466 \pm 0,186	-13,754 \pm 0,221	0,327
• 95%-ный ДИ	-13,843; -13,089	-14,202; -13,305	

Примечание: ДИ – доверительный интервал; SE – стандартная ошибка; mMRC (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale) – шкала модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения.

Переносимость функциональных физических нагрузок

На 75-й день процентные относительные изменения переносимости функциональных физических нагрузок, измеренной с помощью 6-МШТ, были статистически значимо выше в группе лечения (27,76 \pm 3,753 %) по сравнению с контрольной группой (17,14 \pm 3,723 %; $p = 0,049$) (см. табл. 4).

На 180-й день данный показатель также был статистически значимо выше в группе лечения (30,58 \pm 4,104 %) по сравнению с контрольной группой (17,93 \pm 4,070 %; $p = 0,032$).

Оценка одышки по mMRC

На 75-й день у пациентов группы лечения и лиц контрольной группы наблюдалось статистически значимое различие при оценке одышки по шкале mMRC

(-0,84 \pm 0,058 балла vs -0,58 \pm 0,058 балла соответственно; $p = 0,002$).

На 180-й день улучшение по шкале mMRC было сходным в обеих группах (-1,130 \pm 0,123 балла vs -0,870 \pm 0,123 балла; $p = 0,142$).

Различия между группами достигли статистической значимости на 75-й день. Снижение одышки по шкале mMRC наблюдалось у большего числа пациентов, получавших бовгиалуронидазу азоксимер (см. рис. 3). В частности, доля пациентов, у которых отсутствовали изменения, в контрольной группе была примерно в 2 раза выше, чем в группе лечения (52,2 % vs 25,0%).

Остаточные изменения в легких

По результатам КТВР у пациентов обеих групп обнаружены типичные затемнения по типу «матового стекла», а также уплотнения.

На 180-й день в обеих группах наблюдалось аналогичное среднее снижение общего объема остаточных изменений в легких вплоть до почти полного разрешения ($-13,47 \pm 0,186\%$ vs $-13,75 \pm 0,221\%$; $p = 0,327$) у пациентов групп лечения и контрольной соответственно), хотя на 75-й день снижение было статистически значимо более выраженным в контрольной группе ($-11,91 \pm 1,086\%$) по сравнению с таковым у пациентов группы лечения ($-8,39 \pm 1,024\%$; $p = 0,021$).

Безопасность и переносимость

Ни одного случая досрочного прекращения лечения и СНЯ не отмечено. Наиболее распространенными НЯ у пациентов, принимавших участие в данном исследовании, были местные реакции в области инъекции с ранним началом.

В группе лечения наблюдался зуд с местной реакцией в области инъекции ($n = 1$) и местная реакция ($n = 1$). В 1 случае развился зуд после 1-й инъекции (пациент получал лечение антигистаминными препаратами, НЯ полностью разрешилось) приостановления терапии не потребовалось. У пациентов группы лечения ($n = 1$) и контрольной группы ($n = 1$) развился бронхит. Кроме того, в группе лечения зарегистрирован случай ринита ($n = 1$), в контрольной группе — случаи брюшного тифа ($n = 1$) и травмы грудной клетки ($n = 1$).

Обсуждение

Осложнениями ПКС являются одышка и нарушение функции легких, оба этих симптома могут оказывать существенное влияние на качество жизни больных [23]. По результатам данного исследования изучено влияние лечения бовгиалуронидазой азоксимером, вызывающим разрушение ГК, на функцию легких у пациентов с ПКС. Обнаружено, что после лечения функция легких у этих пациентов с течением времени значительно улучшилась.

ГК — это гликозаминогликан, который является ключевым компонентом внеклеточного матрикса легких и способствует повышению вязкоупругости тканей [24–28]. У пациентов с различными формами воспаления дыхательных путей выявляется больше продуктов разложения ГК в секрете дыхательных путей [9–13]. По данным ряда исследований дыхательной системы установлена связь между накоплением ГК в альвеолярных пространствах с гипоксемией и дыхательной недостаточностью при тяжелой форме COVID-19 [14]. У умерших после COVID-19 пациентов обнаружены также более высокое содержание ГК в альвеолярных пространствах и утолщение периальвеолярного интерстиция в легких по сравнению с легкими у здоровых лиц [29].

Аномальный метаболизм ГК наряду с другими воспалительными факторами у пациентов с COVID-19 может приводить к таким осложнениям, как острый респираторный дистресс-синдром и отек легких [30]. Кроме того, избыточные отложения ГК стимулируют

пролиферацию фибробластов, что способствует синтезу новых мукополисахаридов и превращению фибробластов в миофибробласты, которые являются индикаторами реактивной провоспалительной стромы [31].

При ПКС могут наблюдаться снижение эффективности газообмена и значений ФЖЕЛ [32, 33]. По данным исследования обнаружено, что при направленном действии гиалуронидазы, конъюгированной с азоксимера бромидом, на ГК улучшалась функция легких у пациентов с ПКС, о чем свидетельствовало выраженное улучшение показателей ФЖЕЛ, пульсоксиметрии и оценки по mMRC. По результатам КТВР наблюдалось улучшение функции легких, статистически значимых различий в улучшении остаточных изменений в легких между пациентами групп лечения и контрольной не обнаружено. Несмотря на то, что при применении бовгиалуронидазы азоксимера одышка у пациентов с ПКС уменьшилась, выраженных изменений по данным КТВР в образцах, собранных в рамках исследования DISSOLVE, не наблюдалось. Несмотря на то, что при активности гиалуронидазы уровень ГК может снижаться, представляется возможным, что азоксимера бромид, с которым конъюгирована гиалуронидаза, может играть определенную роль в модуляции иммунной системы и дальнейшем облегчении респираторных симптомов. В целом полученные данные указывают на то, что бовгиалуронидаза азоксимер оказывает противовоспалительное действие.

По данным исследования показано, что пациенты с ПКС получили пользу от лечения бовгиалуронидазой азоксимером. Однако следует отметить, что в данном исследовании не определялся уровень ГК в образцах, полученных из дыхательных путей пациентов, что является его ограничением. Следовательно, молекулярный механизм, с помощью которого бовгиалуронидаза азоксимер облегчает респираторные симптомы при ПКС, еще до конца не выяснен. Для определения влияния бовгиалуронидазы азоксимера на уровень ГК и других молекулярных маркеров необходимы дальнейшие исследования.

Таким образом, показано, что бовгиалуронидаза азоксимер обеспечивает определенное улучшение функции легких у пациентов с ПКС. Эти данные свидетельствуют о том, что бовгиалуронидаза азоксимер является эффективным вариантом лечения ПКС.

Заключение

По результатам исследования DISSOLVE оценивались эффективность и безопасность применения бовгиалуронидазы азоксимера при ПКС. На 75-й день и в течение всего периода исследования (180 дней) при назначении бовгиалуронидазы азоксимера у пациентов продемонстрировано статистически значимое улучшение не только функции легких, в частности ФЖЕЛ, но и одышки при оценке по шкале mMRC, результатов пульсоксиметрии и переносимости функциональных физических нагрузок. Легкой или средней степени тяжести НЯ наблюдались

лишь в минимальном числе случаев, что указывает на благоприятный профиль безопасности бовгиалу- ронидазы азоксимера.

Литература

- Guidotti E. A worldwide epidemiological database for COVID-19 at fine-grained spatial resolution. *Sci. Data.* 2022; 9 (1): 1–7. DOI: 10.1038/s41597-022-01245-1.
- World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus reference number, October 6, 2021. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1
- NIPH. Flatby A.F., Himmels J.P.W., Brurberg K.G., Gravnin-gen K.M. COVID-19: Post COVID-19 condition—a rapid review (New edition). Oslo: Norwegian Institute of Public Health; 2022. Available at: <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2022/covid-19-post-covid-19-condition-new-edition.pdf>
- Munblit D., Bobkova P., Spiridonova E. et al. Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for COVID-19. *Clin. Exp. Allergy.* 2021; 51 (9): 1107–1120. DOI: 10.1111/cea.13997.
- Korell F., Giannitsis E., Merle U., Kihm LP. Analysis of symptoms of COVID-19 positive patients and potential effects on initial assessment. *Open Access Emerg. Med.* 2020; 12: 451–457. DOI: 10.2147/oaem.s275983.
- Islam N., Jdanov D.A., Shkolnikov V.M. et al. Effects of COVID-19 pandemic on life expectancy and premature mortality in 2020: time series analysis in 37 countries. *BMJ.* 2021; 375: e066768. DOI: 10.1136/bmj-2021-066768.
- Torres-Castro R., Vasconcello-Castillo L., Alsina-Restoy X. et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology.* 2021; 27 (4): 328–337. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.10.013.
- Salem A.M., Al Khathlan N., Alharbi A.F. et al. The long-term impact of COVID-19 pneumonia on the pulmonary function of survivors. *Int. J. Gen. Med.* 2021; 14: 3271–3280. DOI: 10.2147/ijgm.s319436.
- Lauer M.E., Dweik R.A., Garantziotis S., Aronica M.A. The rise and fall of hyaluronan in respiratory diseases. *Int. J. Cell Biol.* 2015; 2015: 712507. DOI: 10.1155/2015/712507.
- Bai K.J., Spicer A.P., Mascarenhas M.M. The role of hyaluronan synthase 3 in ventilator-induced lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (1): 92–98. DOI: 10.1164/rccm.200405-652oc.
- Lazrak A., Lazrak A., Creighton J. et al. Hyaluronan mediates airway hyperresponsiveness in oxidative lung injury. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2015; 308 (9): L891–903. DOI: 10.1152/ajplung.00377.2014.
- Collum S.D., Molina J.G., Hanmandlu A. et al. Adenosine and hyaluronan promote lung fibrosis and pulmonary hypertension in combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Dis. Model. Mech.* 2019; 12 (5): dmm038711. DOI: 10.1242/dmm.038711.
- Tesar B.M., Jiang D., Liang J. et al. The role of hyaluronan degradation products as innate alloimmune agonists. *Am. J. Transplant.* 2006; 6 (11): 2622–2635. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2006.01537.x.
- Yuan S., Hollinger M., Lachowicz-Scroggins M.E. et al. Oxidation increases mucin polymer cross-links to stiffen airway mucus gels. *Sci. Transl. Med.* 2015; 7 (276): 276ra27. DOI: 10.1126/scitranslmed.3010525.
- Ontong P., Prachayasittikul V. Unraveled roles of hyaluronan in severe COVID-19. *EXCLI J.* 2021; 20: 117–125. DOI: 10.17179/excli2020-3215.
- Yang S., Ling Y., Zhao F. et al. Hymecromone: a clinical prescription hyaluronan inhibitor for efficiently blocking COVID-19 progression. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2022; 7 (1): 91. DOI: 10.1038/s41392-022-00952-w.
- Li W., Yang S., Xu P. et al. SARS-COV-2 RNA elements share human sequence identity and upregulate hyaluronan via namirna-enhancer network. *eBioMedicine.* 2022; 76: 103861. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.103861.
- Некрасов А.В., Иванова А.С., Пучкова Н.Г. и др. Препарат для лечения патологических состояний соединительной ткани. Патент РФ № 97103034/14А от 06.10.1998. *Бюллетень.* 1998 (24). Доступно на: https://yandex.ru/patents/doc/RU2112542C1_19980610
- Новикова Л. Н., Захарова А. С., Дзадзуа Д. В. и др. Результаты применения Лонгидазы. у больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом. *Доктор.РУ.* 2011; (6): 50–54. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-primeneniya-longidazy-u-bolnyh-idiopaticheskim-fibroziruyuschim-alveolitom/viewer>
- Laszlo G. Standardisation of lung function testing: Helpful guidance from the ATS/ERS task force. *Thorax.* 2006; 61 (9): 744–746. DOI: 10.1136/thx.2006.061648.
- Hsu K.Y., Lin J.R., Lin M.S. et al. The modified Medical Research Council dyspnoea scale is a good indicator of health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Singapore Med. J.* 2013; 54 (6): 321–327. DOI: 10.11622/smedj.2013125.
- Rajala K., Lehto J.T., Sutinen E. et al. mMRC dyspnoea scale indicates impaired quality of life and increased pain in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res.* 2017; 3 (4): 00084–2017. DOI: 10.1183/23120541.00084-2017.
- Siddiq M.A., Rathore F.A., Clegg D., Rasker J.J. Pulmonary rehabilitation in COVID-19 patients: a scoping review of current practice and its application during the pandemic. *Turk. J. Phys. Med. Rehabil.* 2020; 66 (4): 480–494. DOI: 10.5606/tftrd.2020.6889.
- Jiang D., Liang J., Noble P.W. Hyaluronan as an immune regulator in human diseases. *Physiol. Rev.* 2011; 91 (1): 221–264. DOI: 10.1152/physrev.00052.2009.
- Evanko S.P., Potter-Perigo S., Bollyky P.L. et al. Hyaluronan and versican in the control of human T-lymphocyte adhesion and migration. *Matrix Biol.* 2012; 31 (2): 90–100. DOI: 10.1016/j.matbio.2011.10.004.
- Dicker K.T., Gurski L.A., Pradhan-Bhatt S. et al. Hyaluronan: a simple polysaccharide with diverse biological functions. *Acta Biomater.* 2014; 10 (4): 1558–1570. DOI: 10.1016/j.actbio.2013.12.019.
- Cowman M.K., Schmidt T.A., Raghavan P., Stecco A. Viscoelastic properties of hyaluronan in physiological conditions. *F1000Res.* 2015; 4: 622. DOI: 10.12688/f1000research.6885.1.
- Nettelblad O., Tengblad A., Hällgren R. Lung accumulation of hyaluronan parallels pulmonary edema in experimental alveolitis. *Am. J. Physiol.* 1989; 257 (6, Pt 1): L379–384. DOI: 10.1152/ajplung.1989.257.6.L379.
- Hellman U., Karlsson M.G., Engstrom-Laurent A. et al. Presence of hyaluronan in lung alveoli in severe COVID-19: an opening for new treatment options? *J. Biol. Chem.* 2020; 295 (45): 15418–15422. DOI: 10.1074/jbc.ac120.015967.
- Cui X., Chen W., Zhou H. et al. Pulmonary edema in COVID-19 patients: mechanisms and treatment potential. *Front. Pharmacology.* 2021; 12: 664349. DOI: 10.3389/fphar.2021.664349.
- Vaz de Paula C.B., Nagashima S., Liberalesso V. et al. COVID-19: Immunohistochemical analysis of TGF- β signaling pathways in pulmonary fibrosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 23 (1): 168. DOI: 10.3390/ijms23010168.
- Solomon J.J., Heyman B., Ko J.P. CT of post-acute lung complications of COVID-19. *Radiology.* 2021; 301 (2): E383–395. DOI: 10.1148/radiol.2021211396.
- Fumagalli A., Misuraca C., Bianchi A. et al. Pulmonary function in patients surviving to COVID-19 pneumonia. *Infection.* 2020; 49 (1): 153–157. DOI: 10.1007/s15010-020-01474-9.

References

- Guidotti E. A worldwide epidemiological database for COVID-19 at fine-grained spatial resolution. *Sci. Data.* 2022; 9 (1): 1–7. DOI: 10.1038/s41597-022-01245-1.
- World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus reference number, October 6, 2021. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1
- NIPH. Flatby A.F., Himmels J.P.W., Brurberg K.G., Gravnin-gen K.M. COVID-19: Post COVID-19 condition—a rapid review (New edition). Oslo: Norwegian Institute of Public Health; 2022. Available at: <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2022/covid-19-post-covid-19-condition-new-edition.pdf>
- Munblit D., Bobkova P., Spiridonova E. et al. Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for

- COVID-19. *Clin. Exp. Allergy*. 2021; 51 (9): 1107–1120. DOI: 10.1111/cea.13997.
5. Korell F., Giannitsis E., Merle U., Kihm LP. Analysis of symptoms of COVID-19 positive patients and potential effects on initial assessment. *Open Access Emerg. Med.* 2020; 12: 451–457. DOI: 10.2147/oaem.s275983.
 6. Islam N., Jdanov D.A., Shkolnikov V.M. et al. Effects of COVID-19 pandemic on life expectancy and premature mortality in 2020: time series analysis in 37 countries. *BMJ*. 2021; 375: e066768. DOI: 10.1136/bmj-2021-066768.
 7. Torres-Castro R., Vasconcello-Castillo L., Alsina-Restoy X. et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology*. 2021; 27 (4): 328–337. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.10.013.
 8. Salem A.M., Al Khathlan N., Alharbi A.F. et al. The long-term impact of COVID-19 pneumonia on the pulmonary function of survivors. *Int. J. Gen. Med.* 2021; 14: 3271–3280. DOI: 10.2147/ijgm.s319436.
 9. Lauer M.E., Dweik R.A., Garantziotis S., Aronica M.A. The rise and fall of hyaluronan in respiratory diseases. *Int. J. Cell Biol.* 2015; 2015: 712507. DOI: 10.1155/2015/712507.
 10. Bai K.J., Spicer A.P., Mascarenhas M.M. The role of hyaluronan synthase 3 in ventilator-induced lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (1): 92–98. DOI: 10.1164/rccm.200405-652oc.
 11. Lazrak A., Lazrak A., Creighton J. et al. Hyaluronan mediates airway hyperresponsiveness in oxidative lung injury. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2015; 308 (9): L891–903. DOI: 10.1152/ajplung.00377.2014.
 12. Collum S.D., Molina J.G., Hanmandlu A. et al. Adenosine and hyaluronan promote lung fibrosis and pulmonary hypertension in combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Dis. Model. Mech.* 2019; 12 (5): dmm038711. DOI: 10.1242/dmm.038711.
 13. Tesar B.M., Jiang D., Liang J. et al. The role of hyaluronan degradation products as innate alloimmune agonists. *Am. J. Transplant.* 2006; 6 (11): 2622–2635. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2006.01537.x.
 14. Yuan S., Hollinger M., Lachowicz-Scroggins M.E. et al. Oxidation increases mucin polymer cross-links to stiffen airway mucus gels. *Sci. Transl. Med.* 2015; 7 (276): 276ra27. DOI: 10.1126/scitranslmed.3010525.
 15. Ontong P., Prachayasittikul V. Unraveled roles of hyaluronan in severe COVID-19. *EXCLI J.* 2021; 20: 117–125. DOI: 10.17179/excli2020-3215.
 16. Yang S., Ling Y., Zhao F. et al. Hymecromone: a clinical prescription hyaluronan inhibitor for efficiently blocking COVID-19 progression. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2022; 7 (1): 91. DOI: 10.1038/s41392-022-00952-w.
 17. Li W., Yang S., Xu P. et al. SARS-COV-2 RNA elements share human sequence identity and upregulate hyaluronan via namirna-enhancer network. *eBioMedicine*. 2022; 76: 103861. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.103861.
 18. Nekrasov A.V., Ivanova A.S., Puchkova N.G. et al. Preparation for treatment of connective tissue pathological state. Patent RU № 971103034/14A. October 06, 1998. *Bulletin*. 1998 (24). Available at: https://yandex.ru/patents/doc/RU2112542C1_19980610 (in Russian).
 19. Novikova L.N., Zakharova A.S., Dzadzua D.V. et al. Effects of longidaza in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Doktor.RU*. 2011; (6): 50–54. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-primeneniya-longidazy-u-bolnyh-idiopatcheskim-fibroziyru-uschim-alveolitom/viewer> (in Russian).
 20. Laszlo G. Standardisation of lung function testing: Helpful guidance from the ATS/ERS task force. *Thorax*. 2006; 61 (9): 744–746. DOI: 10.1136/thx.2006.061648.
 21. Hsu K.Y., Lin J.R., Lin M.S. et al. The modified Medical Research Council dyspnoea scale is a good indicator of health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Singapore Med. J.* 2013; 54 (6): 321–327. DOI: 10.11622/smedj.2013125.
 22. Rajala K., Lehto J.T., Sutinen E. et al. mMRC dyspnoea scale indicates impaired quality of life and increased pain in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res.* 2017; 3 (4): 00084–2017. DOI: 10.1183/23120541.00084-2017.
 23. Siddiq M.A., Rathore F.A., Clegg D., Rasker J.J. Pulmonary rehabilitation in COVID-19 patients: a scoping review of current practice and its application during the pandemic. *Turk. J. Phys. Med. Rehabil.* 2020; 66 (4): 480–494. DOI: 10.5606/tftrd.2020.6889.
 24. Jiang D., Liang J., Noble P.W. Hyaluronan as an immune regulator in human diseases. *Physiol. Rev.* 2011; 91 (1): 221–264. DOI: 10.1152/physrev.00052.2009.
 25. Evanko S.P., Potter-Perigo S., Bollyky P.L. et al. Hyaluronan and versican in the control of human T-lymphocyte adhesion and migration. *Matrix Biol.* 2012; 31 (2): 90–100. DOI: 10.1016/j.matbio.2011.10.004.
 26. Dicker K.T., Gurski L.A., Pradhan-Bhatt S. et al. Hyaluronan: a simple polysaccharide with diverse biological functions. *Acta Biomater.* 2014; 10 (4): 1558–1570. DOI: 10.1016/j.actbio.2013.12.019.
 27. Cowman M.K., Schmidt T.A., Raghavan P., Stecco A. Viscoelastic properties of hyaluronan in physiological conditions. *F1000Res.* 2015; 4: 622. DOI: 10.12688/f1000research.6885.1.
 28. Nettelbladt O., Tengblad A., Hällgren R. Lung accumulation of hyaluronan parallels pulmonary edema in experimental alveolitis. *Am. J. Physiol.* 1989; 257 (6, Pt 1): L379–384. DOI: 10.1152/ajplung.1989.257.6.1379.
 29. Hellman U., Karlsson M.G., Engstrom-Laurent A. et al. Presence of hyaluronan in lung alveoli in severe COVID-19: an opening for new treatment options? *J. Biol. Chem.* 2020; 295 (45): 15418–15422. DOI: 10.1074/jbc.ac120.015967.
 30. Cui X., Chen W., Zhou H. et al. Pulmonary edema in COVID-19 patients: mechanisms and treatment potential. *Front. Pharmacology.* 2021; 12: 664349. DOI: 10.3389/fphar.2021.664349.
 31. Vaz de Paula C.B., Nagashima S., Liberalesso V. et al. COVID-19: Immunohistochemical analysis of TGF- β signaling pathways in pulmonary fibrosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 23 (1): 168. DOI: 10.3390/ijms23010168.
 32. Solomon J.J., Heyman B., Ko J.P. CT of post-acute lung complications of COVID-19. *Radiology.* 2021; 301 (2): E383–395. DOI: 10.1148/radiol.202111396.
 33. Fumagalli A., Misuraca C., Bianchi A. et al. Pulmonary function in patients surviving to COVID-19 pneumonia. *Infection.* 2020; 49 (1): 153–157. DOI: 10.1007/s15010-020-01474-9.

Информация об авторах / Authors Information

Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель правления Российского респираторного общества; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (SPIN-код: 7742-2054; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6808-5528>)

Alexander G. Chuchalin, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; Chairman of the Executive Board of Russian Respiratory Society; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (SPIN: 7742-2054; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6808-5528>)

Яблонский Петр Казимирович – д. м. н., профессор, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (921) 947-98-05; e-mail: piotr_yablonskii@mail.ru (SPIN-код: 3433-2624; Author ID: 196793; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4385-9643>)

Piotr K. Yablonskiy, Doctor of Medicine, Professor, Director, Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (921) 947-98-05; e-mail: piotr_yablonskii@mail.ru (SPIN-код: 3433-2624; Author ID: 196793; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4385-9643>)

Рубаник Тамара Всеволодовна – к. м. н., врач-пульмонолог, заведующая отделением Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской консультативно-диагностический

центр № 1»; тел.: (812) 655-39-39; e-mail: rubanik_tv@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8470-1346>)

Tamara V. Rubanik, Candidate of Medicine, Pulmonologist, Head of Department, Saint-Petersburg City Consultative and Diagnostic Center No.1; tel.: (812) 655-39-39; e-mail: rubanik_tv@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8470-1346>)

Чернявская Ольга Александровна — к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией и тропической медициной Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8442) 35-59-12; e-mail: chernyavolga@yandex.ru

Olga A. Chernyavskaya, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Infectious Diseases with Epidemiology and Tropical Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Volograd State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: e-mail: chernyavolga@yandex.ru

Наумов Владимир Владимирович — к. м. н., заместитель главного врача по клинико-экспертной работе Государственного учреждения здравоохранения «Клиническая больница № 4»; тел.: (8442) 24-63-06; e-mail: kb4@volganet.ru

Vladimir V. Naumov, Candidate of Medicine, Deputy Chief Physician for Clinical and Expert Work, State Health Institution “Clinical Hospital No.4”; tel.: (8442) 24-63-06; e-mail: kb4@volganet.ru

Корнева Людмила Ивановна — пульмонолог, аллерголог-иммунолог, заведующая консультативно-диагностическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская поликлиника № 180 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 122-02-21; e-mail: gp180@zdrav.mos.ru

Lyudmila I. Korneva, Pulmonologist, Allergist-immunologist, Head of the Consultative and Diagnostic Department, Moscow State Budgetary Healthcare Institution “City Polyclinic No.180, Moscow Healthcare Department”; tel.: (495) 122-02-21; e-mail: gp180@zdrav.mos.ru

Куделя Любовь Михайловна — д. м. н., профессор, заведующая пульмонологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», главный пульмонолог Новосибирской области; тел.: (383) 315-97-07; e-mail: oxy80@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6602-5460>)

Lyubov M. Kudelya, Doctor of Medicine, Professor, Head of Pulmonology Department, State budgetary healthcare institution of the Novosibirsk region “State Novosibirsk Regional Clinical Hospital”, Chief Pulmonologist of the Novosibirsk region; tel.: (383) 315-97-07; e-mail: oxy80@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6602-5460>)

Петухова Анна Юрьевна — к. м. н., врач-пульмонолог, аллерголог-иммунолог, заведующая Городским амбулаторно-консультативным отделением аллергологии и иммунологии Государственного учреждения здравоохранения Свердловской области «Центральная городская клиническая больница № 6 г. 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

Масалкина Ольга Владимировна — к. м. н., врач-пульмонолог Акционерного общества «Медицинский центр “Философия красоты и здоровья”»; тел.: (342) 260-41-27; e-mail: calllab@medic-group.ru

Ol’ga V. Masalkina, Candidate of Medicine, Pulmonologist, Joint Stock Company “Philosophy of Beauty and Health” Medical Center; tel.: (342) 260-41-27; e-mail: calllab@medic-group.ru

Аргамасова Юлия Владимировна — врач-пульмонолог Государственного автономного учреждения здравоохранения «Городская клиническая поликлиника № 8 г. Челябинск»; тел.: (351) 245-07-57; e-mail: gkb8@uzag74.ru

Yuliya V. Argamakova, Pulmonologist, State Autonomous Healthcare Institution “City Clinical Polyclinic No.8 Chelyabinsk”; tel.: (351) 245-07-57; e-mail: gkb8@uzag74.ru

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/0000-0002-0877-6554>)

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/0000-0002-0877-6554>)

Борисов Александр Геннадьевич — к. м. н., врач-иммунолог, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (391) 228-06-62; e-mail: priem@iclinic.ru

Aleksandr G. Borisov, Candidate of Medicine, Immunologist, Assistant, Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasensky” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (391) 228-06-62; e-mail: priem@iclinic.ru

Касьянова Татьяна Рудольфовна — д. м. н., профессор, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8512) 52-41-43; e-mail: kasyanova.tatjana@yandex.ru

Tatyana R. Kasyanova, Doctor of Medicine, Professor, Associate Professor, Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases with a Postgraduate Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Astrakhan State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (8512) 52-41-43; e-mail: kasyanova.tatjana@yandex.ru

Сулейманова Ангелина Курбановна — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (916) 078-94-59; e-mail: angelina.suleymanova91@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2387-0370>)

Angelina K. Suleymanova, Candidate of Medicine, Department Assistant, Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (916) 078-94-59; e-mail: angelina.suleymanova91@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2387-0370>)

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.