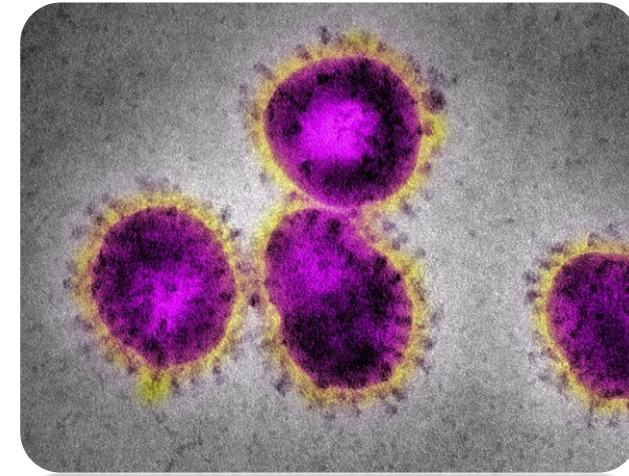
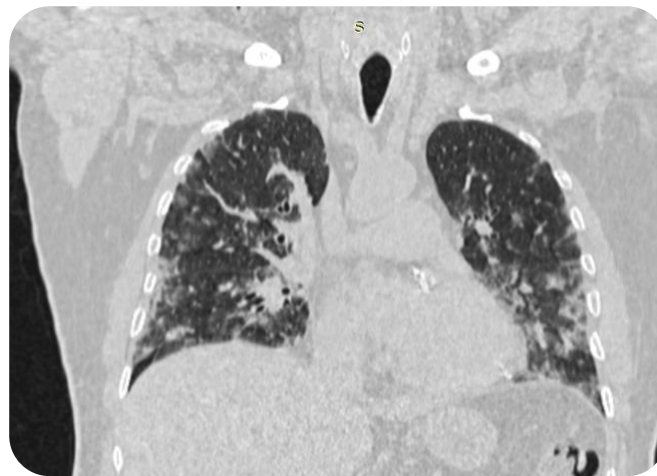




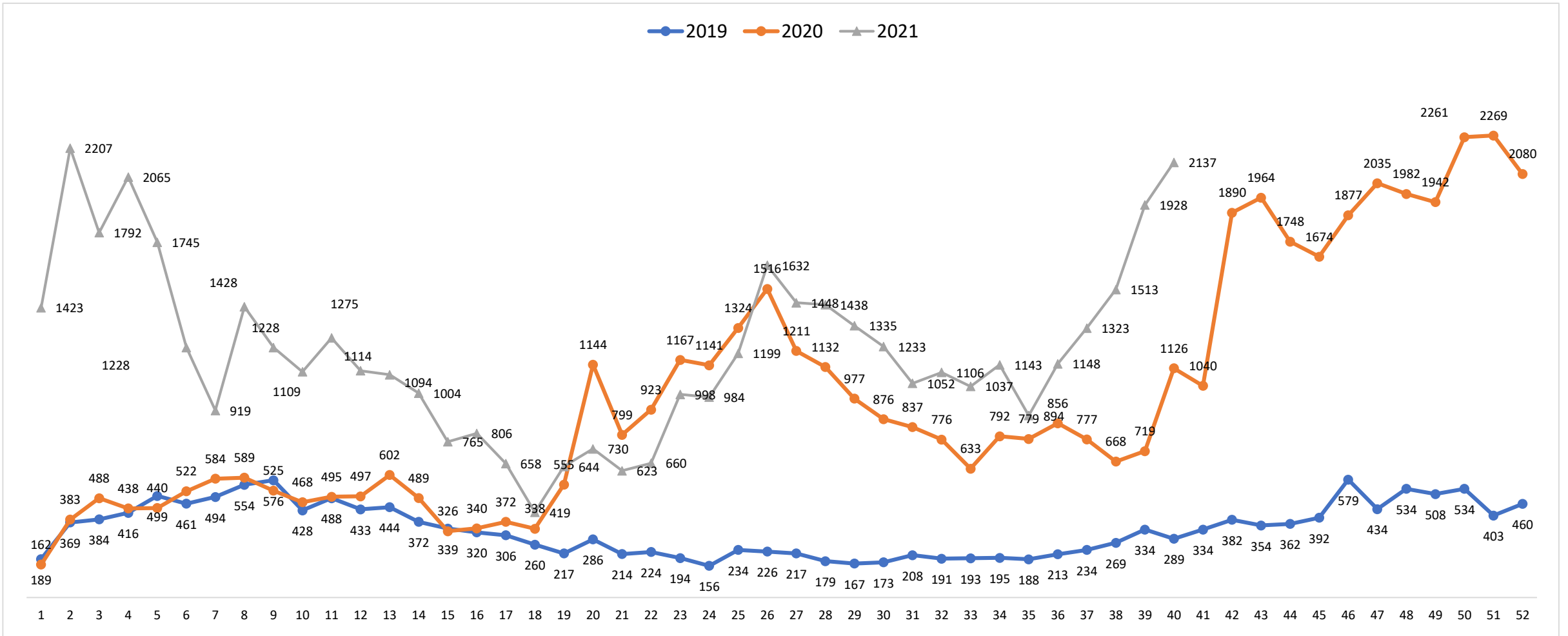
Нерешенные вопросы реабилитации постковидной болезни



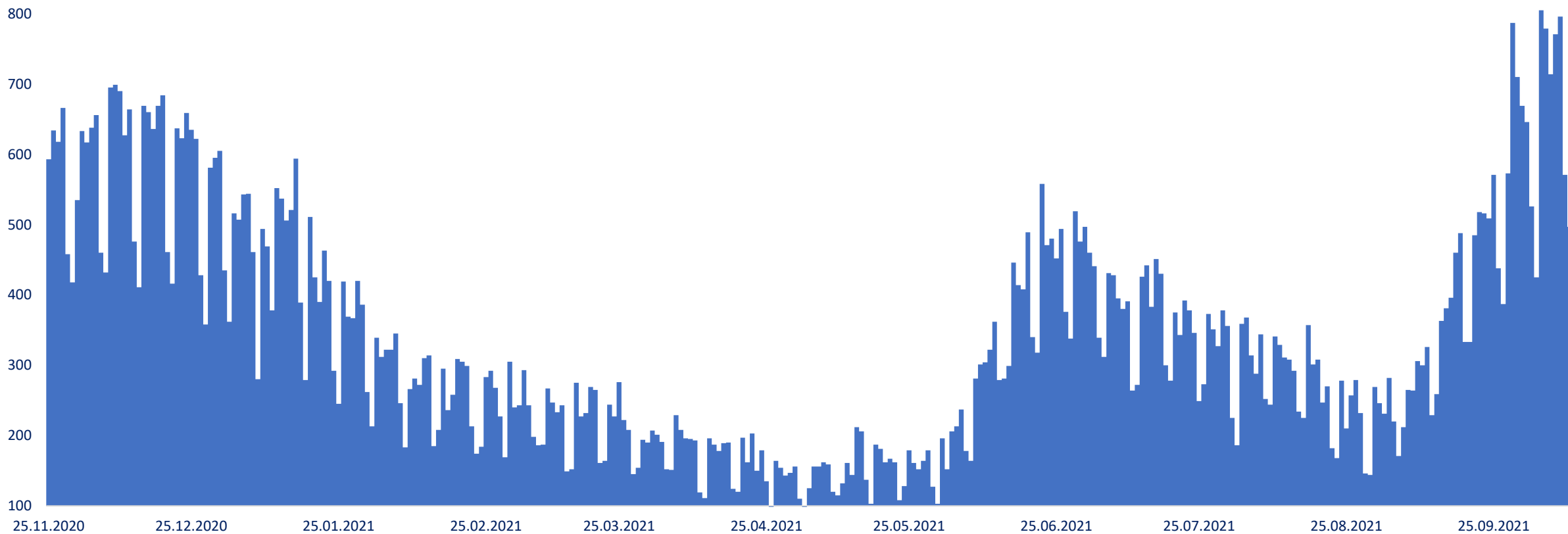
Федотов Василий Дмитриевич, к.м.н.

*доцент кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России,
старший научный сотрудник клинического отдела ФБУН НН ИИ ГП Роспотребнадзора,
главный внештатный специалист - пульмонолог Министерства здравоохранения Нижегородской области*

Недельная динамика заболеваемости пневмониями, 2019 – 2021 годы, Нижегородская область



Госпитализированные пациенты в COVID-19 госпитали, ежедневный отчет



Смертность за период с 01.01.2021 по 30.09.2021

Всего зарегистрировано **44 975** умерших, что на **7192** человек (19,0%) больше, чем за аналогичный период 2020 года. Относительный показатель смертности в 2021 году составил 19,1, в 2020 году —15,9 (динамика 120,1%).

Смертность от COVID-19 2020 год – **5807** человек,
с 01 января 2021 года по 30 сентября 2021 года – **6614** человек.

В структуре смертности данная патология вышла на второе место и составила 14,7% от общего числа умерших (2020 год – 2,3%).

Переболело COVID-19 ~170 тысяч человек, из них 160 тыс. прошли через стационары

Факты



15–20% больных Covid-19 имеют тяжелую форму заболевания, осложненную синдромом выброса цитокинов (Bulut and Kato, 2020, Rabec et al., 2020, Grasselli et al., 2020);

Летальность достигает 50% в некоторых группах больных (острая кардиоваскулярная патология; получающие гемодиализ и др.). (Fominskiy et al., 2020, Shi et al., 2020, Bhatraju et al., 2020, Chen et al., 2020);

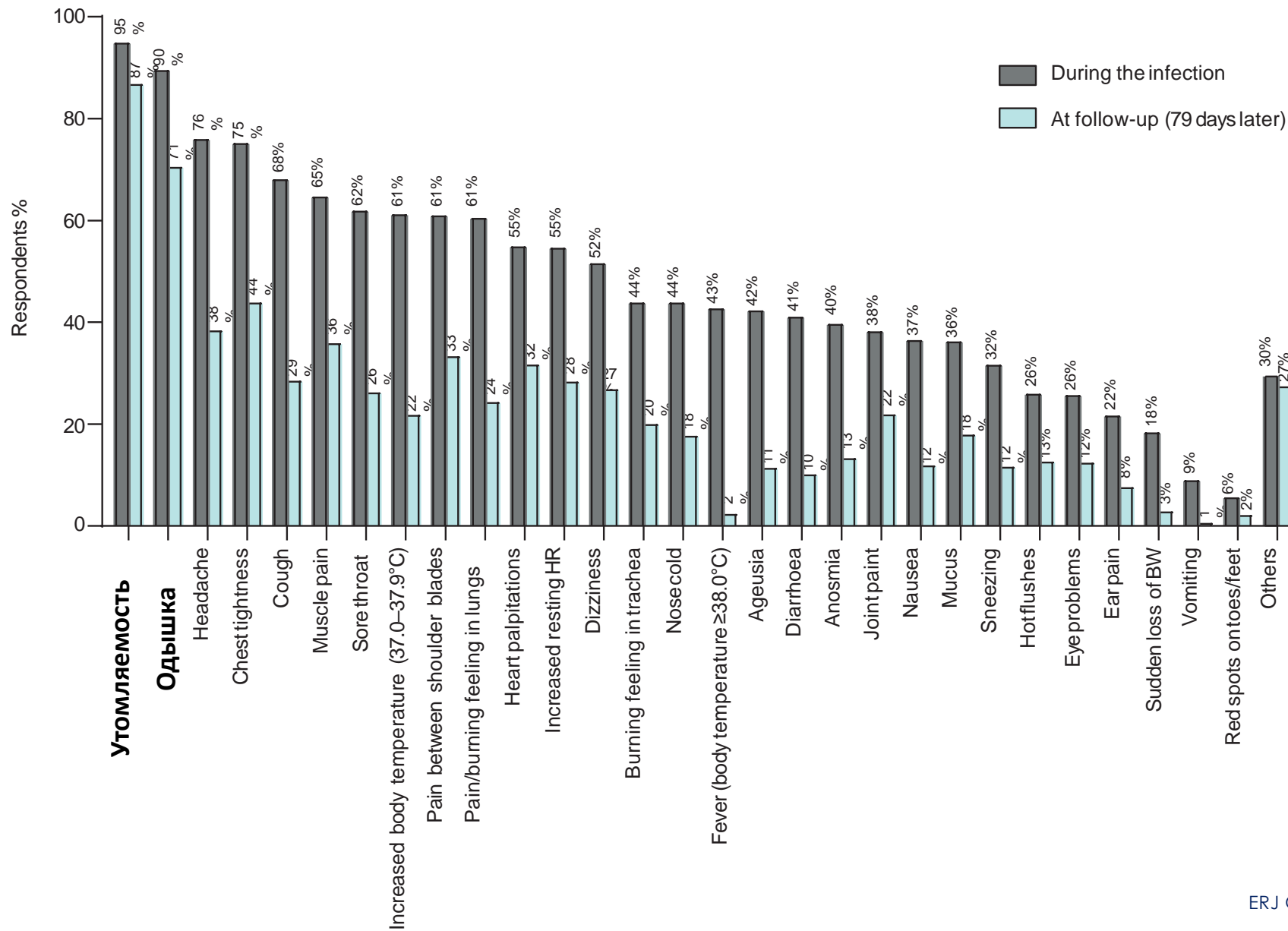
Синдром выброса цитокинов при COVID-19 характеризуется пролиферацией и гиперактивацией Т клеток, макрофагов, НК, тучных клеток и выделением **более >150 провоспалительных цитокинов** (Sun et al., 2020, Mangalmurti and Hunter, 2020);

В Великобритании 50% госпитализированных больных с COVID-19 потребуют амбулаторного лечения в течение 1 года.

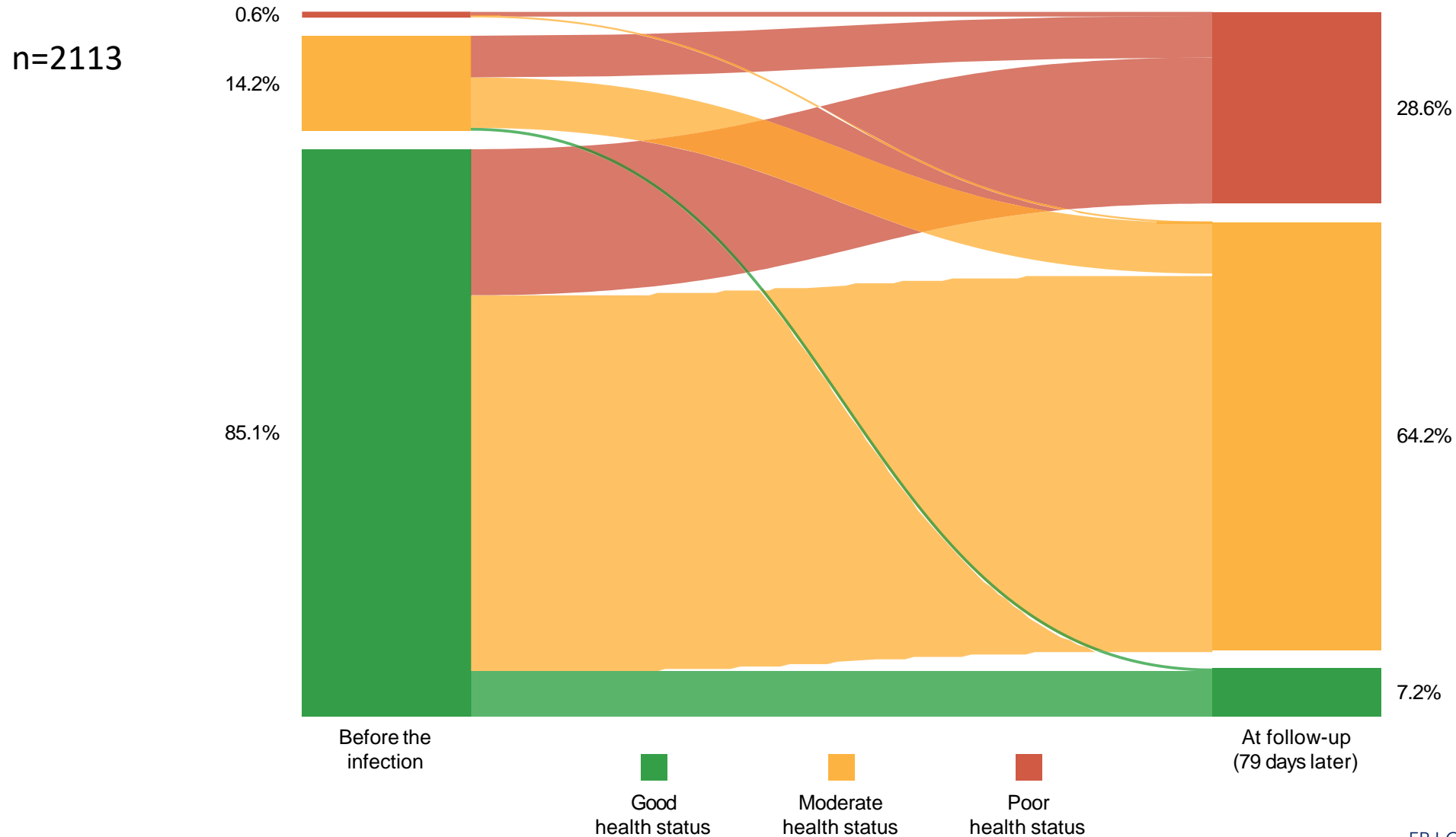
Персистирующие симптомы на протяжении 3 месяцев после SARS-CoV-2



n=2113



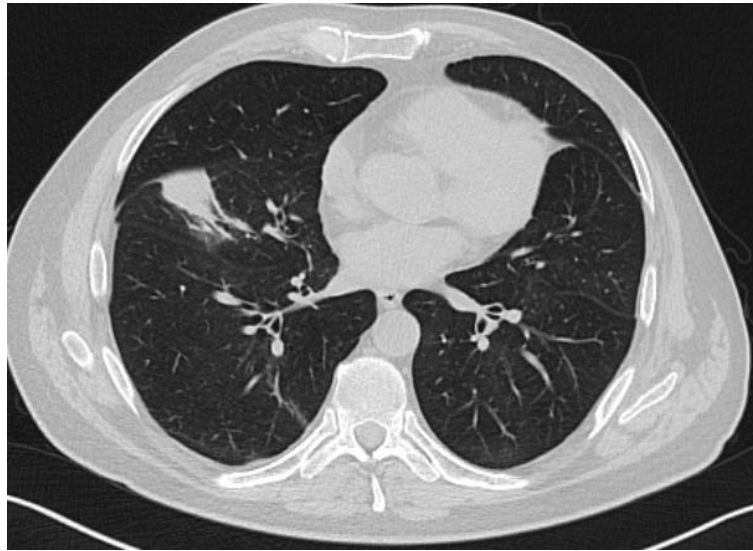
Самооценка состояния здоровья до и через 3 месяца после болезни



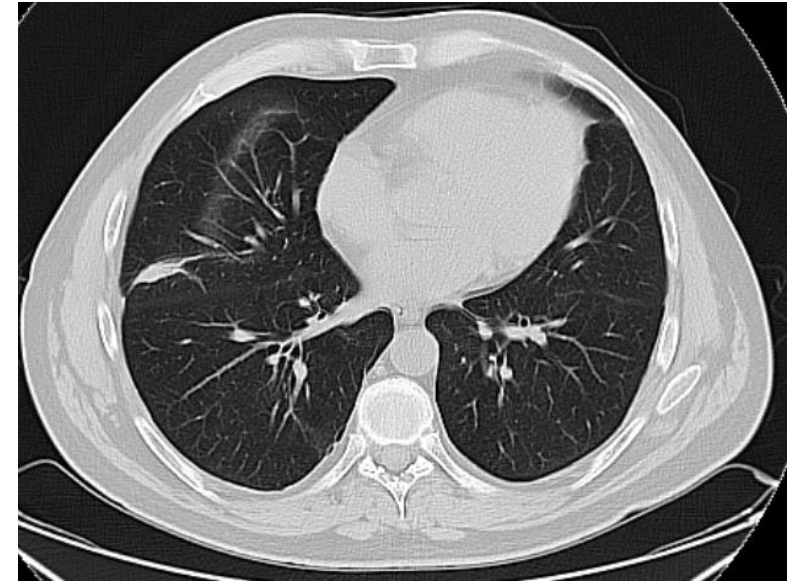
Варианты течения вирусной пневмонии COVID-19



24.10.2020



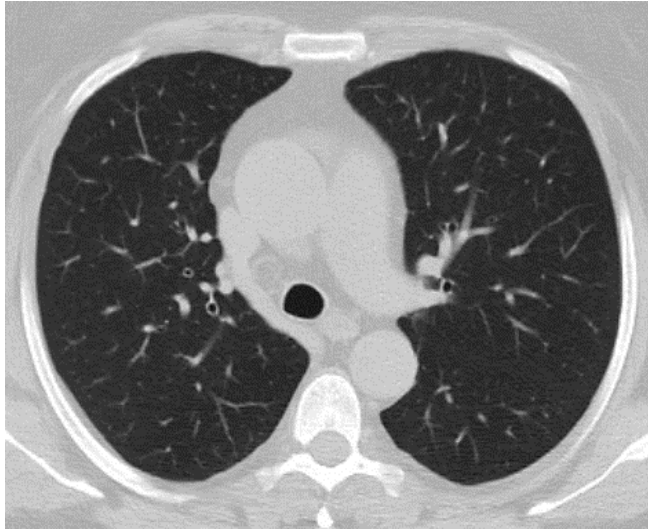
09.11.2020



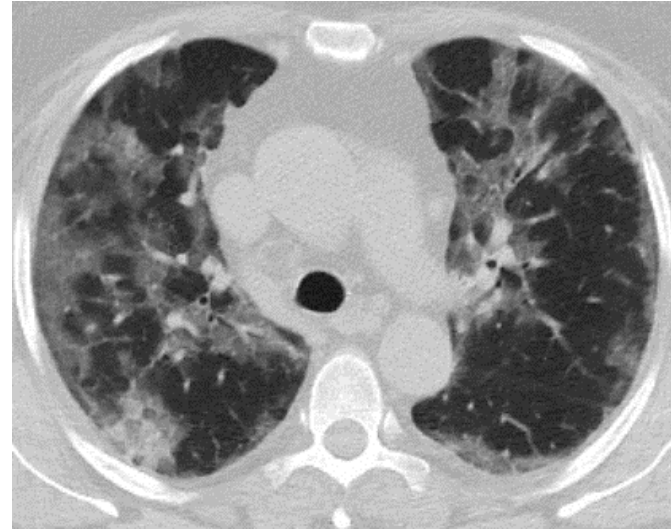
18.11.2020

**Пациент 1969 г.р., COVID-19 среднетяжелое течение.
Исход – полное разрешение в течение 1 месяца.**

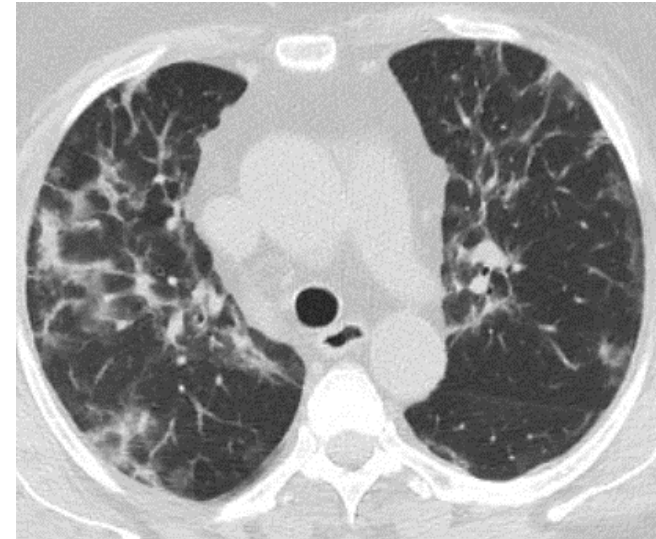
Варианты течения вирусной пневмонии COVID-19



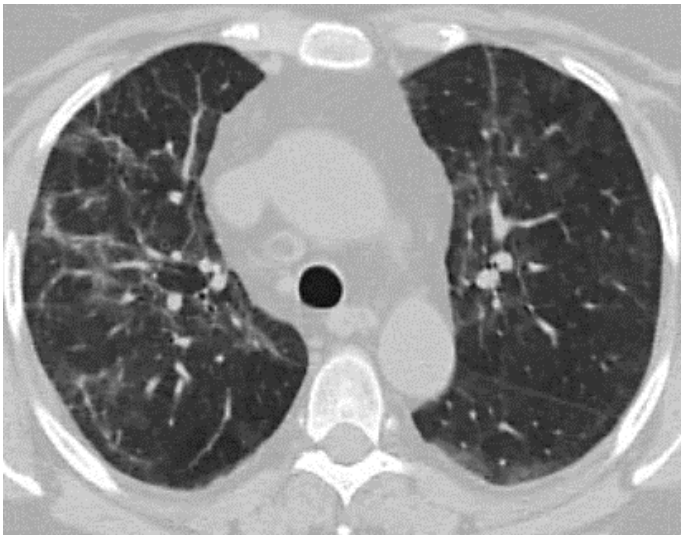
09.11.2020



19.11.2020



09.12.2020



10.02.2021

Динамика КТВР пациентки, 64 года, COVID-19 тяжелое течение.

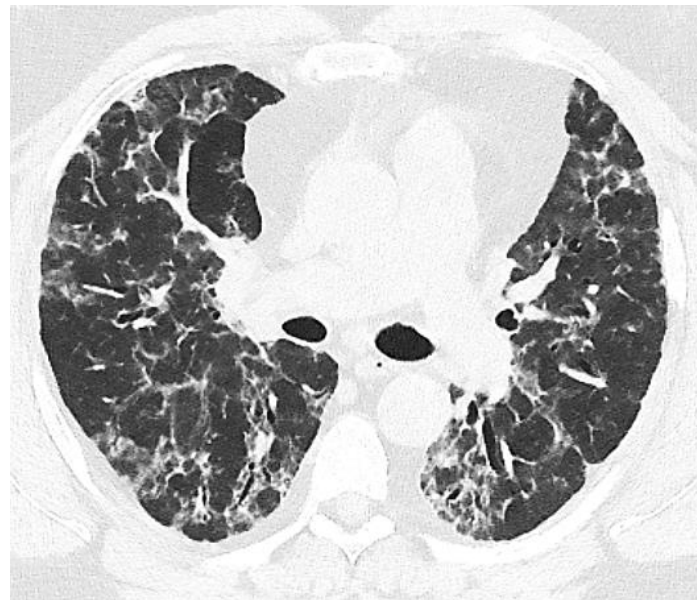
После выписки сохраняются симптомы.

КТ – неполное разрешение организующейся пневмонии

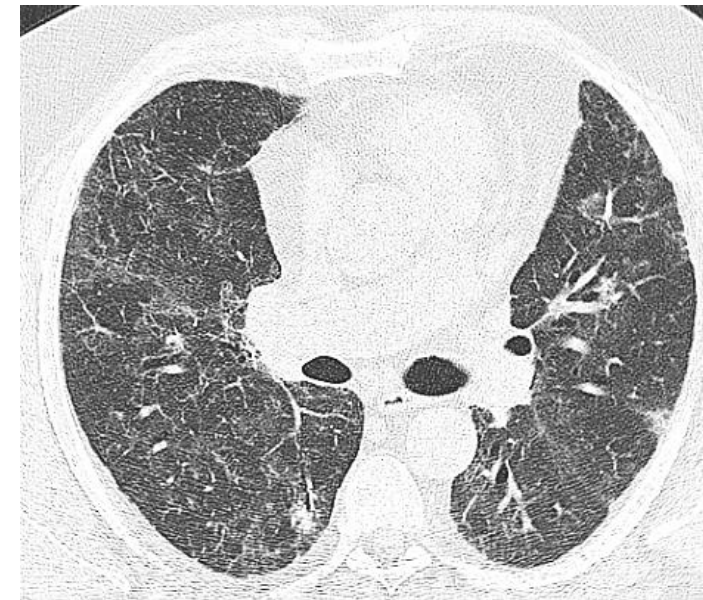
Варианты течения вирусной пневмонии COVID-19



17.12.2020



14.01.2021



30.03.2021

Мужчина 14.07.1966 г.р., тяжелое течение, КТ 4.

SARS-CoV-2 организуемая пневмония: «Была ли пропущена возможность диагностики и лечения самого распространенного состояния при COVID- 19?»

Kory P, Kanne JP. SARS-CoV-2 organising pneumonia: 'Has there been a widespread failure to identify and treat this prevalent condition in COVID-19?'. *BMJ Open Respir Res.* 2020 Sep;7(1):e000724. doi: 10.1136/bmjresp-2020-000724. PMID: 32963028; PMCID: PMC7509945.



BMJ Open
Respiratory
Research

SARS-CoV-2 organising pneumonia: 'Has there been a widespread failure to identify and treat this prevalent condition in COVID-19?'

Pierre Kory ,¹ Jeffrey P Kanne²

To cite: Kory P, Kanne JP. SARS-CoV-2 organising pneumonia: 'Has there been a widespread failure to identify and treat this prevalent condition in COVID-19?'. *BMJ Open Respir Res* 2020;7:e000724. doi:10.1136/bmjresp-2020-000724

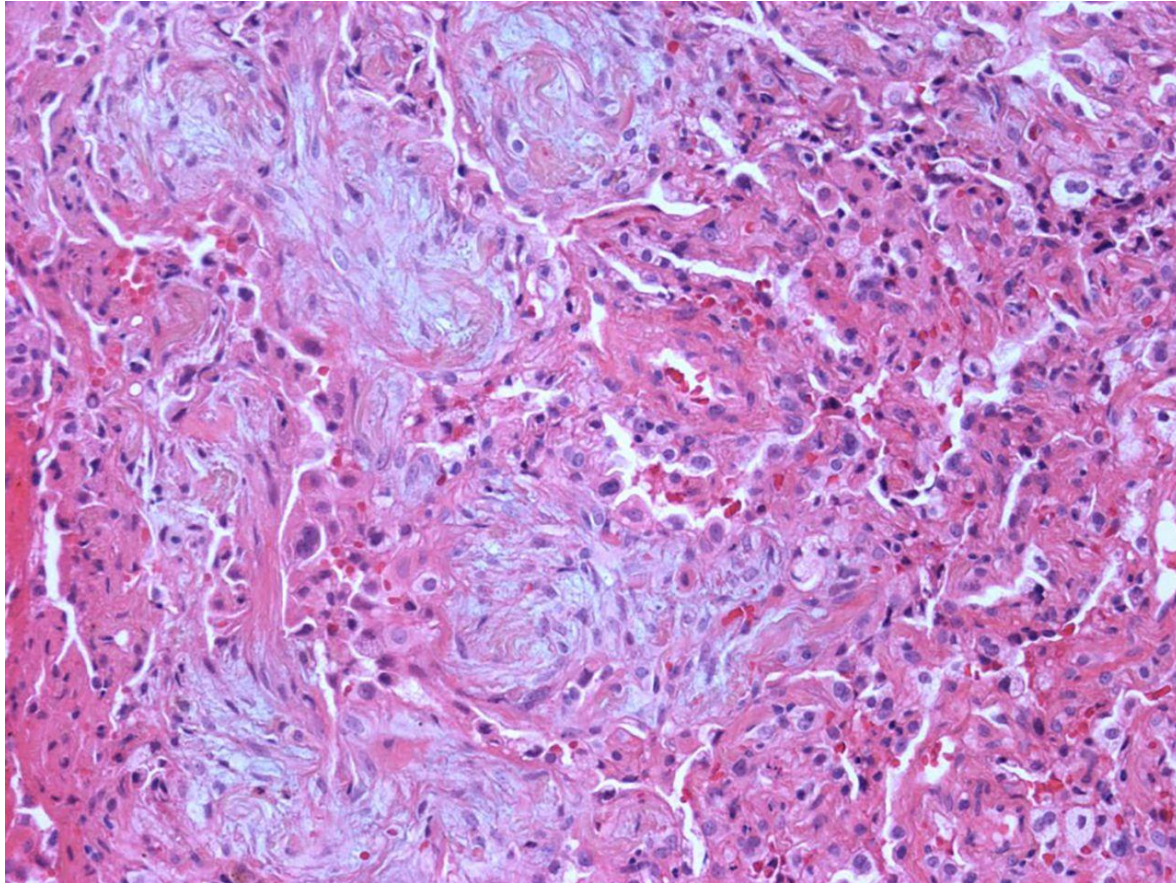
Received 20 July 2020
Revised 27 August 2020
Accepted 5 September 2020

ABSTRACT

Reviews of COVID-19 CT imaging along with postmortem lung biopsies and autopsies indicate that the majority of patients with COVID-19 pulmonary involvement have secondary organising pneumonia (OP) or its histological variant, acute fibrinous and organising pneumonia, both well-known complications of viral infections. Further, many publications on COVID-19 have debated the puzzling clinical characteristics of 'silent hypoxemia', 'happy hypoxemics' and 'atypical ARDS', all features consistent with OP. The recent announcement that RECOVERY, a randomised controlled trial comparing dexamethasone to placebo in COVID-19, was terminated early due to excess deaths in the control group further suggests patients present with OP given that corticosteroid therapy is the first-line treatment. Although RECOVERY along with other cohort studies report positive effects with corticosteroids on morbidity and mortality of COVID-19, treatment approaches could be made more effective given that secondary OP often requires prolonged duration and/or careful and monitored tapering of corticosteroid dose, with 'pulse' doses needed for the well-described fulminant subtype. Increasing recognition of this diagnosis will thus lead to more appropriate and effective treatment strategies in COVID-19, which may lead to a further reduction of need for ventilatory support and improved survival.

We believe that clinicians have not sufficiently considered the condition of 'viral-induced secondary organising pneumonia (OP)', largely due to the fact that OP in its idiopathic form, called cryptogenic organising pneumonia (COP), is a rare and clinically unique disease often misunderstood and poorly recognised even by pulmonologists. OP is a histological pattern of lung injury characterised by the filling of alveoli and alveolar ducts with spindle-shaped fibroblasts and myofibroblasts that later form granulation tissue.⁴ However, OP more commonly results from infections (especially viral), drugs or autoimmunity, when the term secondary OP applies.⁵ COP and secondary OP have indistinguishable clinical and radiographic findings, relapse rates, mortality and robust responses to corticosteroid therapy.⁵ Viral-induced OP during the severe acute respiratory syndrome (SARS), Middle East respiratory syndrome (MERS) and H1N1 viral pandemics have been well described.^{6,7} With SARS, OP

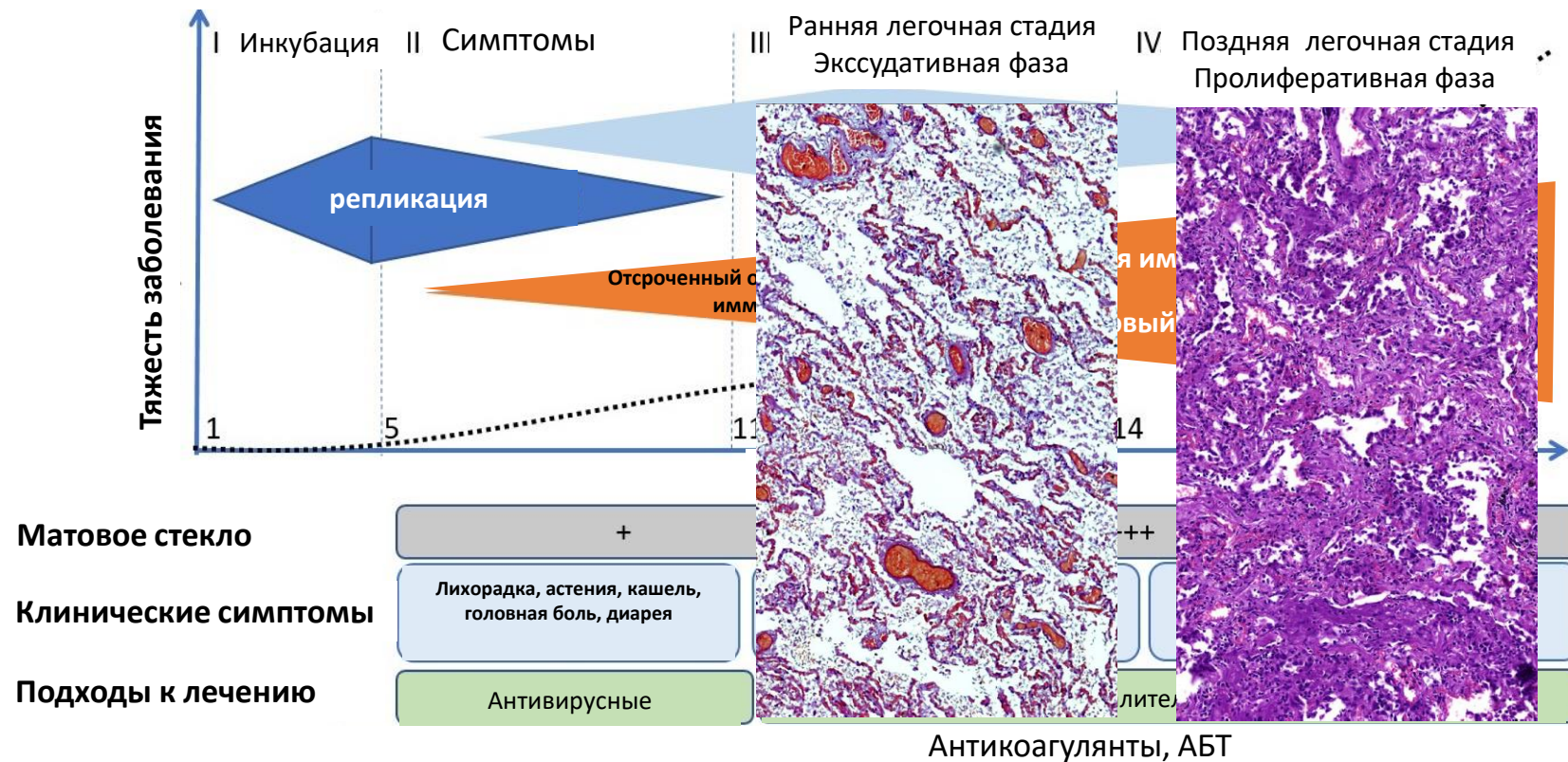
SARS-CoV-2 организующаяся пневмония: 'Была ли пропущена возможность диагностики и лечения самой распространенного состояния при COVID-19?'



На фотомикрографии показаны незрелые коллагеновые пробки или тела Массона, заполняющие воздушное пространство. Наблюдается легкое хроническое интерстициальное воспаление.

Kory P, Kanne JP. SARS-CoV-2 organising pneumonia: 'Has there been a widespread failure to identify and treat this prevalent condition in COVID-19?'. *BMJ Open Respir Res.* 2020 Sep;7(1):e000724. doi: 10.1136/bmjresp-2020-000724. PMID: 32963028; PMCID: PMC7509945.

Схема течения COVID-19 и общий подход к лечению



Вторичная организуемая пневмония

Этиология

Бактерии

- [atypical pneumonia](#) (e.g. *Legionella*, *Mycoplasma* etc.)
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus*
- *Pseudomonas aeruginosa*

Грибы

- *Cryptococcus neoformans*
- *Pneumocystis jiroveci*
- *Penicillium janthinellum*

Вирусы

- adenovirus, herpes, CMV, influenza, HIV, RSV, **COVID-19**

Паразиты

- *Plasmodium vivax*
- *Dirofilaria immitis*

Лекарственные препараты

- antimicrobials
 - amphotericin B, cephalosporins, nitrofurantoin, minocycline
- chemotherapeutics
 - bleomycin, busulfan, chlorambucil, doxorubicin, trastuzumab
- interferons

- methotrexate
- [amiodarone](#)
- phenytoin

Другие

- inflammatory bowel disease
- leukaemias, Hodgkin disease
- lung transplantation
- radiotherapy - radiation-induced organizing pneumonia
- ревматические заболевания (ревматоидный артрит, СКВ, Сьерген синдром и др).

1. Gudmundsson G, Sveinsson O, Isaksson HJ, Jonsson S, Frodadottir H, Aspelund T. Epidemiology of organising pneumonia in Iceland. (2006) Thorax. 61 (9): 805-8. doi:10.1136/thx.2006.059469 - Pubmed
2. Cordier JF. Cryptogenic organising pneumonia. (2006) The European respiratory journal. 28 (2): 422-46. doi:10.1183/09031936.06.00013505 – Pubmed
3. Beardsley B, Rassl D. Fibrosing organising pneumonia. (2013) Journal of clinical pathology. 66 (10): 875-81. doi:10.1136/jclinpath-2012-201342 – Pubmed
4. <https://radiopaedia.org/articles/secondary-organising-pneumonia?lang=us>

Частота встречаемости организуемой пневмонии при COVID-19

При SARS организуемая пневмония встречалась у 30%–60% больных ОРВИ.

Pulmonary pathology of severe acute respiratory syndrome in Toronto. *Hwang DM, Chamberlain DW, Poutanen SM, Low DE, Asa SL, Butany J Mod Pathol. 2005 Jan; 18(1):1-10.*

По данным публикаций у больных с COVID-19 организуемая пневмония встречается в 12.5-26% случаев.

Vadász I, Husain-Syed F, Dorfmueller P, Roller FC, Tello K, Hecker M, Morty RE, Gattenlohner S, Walmrath HD, Grimminger F, Herold S, Seeger W. Severe organising pneumonia following COVID-19. *Thorax. 2021 Feb;76(2):201-204. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216088. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33177230; PMCID: PMC7661377.*

Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, Lam JL, Benedetti G, Mak SM, Preston R, Thillai M, Dewar A, Molyneaux PL, West AG. Persistent Post-COVID-19 Inflammatory Interstitial Lung Disease: An Observational Study of Corticosteroid Treatment. *Ann Am Thorac Soc. 2021 Jan 12. doi: 10.1513/AnnalsATS.202008-1002OC. Epub ahead of print. PMID: 33433263.*

Gogali A, Kyriakopoulos C, Kostikas K. Corticosteroids in COVID-19: one size does not fit all. *Eur Respir J. 2021;57(4):2100224. Published 2021 Apr 15. doi:10.1183/13993003.00224-2021*

Смертность от ОП составляет 5%–8%.

Kory P, Kanne JP. SARS-CoV-2 organising pneumonia: 'Has there been a widespread failure to identify and treat this prevalent condition in COVID-19?'. *BMJ Open Respir Res. 2020;7(1):e000724. doi:10.1136/bmjresp-2020-000724*

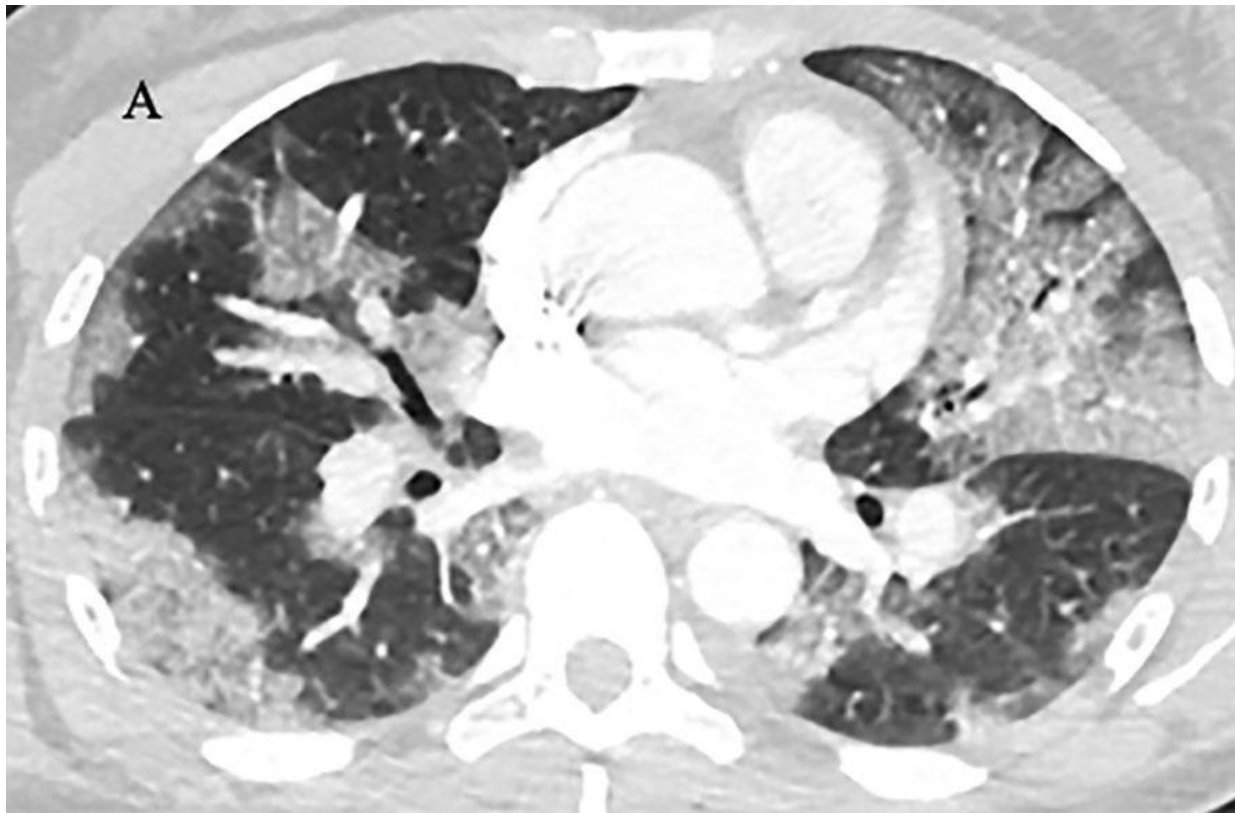
Интерстициальная организуемая пневмония

Диагностика

У 60%–90% пациентов с ОП имеются «архетипический» КТ паттерн

Для КТ диагностики ОП среди всех интерстициальных пневмоний характерная самая высокая точность – 79%.

Рутинная морфологическая верификация не требуется.

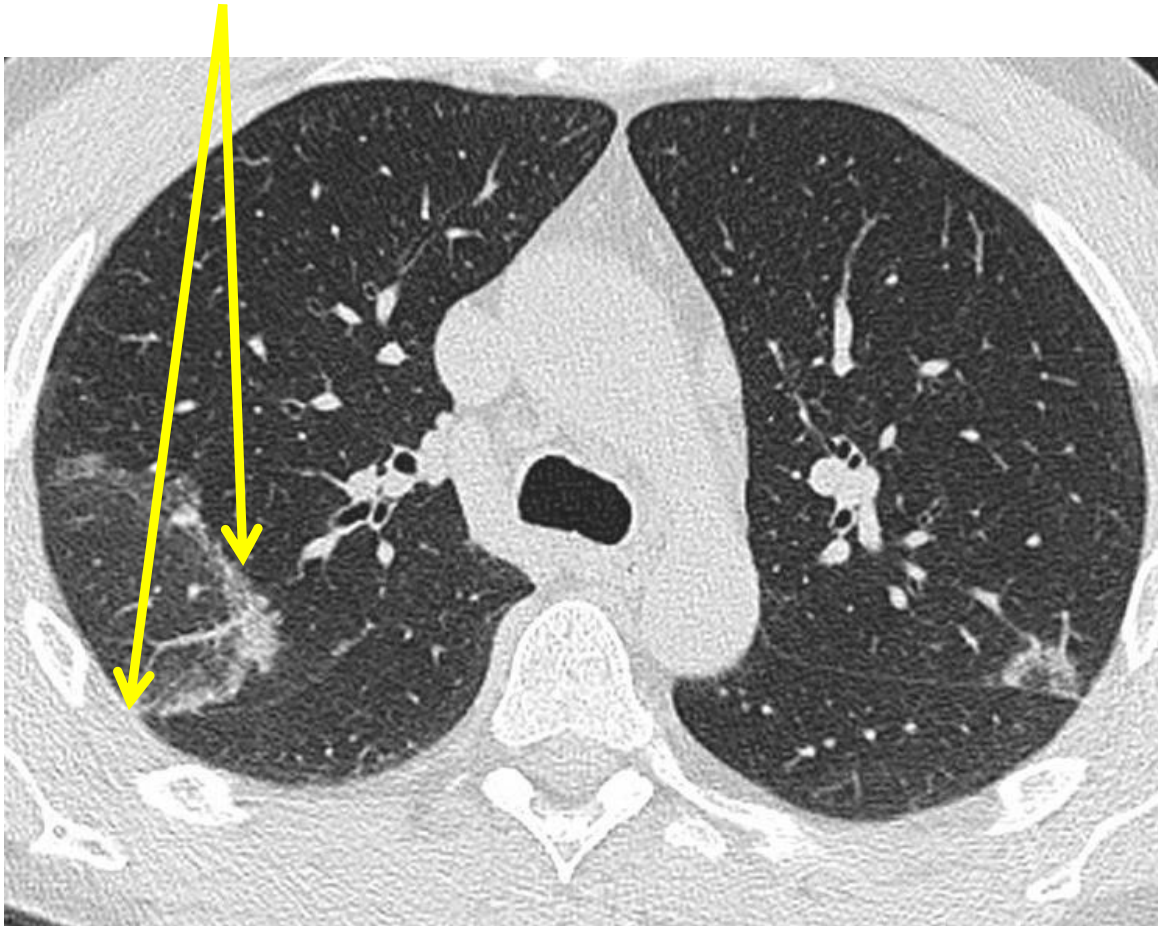


1. Билатеральная пятнистая консолидация с преимущественно субплевральным и/или перибронхиальным распределением мелких, плохо выраженных перибронхиальных или перибронхиолярных узелков;
2. крупные узелки или консолидаты;
3. утолщение или расширение бронхиальной стенки в нетипичных областях;
4. перилобулярный рисунок с плохо выраженными участками линейных помутнений, которые шире утолщенных междольковых перегородок и имеют аркадный или полигональный вид;
5. аркадоподобный признак перилобулярного фиброза описываю более чем у половины пациентов с КОП;
6. «матовое стекло» и «булыжная мостовая»;

Интерстициальная организуемая пневмония

Диагностика

Симптом «атолла»



7. «Обратный знак гало» (знак атолла) считается высокоспецифичным, хотя наблюдается только у ~20% пациентов с ОП.

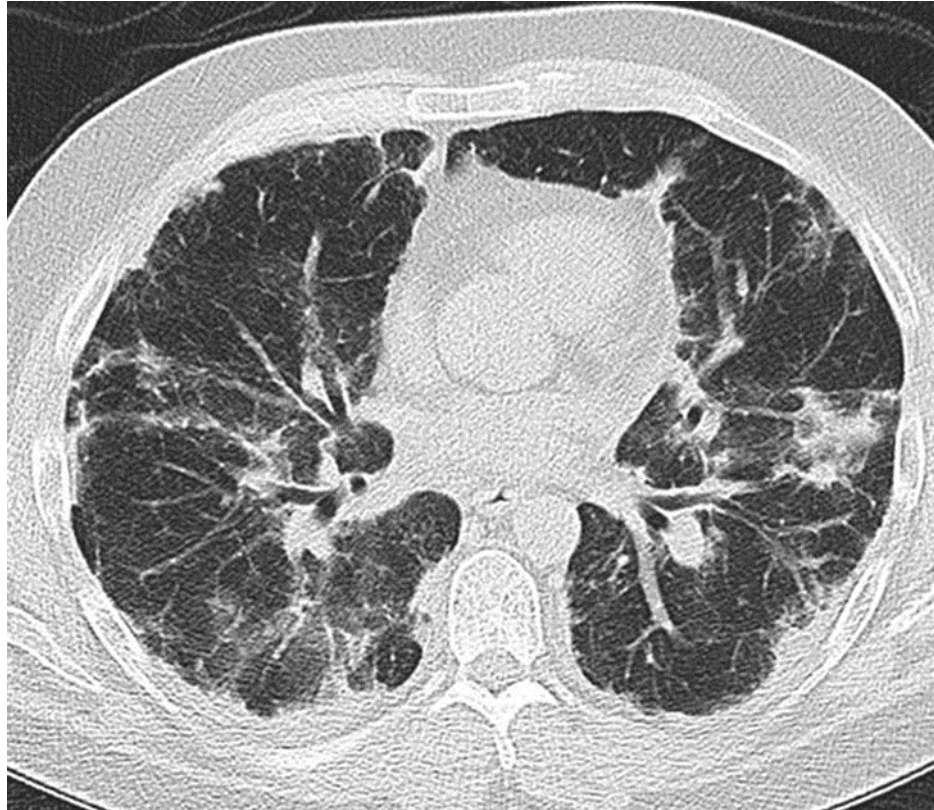
- Case courtesy of Dr Mark Holland , Radiopaedia.org, rID: 19553

Webb WR, Müller NL, Naidich DP. High-resolution CT of the lung. Lippincott Williams & Wilkins. (2008) ISBN:0781769094. Read it at Google Books - Find it at Amazon

Chiarenza A, Esposto Ultimo L, Falsaperla D, Travali M, Foti PV, Torrisi SE, Schisano M, Mauro LA, Sambataro G, Basile A, Vancheri C, Palmucci S. Chest imaging using signs, symbols, and naturalistic images: a practical guide for radiologists and non-radiologists. (2019) Insights into imaging. 10 (1): 114. doi:10.1186/s13244-019-0789-4 – Pubmed

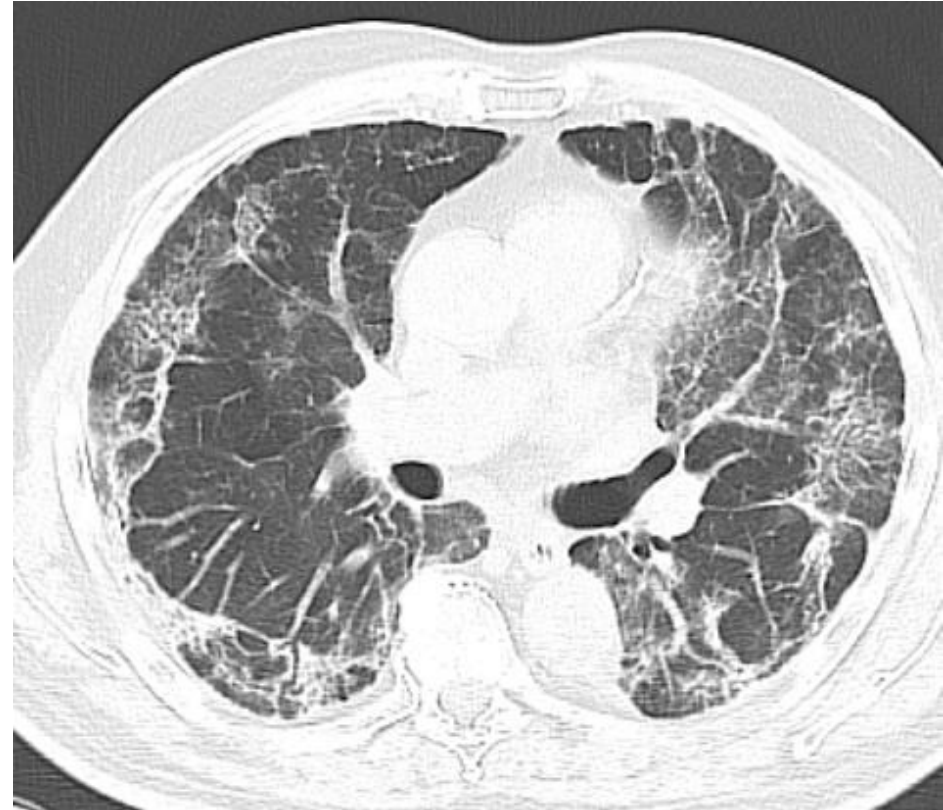
Kory P, Kanne JP. SARS-CoV-2 organising pneumonia: 'Has there been a widespread failure to identify and treat this prevalent condition in COVID-19?'. BMJ Open Respir Res. 2020 Sep;7(1):e000724. doi: 10.1136/bmjresp-2020-000724. PMID: 32963028; PMCID: PMC7509945.

Криптогенная организуемая пневмония



Case courtesy of Royal Melbourne Hospital Respiratory, Radiopaedia.org,
rID: 21990

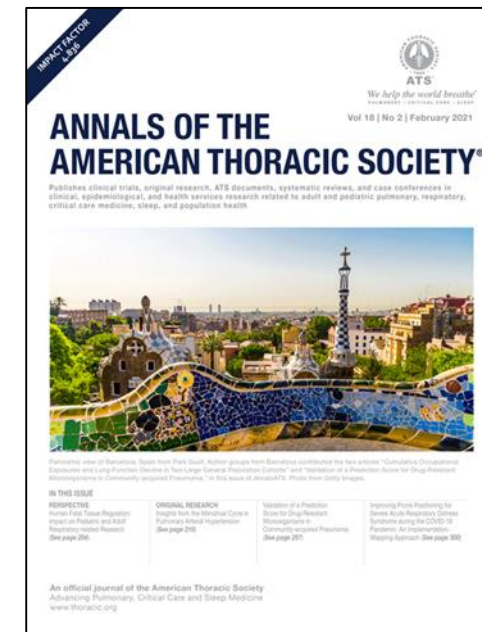
COVID-19



Клиническое наблюдение Федотова В.Д.

Риск развития вторичной организуемой пневмонии у больных COVID-19

- Мужской пол
- Возраст старше 60 лет
- Избыточная масса тела
- Наличие хотя бы 1 сопутствующего заболевания
- Потребность в кислороде во время болезни
- Госпитализация не менее 16 дней
- Повышение СРБ $230.2 \pm 162.6 \text{ mg/L}$ на пике болезни, до $30.9 \pm 37.5 \text{ mg/L}$ при выписке.
- Ферритин $1592.4 \pm 1274.6 \text{ мкг/L}$, до $807.6 \pm 450.0 \text{ мкг/L}$ при выписке
- Повышение D-димера при поступлении $17.2 \pm 8.1 \text{ мг/л}$.



Подходы к терапии организуемой пневмонии вследствие COVID-19

Алгоритм выбора лечебной тактики

Вирусная пневмония по КТВР органов грудной клетки

Разрешение по КТВР

2. Терапия постковидных нарушений со стороны органов и систем;
3. Терапия сопутствующих заболеваний;
4. Антикоагулянты под контролем D димера, ингибиторы протонной помпы
5. Реабилитация (респираторной функции, мышечной дисфункции, когнитивных нарушений, синдрома мальнотриции и тд).

КТ паттерн интерстициальная организуемая пневмония

Динамика по КТ положительная

Потребность в кислороде, одышка, десатурация при физической нагрузке

Да

Преднизолон (метипред) макс доза 0,5 мг на кг (в среднем 25-24* мг внутрь 30 дней, далее КТ контроль, при положительной динамике Продолжить снижение по ¼ таб. в неделю или 5 дней до полной отмены).

Динамика по КТ отрицательная

Метипред (доза 1000 мг в день 4 дня, далее 500 мг 3 дня) далее преднизолон (20 мг в день) 5 дней. При выписке продолжить преднизолон 10 мг, далее снижение по ¼ таблетки в неделю до 5 мг и КТ контроль через 1 месяц при положительной динамике продолжить 5 мг в день со снижением по ¼ в неделю до отмены.

Нет

Роль гиалуроновой кислоты в патогенезе дыхательной недостаточности при COVID-19

- В начале коронавирусной инфекции в Китае Z. Ху показал наличие значительного количества гелеобразного вещества в альвеолах по результатам аутопсий пациентов, погибших от COVID-19
- Позднее Shi и соавт. пришли к заключению о ведущей роли гиалуроновой кислоты, образованной в результате гиперпродукции альвеолами легких, в патогенезе ОРДС и дыхательной недостаточности при COVID-19



Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory medicine*. 2020.

Shi, Y., Wang, Y., Shao, C. et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ* 27, 1451–1454 (2020).

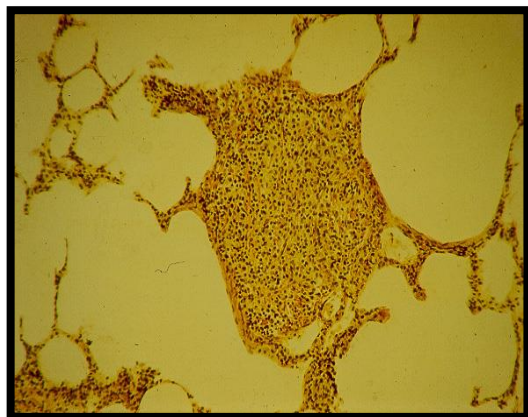
Лонгидаза® обладает гиалуронидазной активностью

- Действующее вещество проникает во все органы и ткани, в т.ч. через гематоэнцефалический и офтальмический барьеры.
- Субстратом Лонгидазы являются мукополисахариды — гликозаминогликаны (ГАГ)
- ГАГи составляют основу межклеточного матрикса соединительной ткани
- Благодаря своей ферментативной активности гиалуронидаза способна расщеплять ГАГи
- В результате деполимеризации под действием гиалуронидазы ГАГи теряют вязкость, способность связывать воду, ионы металлов.
- В организме гиалуронидаза подвергается гидролизу, а носитель распадается до низкомолекулярных соединений (олигомеров), которые выводятся преимущественно через почки в две фазы

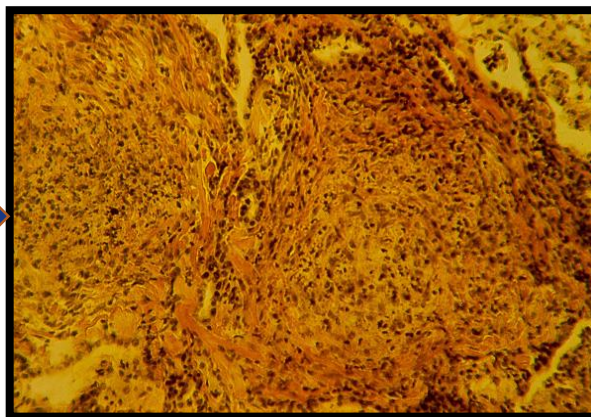


В итоге рубцовая ткань уменьшается в объеме, становится более эластичной, затрудняется формирование новых коллагеновых волокон в очаге хронического воспаления

Противофиброзные свойства Лонгидазы были подтверждены в ходе экспериментальных исследований на модели пневмофиброза легких



Легкое здорового животного

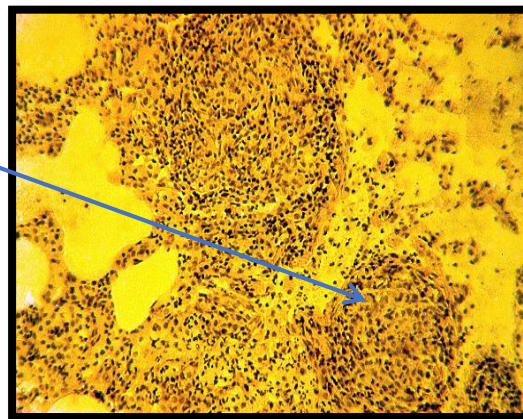


Легкое через месяц после введения кварцевой пыли (уровень фиброза в легких до лечения)

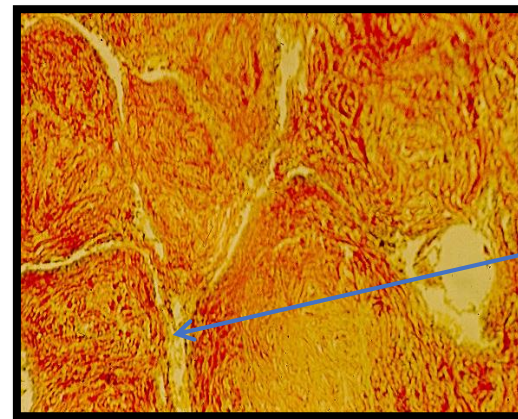


через 3 месяца

мелкие клеточно-пылевые очаги, содержащие незначительное количество коллагеновых волокон



Легкое после 10 инъекций Лонгидазы



гранулематозный процесс, окруженный и пронизанный толстыми, грубыми коллагеновыми волокнами, дающими сплошные поля склероза

Легкое без лечения

Данные исследований препарата Лонгидаза®

- Положительная рентгенологическая динамика у 93% пациентов, а также уменьшение зоны пневмосклероза
- Повышение эффективности лечения внебольничной пневмонии и обострении хронической обструктивной болезни лёгких при включении препарата Лонгидаза® в состав комплексной терапии ХОБЛ и пневмонии



По данным исследования И.И.Ануфриева и Н.В.Козыревой

МНОГОЦЕНТРОВОЕ ОТКРЫТОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
эффективности и безопасности препарата Лонгидаза,
лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 3000 МЕ,
**ПРИ ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ПОСТВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПНЕВМОФИБРОЗА И
ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ,**
РАЗВИВШИХСЯ ПОСЛЕ COVID-19, ОСЛОЖНЕННОГО ЛЕГОЧНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ

АЛЕКСАНДР ГРИГОРЬЕВИЧ ЧУЧАЛИН

является главным исследователем в исследовании «DISSOLVE»
по изучению препарата Лонгидаза при остаточных изменениях
в легких после **COVID-19**

*«Рентгенологи сообщают о том, что даже у выздоровевших пациентов
наблюдаются грубые фиброзные изменения легочной ткани.
С этим можно что-то сделать или нет?»*

« – На самом деле те изменения легочной ткани, которые мы
наблюдаем при COVID-19, – это не пневмонии, а пневмониты
с диффузным поражением альвеол и выпадением большого
количества фибрина. Действительно, в этих случаях часто
развивается фиброз легочной ткани, который может
определяться рентгенологически и через месяц,
и через три после начала заболевания»

Академик Чучалин А.Г.



ИССЛЕДОВАНИЕ DISSOLVE

13 центров

160 пациентов

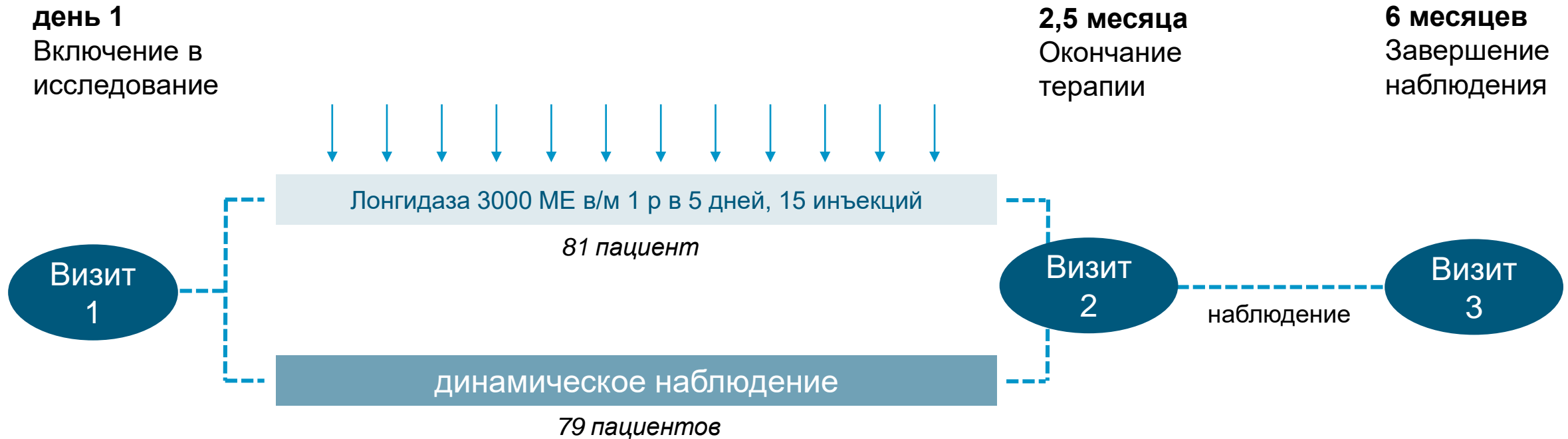
группы терапии:

1. Лонгидаза, 3000 МЕ
2. Динамический контроль

июль 2020 - апрель 2021

назначение в рамках **рутинной
клинической практики**

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ



ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: сравнение исходов, ассоциированных с поствоспалительным пневмофиброзом и интерстициальными заболеваниями легких, среди когорты взрослых пациентов после осложненного легочными проявлениями COVID-19,

между группами:

- группа 1: пациенты, которым в рамках рутинной клинической практики назначили препарат Лонгидаза, 3000 МЕ
- группа 2: пациенты, которым проводили динамическое наблюдение

ИССЛЕДУЕМАЯ ПОПУЛЯЦИЯ

основные критерии включения и исключения

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

1. **Остаточные изменения** в легких после COVID-19
2. Изменения выявлены **не позднее 2 месяцев от выписки**
3. **Отрицательный ПЦР** COVID-19 не менее 2 раз

КРИТЕРИИ НЕВКЛЮЧЕНИЯ

1. Тяжелые фоновые заболевания, в том числе:
 - тяжелая сердечная недостаточность
 - тяжелые заболевания печени и почек
 - тяжелая бронхиальная астма
 - ХОБЛ тяжелого течения
 - бронхоэктазы, буллезная эмфизема
 - интерстициальные заболевания легких в анамнезе
 - неврологические заболевания
 - опухоли
2. Долгосрочный постельный режим независимо от его причины
3. **Применение других ферментных препаратов, подавляющих фиброз легкого**, не менее чем за 4 недели до Визита 1, в том числе:
 - нинтеданиб, пирфенидон, азатиоприн, циклоспорин, микофенолят мофетил, такролимус, ритуксимаб, циклофосфамид
 - пероральные глюкокортикоиды (в дозе более 20 мг в сутки)
4. Применение
 - фуросемида, бензодиазепинов, фенитоина
 - максимально допустимых суточных доз: салицилатов, кортизона, АКТГ, эстрогенов и антигистаминных препаратов

ИСХОДНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОПУЛЯЦИИ

ХАРАКТЕРИСТИКА	ЛОНГИДАЗА	КОНТРОЛЬ
ВОЗРАСТ	54.6 ± 10.02	54.7 ± 12.58
ПОЛ		
мужской	54 (66.7%)	49 (62.0%)
женский	27 (33.3%)	30 (38.0%)
ИМТ, кг/м ²	28.7 ± 5.33	28.9 ± 5.08
ФЖЕЛ, % долж	88.8 ± 20.50	92.09 ± 17.55
ОДЫШКА (шкала mMRC), балл	1.3 ± 0.97	1.1 ± 0.78
6МШТ, м	388.9 ± 117.53	430.16 ± 99.42
УРОВЕНЬ САТУРАЦИИ, %	96.7 ± 1.45	97.00 ± 1.10

Сокращения:

ИМТ – индекс массы тела, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, шкала одышки mMRC - modified medical research council dyspnea scale, 6МШТ – 6-минутный шаговый тест

ИСХОДНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ по тяжести COVID-19

тяжелое течение COVID-19 является одним из факторов риска развития
- стойких симптомов после COVID-19
- пневмофиброза

ХАРАКТЕРИСТИКА

	ЛОНГИДАЗА	КОНТРОЛЬ
ВРЕМЯ ОТ НАЧАЛА COVID-19 ДО ВИЗИТА 1, месяцев	1.72 ± 1.71	1.51 ± 0.89
СТАТУС COVID-19 ПО ШКАЛЕ ВОЗ*, ср. балл	3.6 ± 1.23	3.13 ± 1.23
1-2 (легкое течение, без госпитализации)	12 (14.8%)	22 (27.9%)
3-4 (среднетяжелое)	56 (69.2%)	52 (65.8%)
5-6 (тяжелое)	13 (16.0%)	5 (6.3%)
РЕСП. ПОДДЕРЖКА ПРИ COVID-19		
• ИВЛ	4 (4.9%)	2 (2.5%)
• Неинвазивная вентиляция	9 (11.1%)	3 (3.8%)
• Носовые катетеры/кислородные маски	37 (45.7%)	32 (40.5%)
• Нет	31 (38.3%)	42 (53.2%)

в группу Лонгидаза оказались включены более тяжелые пациенты

* Примечание. Оценка статуса COVID-19 по шкале ВОЗ:

1 - без ограничения активности, 2 - ограничения активности, 3 – среднее течение, госпитализация, без кислородной поддержки, 4 – среднее течение, госпитализация, с кислородной поддержкой (канюли, маска), 5 – тяжелое течение, госпитализация, неинвазивная вентиляция / высокопоточный кислород, 6 - тяжелое течение, ИВЛ

основные

ПАРАМЕТРЫ ОЦЕНКИ

2,5 и 6 месяцев

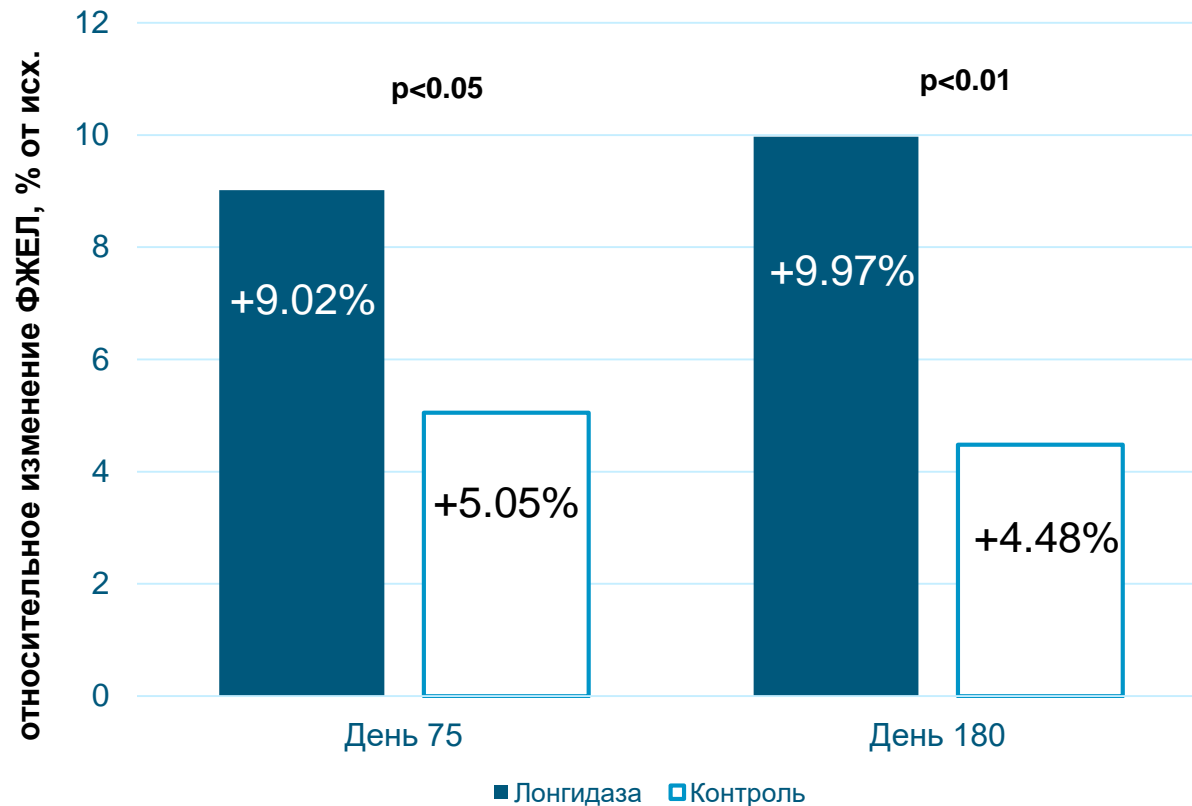
ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЛЕГКИХ	ФИЗИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ПАЦИЕНТА	КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ
<input type="checkbox"/> ФЖЕЛ, % долж	<input type="checkbox"/> уровень сатурации, % <input type="checkbox"/> одышка по шкале mMRC <input type="checkbox"/> 6МШТ	<input type="checkbox"/> количественные и качественные признаки поражений

Сокращения:

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, шкала одышки mMRC - modified medical research council dyspnea scale, 6МШТ – 6-минутный шаговый тест

ОТНОСИТЕЛЬНОЕ ИЗМЕНЕНИЕ ФЖЕЛ

показаны статистические различия между группами через 2,5 и 6 месяцев



□ ПО ОКОНЧАНИИ ТЕРАПИИ (ДЕНЬ 75)

наблюдали **более выраженную положительную динамику** относительно исходного значения ФЖЕЛ

в сравнении с группой неактивного контроля (размер эффекта > 0.4 по Cohen's d)

□ ПО ЗАВЕРШЕНИИ ПЕРИОДА НАБЛЮДЕНИЯ (ДЕНЬ 180)

различия между группами относительно исходного значения ФЖЕЛ **сохранились**

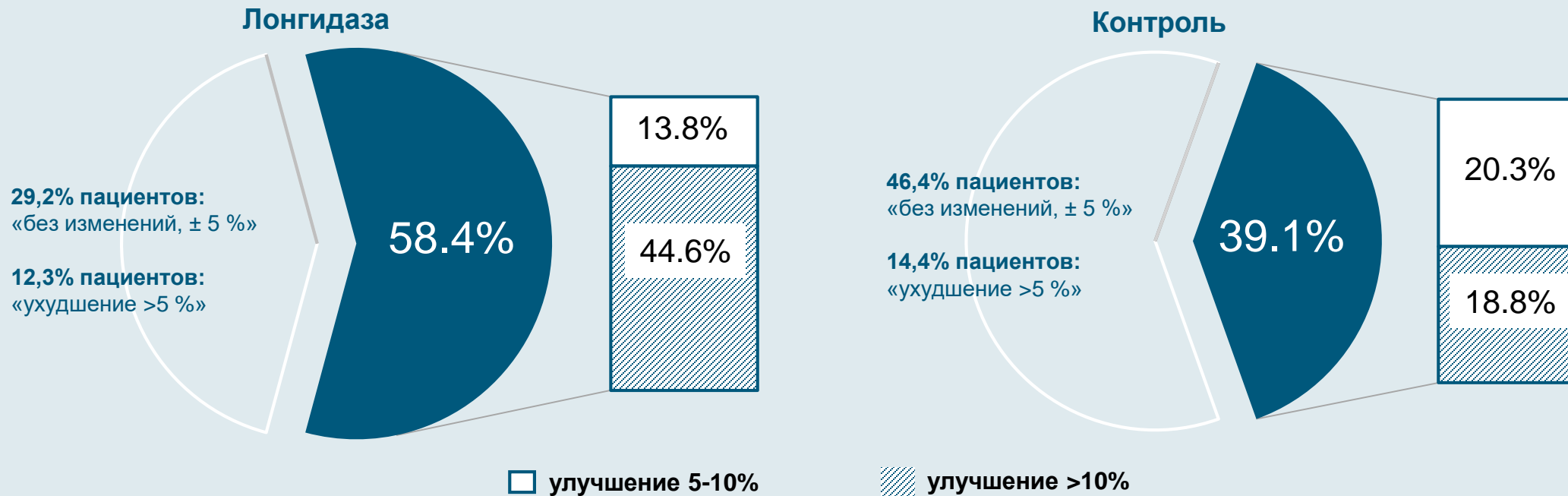
Значения ФЖЕЛ для каждой из групп сравнивали с исходным значением по двум временным точкам: на день 75 (по завершении терапии в группе Лонгидаза и при динамическом наблюдении в группе контроля) и на день 180 (по окончании наблюдения). Популяция EES. Использованы оцененные маргинальные средние, метод LOCF (N=67 в группе Лонгидаза, N=69 в группе контроля)

ОТКЛИК НА ТЕРАПИЮ

распределение пациентов по категориям

«относительное изменение ФЖЕЛ, % от исх.», 2,5 месяца

категории относительных изменений ФЖЕЛ в группах, % пациентов



в группе Лонгидаза большинство пациентов принадлежало: к категории «улучшение»

- «улучшение 5-10%»
- «улучшение >10%»

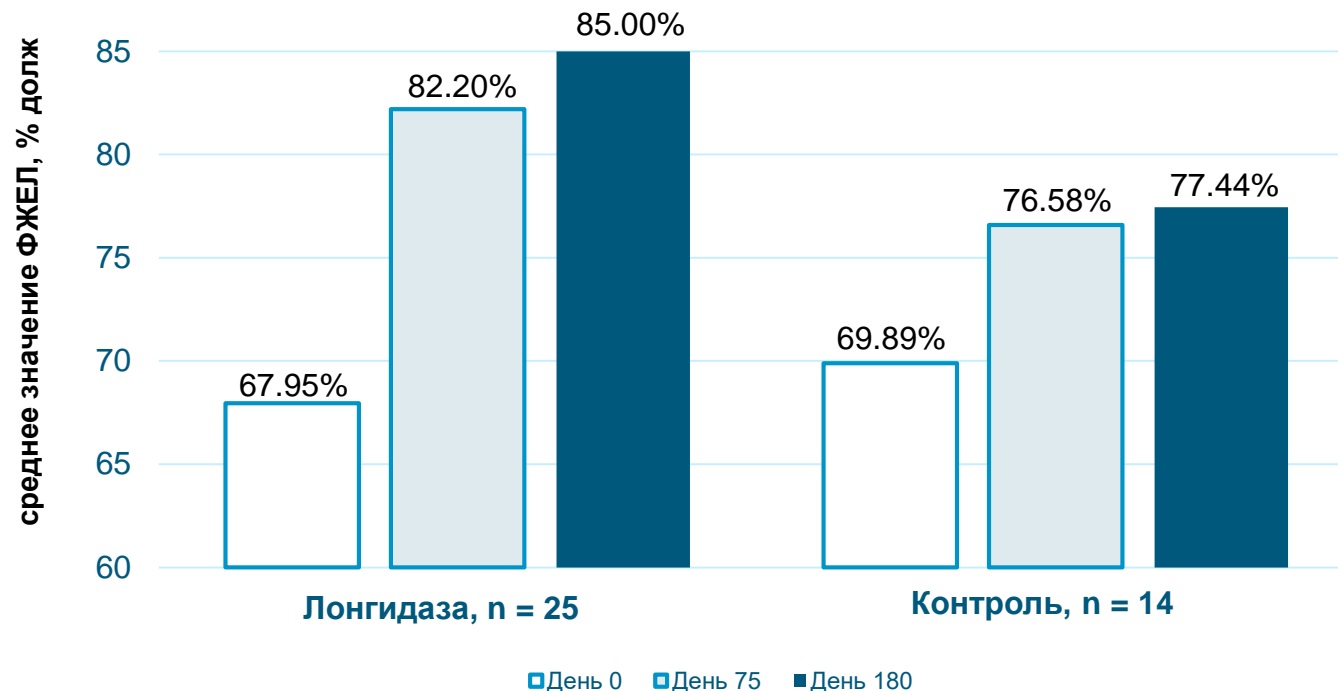
в группе контроля большинство пациентов принадлежало: к категории «без изменений: ±5 %»

ОТКЛИК НА ТЕРАПИЮ

согласно анализу подгрупп

«среднее значение **ФЖЕЛ**, % долж.», 2,5 и 6 месяцев

описание подгруппы пациентов с исходным ФЖЕЛ < 80% долж.



СРЕДИ СУБПОПУЛЯЦИИ ПАЦИЕНТОВ
С ИСХОДНЫМ ФЖЕЛ < 80% ДОЛЖ

среднее значение ФЖЕЛ

достигло >80% долж.

в группе Лонгидаза на день 75

(по завершении курса),

с трендом к сохранению положительной
динамики после завершения курса

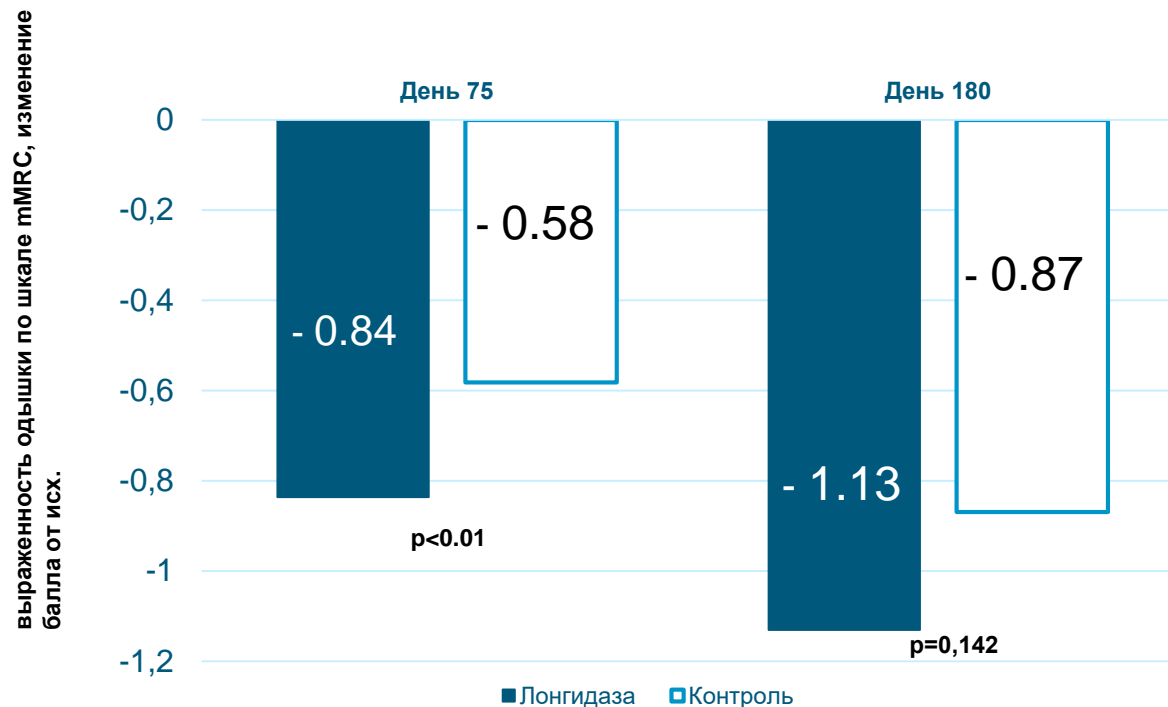
Значения ФЖЕЛ (% долж) у субпопуляции с исходным значением ФЖЕЛ ниже нормы (<80% долж.). Значения ФЖЕЛ оценивали по трем временным точкам оценки: на день 1 исследования, на день 75 (по завершении терапии в группе Лонгидаза и при динамическом наблюдении в группе контроля) и на день 180 (по окончании наблюдения). Используются оцененные маргинальные средние, метод LOCF (N=25 в группе Лонгидаза и N=14 в группе контроля)

ДИНАМИКА ФИЗИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ

показаны статистические различия между группами
через 2,5 и 6 месяцев

по показателю

1 Изменение балла по модифицированной шкале одышки mMRC



□ ПО ОКОНЧАНИИ ТЕРАПИИ (ДЕНЬ 75)

наблюдали **более выраженную положительную динамику** относительно исходного значения балла по шкале mMRC в сравнении с группой неактивного контроля (размер эффекта >0.5 по Cohen's d)

□ ПО ЗАВЕРШЕНИИ ПЕРИОДА НАБЛЮДЕНИЯ (ДЕНЬ 180)

различия между группами относительно исходного значения балла **сохранились** (в пользу группы Лонгидаза)

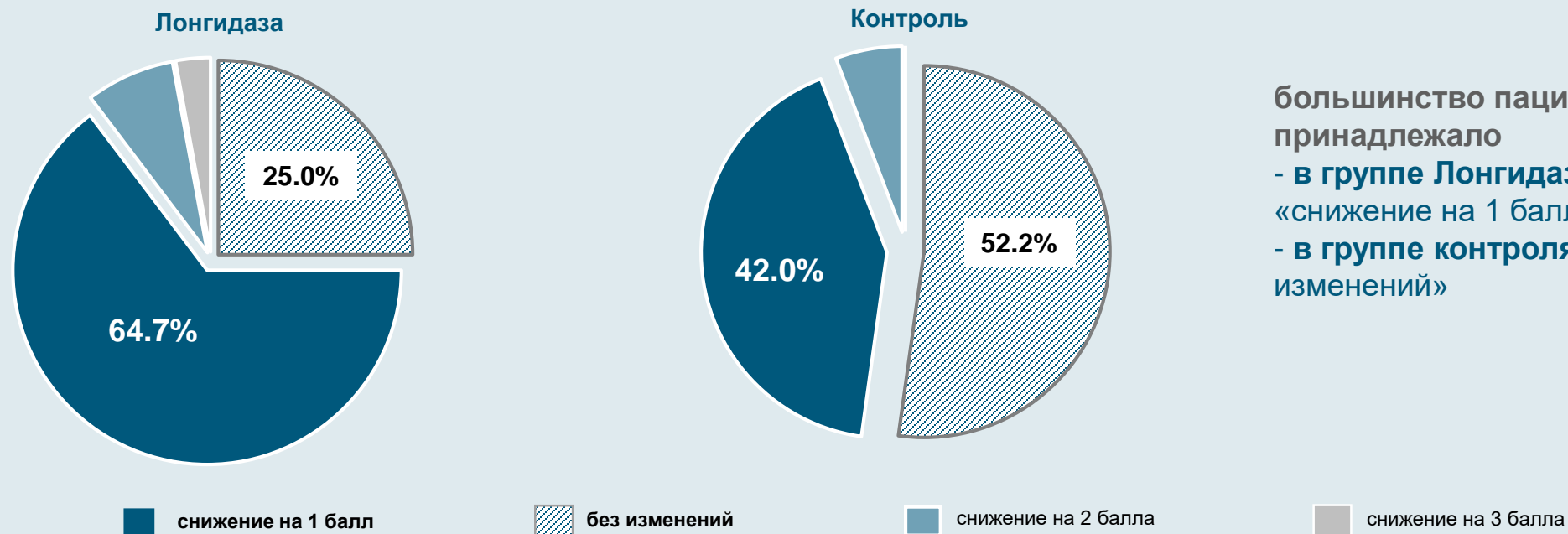
Значения балла для каждой из групп сравнивали с исходным значением по двум временным точкам: на день 75 (по завершении терапии в группе Лонгидаза и при динамическом наблюдении в группе контроля) и на день 180 (по окончании наблюдения). Популяция EES. Используются оцененные маргинальные средние. N=68 в группе Лонгидаза, N = 69 в группе контроля на Визите 2, N=22 и N=22 на Визите 3

ОТКЛИК НА ТЕРАПИЮ

распределение пациентов по категориям

«изменение балла по модифицированной шкале одышки mMRC.», 2.5 месяца

изменения балла по шкале mMRC, % пациентов



большинство пациентов принадлежало

- в группе Лонгидаза: к категории «снижение на 1 балл»
- в группе контроля: к категории «без изменений»

ИСХОДНОЕ ЗНАЧЕНИЕ, СРЕДНЕЕ

ЛОНГИДАЗА

КОНТРОЛЬ

одышка по шкале mMRC, балл

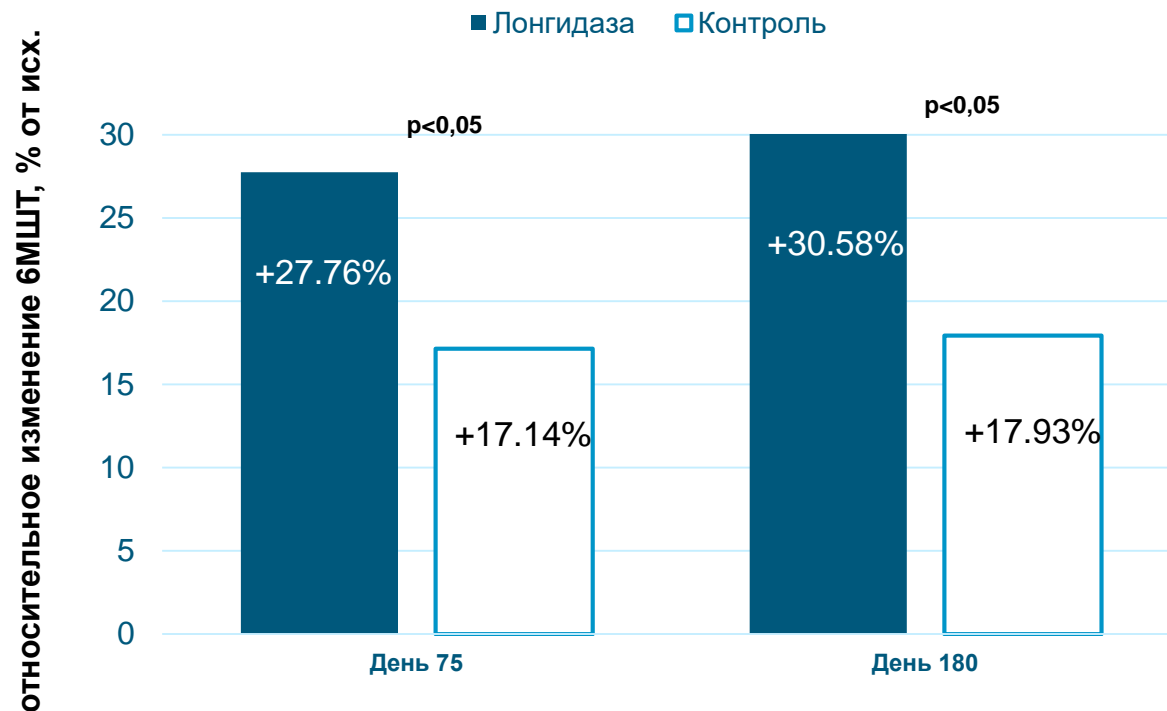
1.28 ± 0.98

1.09 ± 0.78

ДИНАМИКА ФИЗИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ: показаны статистические различия между группами через 2,5 и 6 месяцев

по показателю

2 Изменение толерантности к физической нагрузке по результату теста 6-минутной ходьбы



□ ПО ОКОНЧАНИИ ТЕРАПИИ (ДЕНЬ 75)

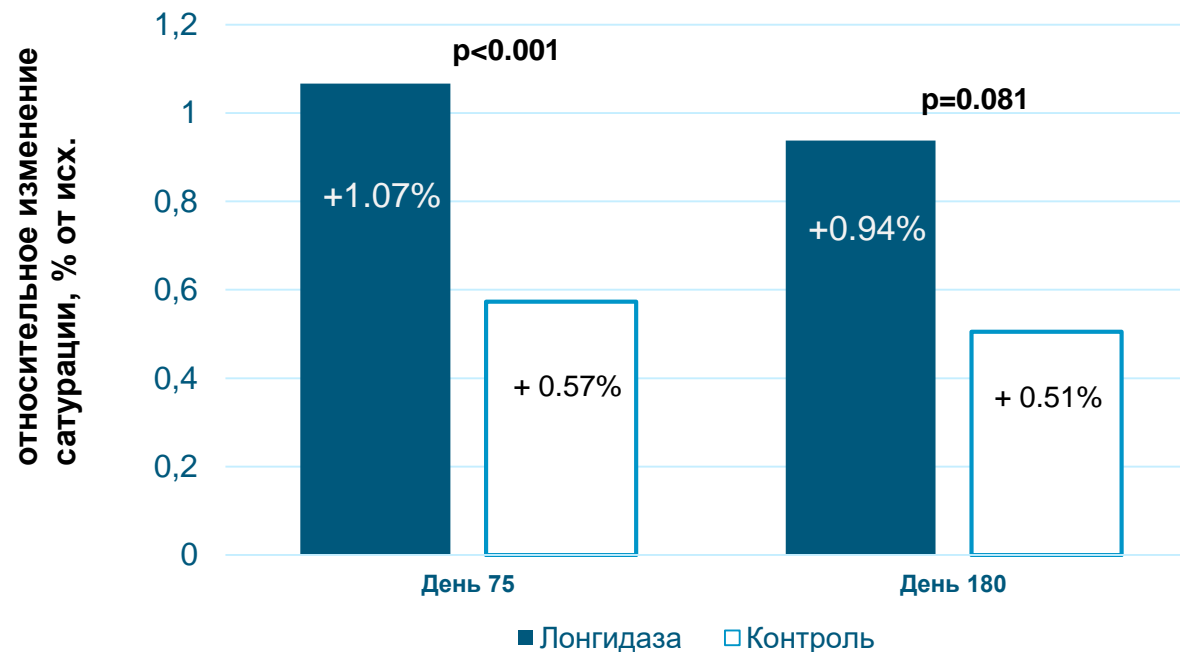
наблюдали более выраженную **положительную динамику** относительно исходного значения результата 6МШТ в сравнении с группой неактивного контроля (размер эффекта >0.5 по Cohen's d)

□ ПО ЗАВЕРШЕНИИ ПЕРИОДА НАБЛЮДЕНИЯ (ДЕНЬ 180)

различия между группами относительно исходного значения балла **сохранились** (в пользу группы Лонгидаза)

Значения результата 6МШТ для каждой из групп сравнивали с исходным значением по двум временным точкам оценки на день 75 (по завершении терапии) и день 180 (по окончании наблюдения). Популяция EES. Используются оцененные маргинальные средние. N=61 в группе Лонгидаза, N = 62 в группе контроля, метод LOCF

ОТНОСИТЕЛЬНОЕ ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ САТУРАЦИИ КАПИЛЛЯРНОЙ КРОВИ В ПОКОЕ показаны статистические различия между группами через 2,5 месяца



- ПО ОКОНЧАНИИ ТЕРАПИИ (ДЕНЬ 75) наблюдали **разницу между группами** по показателю относительное изменение сатурации в покое (в пользу группы Лонгидаза)

Значения сатурации для каждой из групп сравнивали с исходным значением по двум временным точкам: на день 75 (по завершении терапии в группе Лонгидаза и при динамическом наблюдении в группе контроля) и на день 180 (по окончании наблюдения). Популяция EES. Использованы оцененные маргинальные средние. N=68 в группе Лонгидаза, N = 69 в группе контроля на Визите 2, N=22 и N=22 на Визите 3

Клинический пример

Клинический пример

ВЫПИСНОЙ ЭПИКРИЗ №1442

██████████ 23.01.1962 г.р, 58 лет, находилась в госпитале Кстовской ЦРБ с 22.08.2020 по 16.10.2020, в т.ч. в АРО с 28.08.20 по 02.10.20 с диагнозом:

Подтвержденный случай COVID-19, тяжелой степени (ПЦР от 22.08.20).

Внегоспитальная двухсторонняя полисегментарная пневмония, КТ-4, ДН 3 ст.

Хронический бронхит, обострение, ДН 3 ст. Гипертоническая болезнь 11 ст., риск 4, НК 1 ст.

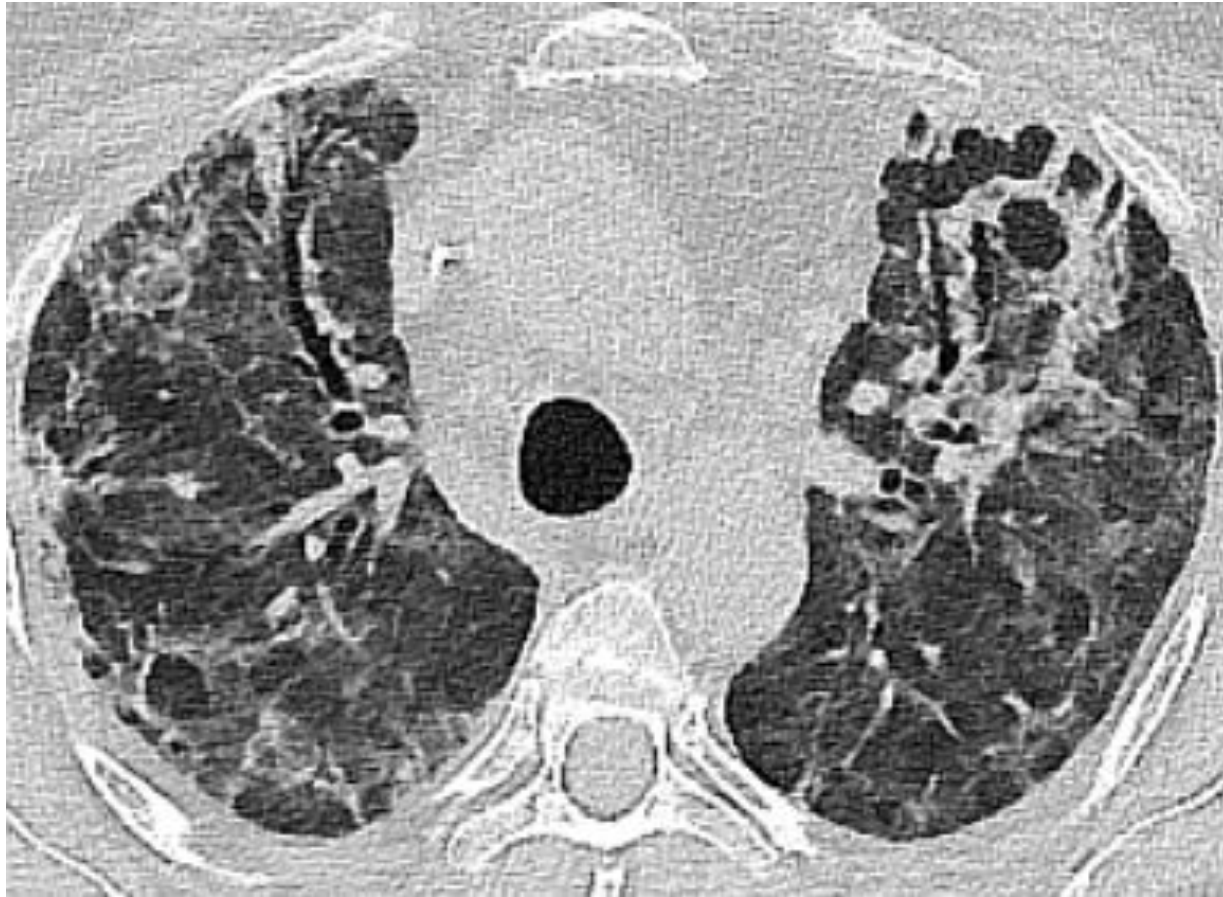
Анемия 1 ст., смешанного генеза. Нарушение углеводного обмена.

Клинический пример, динамика после курса Лонгидаза

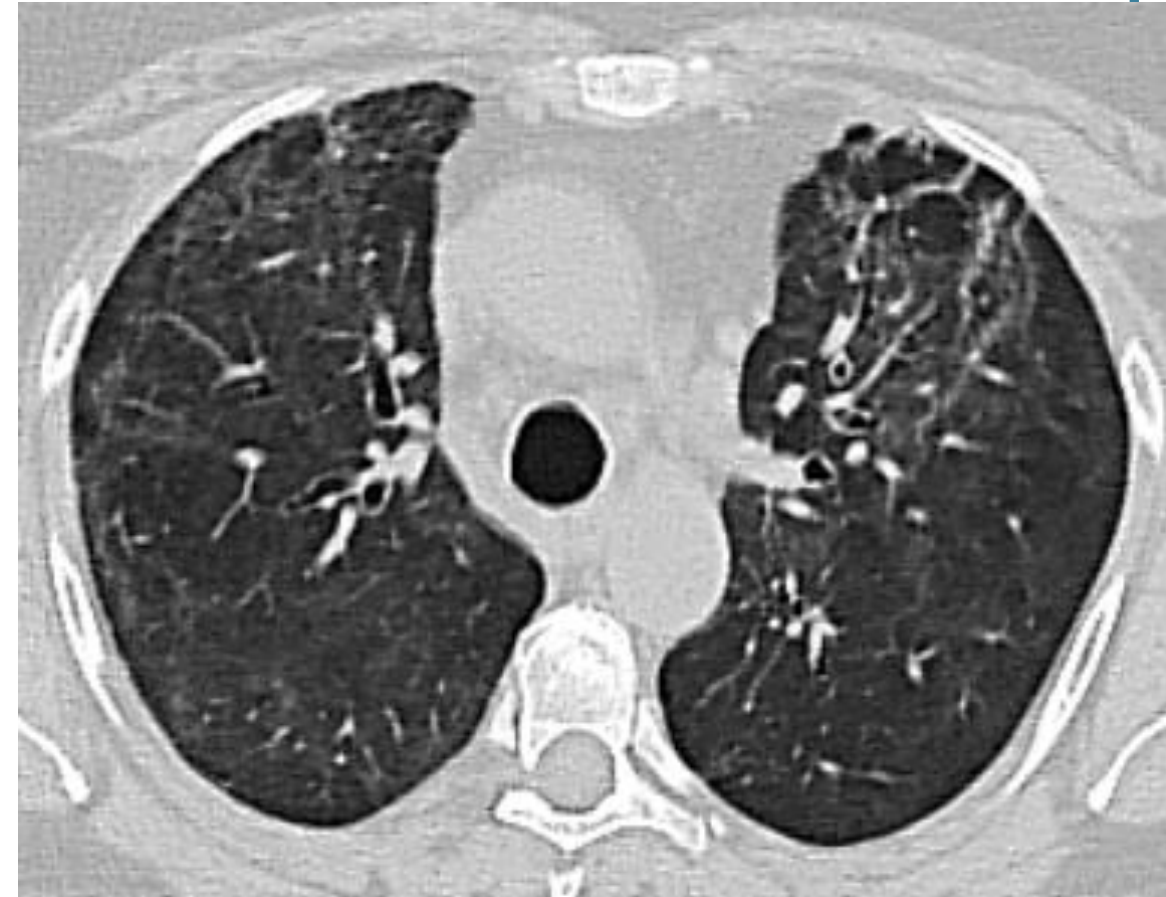
ФВД 17.12.2020г. ОФВ1 89%, ФЖЕЛ 92%, МОС 75 - 52%

ФВД 19.03.2021 ОФВ1 105%, ФЖЕЛ 107%, МОС 75 - 66%

13.10.2020



16.03.2021



Лекарственное взаимодействие

- Препарат Лонгидаза® можно комбинировать с антибиотиками, противовирусными, противогрибковыми препаратами, бронхолитиками.
- При назначении в комбинации с антибиотиками, местными анестетиками, диуретиками следует учитывать возможность увеличения биодоступности и усиления их действия.
- При совместном применении с большими дозами салицилатов, кортизона, адренокортикотропного гормона (АКТГ), эстрогенов или антигистаминных препаратов может быть снижена ферментативная активность препарата Лонгидаза®.
- Не следует применять препарат Лонгидаза® одновременно с фуросемидом, бензодиазепинами, фенитоином и адреналином.

Лонгидаза®

Показания в пульмонологии согласно инструкции:

Лечение

- Пневмосклероза
- Фиброзирующего альвеолита
- Туберкулеза (кавернозно-фиброзного, инфильтративного, туберкулом)



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ЛОНГИДАЗА® (LONGIDAZA®)