

Возможно ли применение ингаляций раствора гиалуронидазы в лечении острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов с COVID-19?

Киселёв Ю. Ю.¹, Мирзаев К. Б.², Сычёв Д. А.²

¹ — Университет Осло Метрополитен, Осло, Норвегия

² — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Аннотация. Гиалуронидаза в настоящее время не включена в российские или зарубежные рекомендации по лечению ОРДС при COVID-19 и не имеет убедительных доказательств клинической эффективности в лечении этого состояния. Применение гиалуронидазы возможно исключительно в рамках клинических исследований.

Ключевые слова: коронавирус; гиалуронидаза; острый респираторный дистресс-синдром; COVID-19

Для цитирования:

Киселёв Ю.Ю., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. Возможно ли применение ингаляций раствора гиалуронидазы в лечении острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов с COVID-19? // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №4. — С.32-34. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-32-34

Can inhalations of hyaluronidase be used in acute respiratory distress-syndrome in patients with COVID-19?

Kiselev YuYu¹, Mirzaev KB², Sychev DA²

¹ — Oslo Metropolitan University, Oslo, Norway

² — Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Abstract. Hyaluronidase is currently not included into Russian or foreign guidelines on the treatment of acute respiratory distress-syndrome in patients with COVID-19, and such treatment is not supported by evidence of clinical effectiveness. Hyaluronidase can only be used for COVID-19 within clinical trials.

Keywords: coronavirus; hyaluronidase; acute respiratory distress-syndrome; COVID-19

For citations:

Kiselev YuYu, Mirzaev KB, Sychev DA. Can inhalations of hyaluronidase be used in acute respiratory distress-syndrome in patients with COVID-19? *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;S4:32-34. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-32-34

Введение

Гиалуронидаза (МНН), код АТХ В06АА03, зарегистрирована в Государственном реестре лекарственных средств РФ ЛСР-007075/08, также зарегистрирована в США, Великобритании и странах ЕС [1–3].

Представляет собой ферментный препарат, полученный генно-инженерным способом, либо выделенный из тканей крупного рогатого скота. Расщепляет основной компонент межтканевого вещества соединительной ткани — гиалуроновую кислоту (мукополисахарид, в состав которого входят ацетил-глюкозамин и глюкуроновая кислота), уменьшает её вязкость, повышает тканевую и сосудистую проницаемость, облегчает движение жидкостей в межтканевых пространствах. Описываются также такие эффекты, как уменьшение отёчности ткани, размягчение рубцов, увеличение объёма движений в суставах, уменьшение контрактур.

В РФ применяется для лечения рубцов различного

генеза, контрактур суставов, гематом мягких тканей поверхностной локализации, гемофтальма и ретинопатии, также используется ингаляционно в лечении туберкулёза лёгких [1]. В США, Великобритании, ЕС используется в основном как вспомогательный компонент биологических лекарственных препаратов для подкожного введения, где способствует местному распространению действующего вещества в тканях, а также при лечении гематом [2–3]. Известно использование гиалуронидазы *off-label* для экстренного лечения ятрогенной эмболии сосудов сетчатки при введении косметических препаратов гиалуроновой кислоты (филлеров) [4].

В инструкции по медицинскому применению [1] указаны следующие общие противопоказания: гиперчувствительность; острые инфекционно-воспалительные заболевания; недавние кровоизлияния; острые интеркуррентные заболевания; детский возраст до 18 лет. Для ингаляционного введения: туберкулёз лёгких с выраженной дыхательной недоста-

точностью; лёгочное кровотечение, кровохарканье; сопутствующий приём эстрогенов и др. С осторожностью следует применять при беременности и в период лактации. Побочные действия: аллергические реакции и местно-раздражающее действие. В российских и зарубежных инструкциях по применению указано, что гиалуронидазу не следует применять в зоне текущего инфекционного процесса [1–3].

Возможность применения у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом при COVID-19

Вероятной базой для гипотезы о возможном терапевтическом эффекте гиалуронидазы в лечении острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) при COVID-19 послужила публикация *Shi Y и соавт.* [9], в которой на основании ранее опубликованных материалов постулировалась ведущая роль альвеолярной гиперпродукции гиалуроновой кислоты в патогенезе ОРДС и дыхательной недостаточности. В частности, *Xi Z и соавт.* [10] показали наличие значительных количеств гелеобразного прозрачного вещества в альвеолах по материалам аутопсий пациентов, погибших от COVID-19. *Hallgren R и соавт.* [11] ранее отмечал аккумуляцию гиалуроновой кислоты при ОРДС у взрослых. *Bell TJ и соавт.* [12] в эксперименте на клетках эндотелия, альвеолярного эпителия и фибробластах продемонстрировал индукцию провоспалительными цитокинами фермента, синтезирующего гиалуроновую кислоту. Таким образом, *Shi Y и соавт.* [9] представилось целесообразным использование ингаляционного введения гиалуронидазы для расщепления избыточных количеств гиалуроновой кислоты и улучшения дыхательной функции лёгких.

Анализ клинических исследований, клинических руководств, протоколов ведения пациентов с COVID-19

Поиск в системе PubMed выявил лишь две публикации о гиалуронидазе в контексте заболеваний лёгких,

где *Juul SE и соавт.* указывали на защитные эффекты гиалуроновой кислоты при бактериальной пневмонии [5], а *Uchakina ON и соавт.* отмечали повышение продукции цитокинов в ответ на воздействие гиалуроновой кислоты в животной модели ОРДС. Иных актуальных публикаций на эту тему в рецензируемых журналах нам найти не удалось. При поиске в российских и зарубежных клинических рекомендациях по лечению ОРДС, а также в российских рекомендациях по лечению COVID-19, указаний на возможное использование гиалуронидазы не обнаружено [13–16].

В российском реестре разрешений на проведение клинических исследований (КИ) и регистре клинических испытаний США информации по КИ с использованием гиалуронидазы в лечении ОРДС или COVID-19 не выявлено [7, 8].

Заключение

1. Не обнаружено убедительных данных о клинической эффективности и/или безопасности гиалуронидазы у пациентов с ОРДС при COVID-19.
2. Использование гиалуронидазы в лечении пациентов с ОРДС при COVID-19 не предусмотрено действующими инструкциями по медицинскому применению, а её применение в условиях активного инфекционно-воспалительного процесса в лёгких представляется противоречащим инструкции.
3. Применение гиалуронидазы в лечении COVID-19 возможно исключительно в рамках клинических исследований в соответствии с действующими нормативными документами и этическими нормами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Киселёв Ю.Ю. — написание текста; Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Киселёв Юрий Юрьевич

ORCID ID: 0000-0002-6753-8572

PhD, доцент факультета наук о здоровье OsloMet — Oslo Metropolitan University (Норвегия)

Мирзаев Карин Бадавиевич

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN-код: 8308-7599

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Kiselev Yuri Yu.

ORCID ID: 0000-0002-6753-8572

PhD, Associate Professor at the Faculty of Health Sciences OsloMet — Oslo Metropolitan University (Norway)

Mirzaev Karin B.

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN code: 8308-7599

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Сычёв Дмитрий Алексеевич
Автор, ответственный за переписку

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Sychev Dmitry A.

Corresponding author

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN code: 4525-7556

Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member RAS, Rector, Head Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Литература / References

1. Государственный реестр лекарственных средств. ЛСР-007075_08
2. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/021716lbl.pdf
3. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1505/smpc#INDICATIONS>
4. Oh BL, Jung C, Park KH, Hong YJ, Woo SJ. Therapeutic Intra-arterial Hyaluronidase Infusion for Ophthalmic Artery Occlusion Following Cosmetic Facial Filler (Hyaluronic Acid) Injection. *Neuro-Ophthalmology*. 2014;38(1):39–43. Published 2014 Jan 28. DOI:10.3109/01658107.2013.830134
5. Juul SE, Kinsella MG, Truog WE, Gibson RL, Redding GJ. Lung hyaluronan decreases during group B streptococcal pneumonia in neonatal piglets. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(5):1567–1570. DOI: 10.1164/ajrccm.153.5.8630603
6. Uchakina ON, Castillejo CM, Bridges CC, McKallip RJ. The role of hyaluronic acid in SEB-induced acute lung inflammation. *Clin Immunol*. 2013;146(1):56–69. DOI: 10.1016/j.clim.2012.11.002
7. www.clinicaltrials.gov
8. <https://grls.rosminzdrav.ru/CiPermissionReg.aspx>
9. Shi Y, Wang Y, Shao C et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ*. 2020 May;27(5):1451-1454. DOI: 10.1038/s41418-020-0530-3
10. 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. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):420-422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
11. Hallgren R, Samuelsson T, Laurent TC, Modig J. Accumulation of hyaluronan (hyaluronic acid) in the lung in adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1989 Mar;139(3):682-7. DOI: 10.1164/ajrccm/139.3.682
12. Bell TJ, Brand OJ, Morgan DJ et al. Defective lung function following influenza virus is due to prolonged, reversible hyaluronan synthesis. *Matrix Biol*. 2019 Jul;80:14-28. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.06.006
13. https://www.ficm.ac.uk/sites/default/files/ficm_ics_ards_guideline_-_july_2018.pdf
14. Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open Respir Res*. 2019 May 24;6(1):e000420. DOI: 10.1136/bmjresp-2019-000420
15. Клинические рекомендации «Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома». [Clinical guidelines «Diagnosis and intensive therapy of acute respiratory distress syndrome». (In Russ).] <http://far.org.ru/recomendation>
16. https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf

Материал подготовлен: 14.05.2020 г.