

Фиброз легких после перенесенной новой коронавирусной инфекции: версии и контраргументы

Е.И. Шепихин^{✉1,2}, Е.И. Шмелев¹, А.Э. Эргешов¹

¹ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия;

²ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

Аннотация

Фиброз – динамический процесс, характеризующийся типичным каскадом событий в результате сверхвыраженной репарации соединительной ткани в ответ на повреждение, проявляющийся избыточным накоплением внеклеточного матрикса. Развитие фиброза является определяющим фактором в патогенезе, клиническом течении и прогнозе многих патологических состояний, среди которых особое место занимают интерстициальные заболевания легких. По данным отечественного регистра АКТИВ, представленного Г.П. Арутюновым и соавт., среди включенных пациентов с различными комбинациями коморбидных заболеваний более чем у 1/3 (30,4%) объем поражения легочной ткани в острый период новой коронавирусной инфекции превышал 50% (КТ 3–4), а галолирующий рост числа пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию с поражением легких, возвел вопросы ее отдаленных последствий в число наиболее актуальных во внутренней медицине текущего времени. Часто в исходе перенесенного COVID-19 у пациентов сохраняются клинические и функциональные изменения, являющиеся синдромосходными с интерстициальными заболеваниями легких иного генеза, прогноз которых определяется развитием интерстициального фиброза и темпами его прогрессирования. Данная статья – попытка рассмотреть вопросы фиброгенеза у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, через призму полярных данных по иммунобиологии, клиническому течению и прогнозу.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, фиброз, постковид, прогрессирующий фибротический фенотип, иммунология, легочная функция

Для цитирования: Шепихин Е.И., Шмелев Е.И., Эргешов А.Э. Фиброз легких после перенесенной новой коронавирусной инфекции: версии и контраргументы. Терапевтический архив. 2024;96(3):298–302. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202632

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Pulmonary fibrosis after a new coronavirus infection – versions and controversies: A review

Evgeniy I. Shchepikhin^{✉1,2}, Evgene I. Shmelev¹, Atadzhan E. Ergeshov¹

¹Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia;

²Central Clinical Hospital of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

Fibrosis is a dynamic process characterized by a typical cascade of events as a result of overexpressed repair of connective tissue in response to injury, and manifested by excessive accumulation of extracellular matrix. The development of fibrosis is a determining factor in the pathogenesis, clinical course and prognosis of many diseases, among which interstitial lung diseases occupy a special place. According to a large Russian registry (ClinicalTrials.gov: NCT04492384), in a third of patients with COVID-19, the volume of lung parenchyma involvement exceeds 50% (CT 3–4). The rapid growth in the number of patients who have had a coronavirus infection with lung damage has raised the issues of its long-term consequences to the number of the most relevant in internal medicine of the current time. Often, in the outcome of a coronavirus infection, patients retain clinical and functional changes that are similar to interstitial lung diseases of a different origin, the prognosis of which is determined by the development of interstitial fibrosis and the rate of its progression. This article is an attempt to consider topical issues of fibrogenesis in patients who have undergone a new coronavirus infection through the prism of polar data on immunobiology, clinical course and prognosis.

Keywords: interstitial lung diseases, fibrosis, post-COVID, progressive fibrotic phenotype, immunology, pulmonary function

For citation: Shchepikhin EI, Shmelev EI, Ergeshov AE. Pulmonary fibrosis after a new coronavirus infection – versions and controversies: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(3):298–302. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202632

Введение

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ), течение которых осложняется развитием и прогрессированием фиброза с неуклонным снижением легочной функции (ЛФ), представляются одной из важнейших проблем ре-

спираторной медицины. Ярким примером фибротического ИЗЛ является идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), характеризующийся неуклонным прогрессированием с медианой выживаемости 3 года. Пандемическое распространение новой коронавирусной инфекции (НКИ) при-

Информация об авторах / Information about the authors

✉Шепихин Евгений Игоревич – аспирант отд. дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ ЦНИИТ, врач-пульмонолог пульмонологического отд-ния ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой». E-mail: shchepikhin11@yandex.ru

Шмелев Евгений Иванович – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд. дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ ЦНИИТ

Эргешов Атаджан Эргешович – чл.-кор РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ ЦНИИТ

✉Evgeniy I. Shchepikhin. E-mail: shchepikhin11@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9146-0904

Evgene I. Shmelev. ORCID: 0000-0002-1908-5601

Atadzhan E. Ergeshov. ORCID: 0000-0002-2494-9275

вело к галолирующему росту числа пациентов с интерстициальными изменениями в легких в исходе перенесенного COVID-19 [1]. Научные данные о прогнозе, естественном течении и потенциальном риске прогрессирующего фиброобразования в исходе перенесенного COVID-19 в настоящее время противоречивы, что обуславливает необходимость дальнейших исследований и формирования согласованных рекомендаций. Данная статья – попытка рассмотреть актуальные вопросы фиброгенеза на территории легочного интерстиция у пациентов, перенесших НКИ, через призму полярных данных по иммунобиологии, течению и прогнозу.

Общность патогенеза диффузных паренхиматозных изменений у пациентов, перенесших НКИ и ИЗЛ другой этиологии

Центральными драйверами фиброгенеза при ИЗЛ являются повторяющиеся повреждения альвеолярного эпителия и/или эндотелия с исходно сниженным по тем или иным причинам регенераторным потенциалом, приводящие к aberrантной активации мезенхимальных клеток, прежде всего (мио-)фибробластов. Будучи ключевой клеткой, секретирующей избыточные количества экстрацеллюлярного матрикса, фибробласты при фибротическом фенотипе ИЗЛ проявляют устойчивость к апоптозу, конститутивные признаки старения и митохондриальной дисфункции. В свою очередь, экстрацеллюлярный матрикс при фиброзе легких является топографически, химически и механически отличным от внеклеточного матрикса здорового легкого и по принципу обратной связи может усиливать фиброобразование [2, 3].

Некоторые звенья патогенеза ИЛФ и ИЗЛ в исходе перенесенной НКИ имеют общие генетические, иммунобиологические и биомеханические нарушения, что является весомым аргументом для настороженности в отношении развития прогрессирующего фибротического фенотипа у пациентов с интерстициальными изменениями в легких после COVID-19 [4–6].

Повреждение альвеолярного эпителия является узловым событием в фиброгенезе при ИЗЛ, а также в развитии НКИ. Респираторный эпителий, в том числе альвеолоциты 1 и 2-го типа, благодаря экспрессии на своей поверхности специфических рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2, бацигина (CD147), катепсина L1, интегринов $\alpha\beta 3$ и $\alpha\beta 6$, глюкокорегулируемого белка 78 и других, являются своего рода «воротами» для интернализации и цитопатического действия вируса [7, 8]. О выраженном повреждении альвеолярного эпителия при НКИ, помимо гистологических данных, свидетельствует повышение уровня сывороточного уровня Кребса фон ден Лунгена – KL-6 [9–12]. Этот высокомолекулярный гликопротеин, высвобождаемый поврежденными альвеолоцитами 2-го типа, известен как биомаркер неблагоприятного прогноза и тяжести ИЛФ [13, 14]. Повторяющееся или массивное повреждение альвеолярного эпителия в условиях дефектной репарации приводит к избыточной продукции как провоспалительных, так и профиброзных медиаторов, среди которых особую роль играют трансформирующий фактор роста (ТФР) β , интерлейкин-6. ТФР в настоящее время отводится одно из центральных мест в развитии и поддержании процессов фиброобразования, полифункциональность которого приводит к активации фибробластов, трансдифференцировке миофибробластов, эпителиально-мезенхимальному переходу и продукции стромальными клетками избыточного количества экстрацеллюлярно-

го матрикса [2, 15, 16]. С. Vaz de Paula и соавт. сообщают о значимо большей экспрессии ТФР- β в легочной ткани (ЛТ) у пациентов, умерших от НКИ [17]. Современные достижения в области генетики и биоинформатики позволили выявить сходства в экспрессируемых генах при ИЛФ и при поражении легких в рамках COVID-19 [6]. Таким образом, подобные сходства в цитокиновом репертуаре, клеточном микроокружении и генетическом базисе с ИЛФ легли в основу формирования концепций о риске развития прогрессирующего фиброза легких у пациентов, перенесших НКИ.

Опыт предшествующих эпидемий

Наиболее свежо в памяти врачей распространение инфекции вируса пандемического гриппа А/Н1N1 2009 г., тяжелые случаи инфицирования которым осложнялись развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Особый интерес в контексте рассматриваемой проблемы представляют отдаленные последствия эпидемии. В исследовании P. Li и соавт. оценили динамику изменений в легких по данным компьютерной томографии и обнаружили, что выраженность фиброподобных изменений (ФПИ) в легких (ретикулярные изменения, тракционные бронхоэктазии и линейные паренхиматозные тяжи) достигала пика к 3-й неделе с момента дебюта заболевания и постепенно уменьшалась до полного разрешения в процессе динамического наблюдения [18]. Таким образом, справедливо предположение о том, что в основе данных изменений мог лежать не фиброз, развившийся на территории легочного интерстиция, а обратимые воспалительные изменения, альвеолярный коллапс и транзиторные перфузионные нарушения. Отечественные данные, полученные группой исследователей под руководством С.Н. Авдеева, подтверждают обратимость рентгенологических и функциональных нарушений у пациентов, перенесших грипп А/Н1N1, течение которого было осложнено развитием ОРДС [19].

Вспышка тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного вирусом SARS-CoV, в начале 2000-х годов также поставила перед медицинским сообществом ряд важнейших вопросов, одним из которых был потенциальный риск развития фиброза и вероятность его прогрессии в исходе заболевания. Так, первоначальные данные свидетельствовали о наличии признаков фиброза в ЛТ умерших пациентов, соответствующих фибропролиферативной фазе ОРДС [20]. Однако данные длительного наблюдения за пациентами, перенесшими тяжелый острый респираторный синдром и имеющими ФПИ на компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) и сниженные параметры диффузионного теста, показали улучшение как функциональных, так и рентгенологических параметров у большинства больных. В свете полученных данных факт саморазрешения фиброза легочной паренхимы представляется крайне сомнительным, следовательно, изменения на КТ ОГК, воспринимаемые как фиброзные, могут иметь в своей основе принципиально иной патобиологический процесс [21–23].

Исследования, посвященные другой коронавирусной инфекции, вызванной MERS-CoV (вирусом ближневосточного респираторного синдрома), также не обошли стороной вопросы фиброобразования в ЛТ у пациентов, перенесших это заболевание. J. Kim и соавт. в эксперименте на мышинной модели заболевания показали выраженные гистологические признаки интерстициального фиброза с гиперэкспрессией фактора некроза опухоли α , интерлейкина-1 β , ТФР- β и коллагена I и III типов [24]. Сообщения о длительном КТ-наблюдении за пациентами, перенесшими

ближневосточный респираторный синдром, отсутствуют. Группа исследователей из Индии представила результаты контрольного рентгенологического обследования у пациентов, выздоровевших от MERS-CoV, при котором в среднем через 43 дня на обзорной рентгенограмме ОГК у 1/3 пациентов имелись косвенные признаки фиброза (сетчатая деформация легочного рисунка) [25]. Однако очевидные ограничения в методологическом аппарате и сроке наблюдения не позволяют рассматривать выявленные рентгенологические изменения и их динамику как истинно фибротические. Совокупность сведений, накопленных в период предшествующих пандемий, не позволила получить универсальное представление о риске развития и прогрессии фиброза в исходе первично вирусного поражения ЛТ, и многие вопросы остаются нерешенными до настоящего времени и встали особенно остро в период пандемии НКИ.

COVID-19 и (прогрессирующий) фиброз: закономерный исход или казуистика?

11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемическом распространении НКИ, вызванной SARS-CoV-2. С галопирующим ростом числа заболевших COVID-19 так же стремительно увеличивалось количество публикаций, посвященных различным вопросам этиопатогенеза, диагностики, патоморфологии и патобиологии, а также лечения и прогноза данного заболевания. Раньше остальных в борьбу с НКИ вступили врачи из Китая, которым и принадлежат наиболее ранние публикации о заболевании. В небольших отчетах, анализирующих особенности рентгенологической визуализации, появляются сообщения о «фиброзных» изменениях в ЛТ у пациентов в разные сроки с момента появления клинических симптомов НКИ [26, 27]. Дальнейшие исследования тоже сообщали о персистенции и прогрессии ретикулярных изменений на КТ ОГК у части пациентов, перенесших COVID-19 [28]. В китайском проспективном исследовании из 135 включенных пациентов, перенесших НКИ, у 24% наблюдались остаточные изменения на КТ ОГК через год после выписки из стационара. Большинство пациентов демонстрировали последовательное рентгенологическое и функциональное улучшение в процессе динамического наблюдения. Ни у одного пациента не наблюдалось прогрессирования интерстициальных изменений в легких и прогрессирующего снижения параметров ЛФ [29]. О полном разрешении КТ-изменений за период однолетнего наблюдения у 93% пациентов (78 из 84) сообщают М. Vocchino и соавт. Остаточные ФПИ (ретикулярные изменения, бронхоэктазии в зонах ретикулярных изменений) наблюдались только у 2% включенных в исследование пациентов. Случаев трансформации легочной паренхимы по типу «сотового легкого» и прогрессии ФПИ не зафиксировано [30]. В писании аутопсий 4 пациентов, умерших от НКИ, S. Tian и соавт. акцентировали внимание на распространенном фиброзе с отложением избытка внеклеточного матрикса в межальвеолярных перегородках, фибрина в альвеолярных пространствах и фибробластической пролиферации [31].

Не только рентгеноморфологическая характеристика патологии ЛТ, но и стойкость нарушения функциональных параметров представляет важнейшую клиническую информацию. А. Gerardo и соавт. исследовали параметры ЛФ у 53 пациентов, перенесших НКИ, через 3 и 6 мес после выписки. К 6-му месяцу наблюдения 47% пациентов имели нарушения объемно-скоростных параметров ЛФ, 28% пациентов – нарушение диффузионной способности легких [32]. Снижение показателя диффузионного теста

подтверждается результатами метаанализа, включившего 380 пациентов, перенесших COVID-19, среди которых у 39% отмечалось стойкое снижение показателя диффузионной способности легких. Однако выявленное в исследовании несоответствие снижения показателя диффузионного теста и форсированной жизненной емкости легких может свидетельствовать о преобладании перфузионных нарушений, а не фибротического ремоделирования структур легочного интерстиция [33]. В отечественном исследовании Н.А. Карчевская и соавт. также наблюдали постепенный регресс изменений на КТ ОГК у подавляющего большинства пациентов, перенесших НКИ, с объемом поражения более 50% ЛТ. Кроме того, установлено достоверное уменьшение перфузионных нарушений с течением времени [34]. Отсутствие признаков распространенного фиброза легочной паренхимы у пациентов, умерших в отдаленные сроки после НКИ, показано в исследовании М.В. Самсоновой и соавт. Основными находками на аутопсии были тромбозы мелких ветвей легочной артерии, микроинфаркты, геморагии и очаговые утолщения межальвеолярных перегородок. Таким образом, в очередной раз была подчеркнута важная роль нарушений легочной микроциркуляции и гемореологических показателей в определении исходной тяжести заболевания и последующей персистенции остаточных паренхиматозных изменений [35]. Отчасти противоположные данные получены группой исследователей из США, где среди 18 пациентов, подвергшихся хирургической биопсии по поводу длительно сохраняющихся респираторных симптомов и персистенции паренхиматозных изменений на КТ ОГК после перенесенной НКИ, у 50% (9/18) выявлены морфологические признаки обычной интерстициальной пневмонии. Интересно, что пациенты с обычной интерстициальной пневмонией принадлежали к старшей возрастной группе, и почти у 1/2 из них имелись хронические заболевания органов дыхания, предшествующие инфицированию COVID-19 [36].

Словом, текущая пандемия обострила ряд понятийных и терминологических сложностей: возникли сомнения в справедливости и уместности термина «фиброзные изменения» легочной паренхимы и «тракционные бронхоэктазии» при описании КТ ОГК у пациентов как в острый период COVID-19, так и в постковидном синдроме. Так, важным признаком фиброза легких на КТ является выявление тракционных бронхоэктазий. Необратимость последних и важная предиктивная роль при многих ИЗЛ (ИЛФ, фибротическом фенотипе гиперчувствительного пневмонита и др.) не вызывают сомнения. Однако все чаще появляются данные об обратимости принятых за тракционные бронхоэктазы изменений в отдаленный период после перенесенной НКИ. Q. Hu и соавт. сообщили о разрешении псевдотракционных бронхоэктазов у 75% пациентов через 4 мес после ОРДС, осложнившего течение НКИ [37]. Таким образом, представляется важным крайне осторожное использование терминов «фиброз» и «тракционные бронхоэктазы» в контексте описания рентгенологических изменений в исходе НКИ.

Заключение

Интерстициальные болезни легких (ИБЛ) – гетерогенная группа патологических состояний, происходящих на территории легочного интерстиция. Распространенность ИБЛ, по данным эпидемиологических исследований, составляет более 76 случаев на 100 тыс. населения в год в Европейском регионе [38]. Естественное течение и прогноз заболеваний, входящих в группу ИБЛ, могут диаметрально

различаться. Установлено, что во многом прогноз исхода ИБЛ определяется развитием фиброза интерстиция и темпом его прогрессирования [39]. В условиях пандемии стремительно нарастает популяция пациентов, имеющих сохраняющиеся респираторные симптомы и паренхиматозные аномалии на КТ ОГК после перенесенной НКИ. Несмотря на то что в подавляющем большинстве случаев происходит разрешение рентгенологических и функциональных нарушений, остается часть пациентов с высоким бременем респираторных симптомов, стойкими изменениями на КТ ОГК и нарушенными параметрами ЛФ. Фибротический их характер, а тем более прогрессирующий фенотип, представляются крайне редким явлением. Учитывая принадлежность большинства подобных пациентов к старшей возрастной группе, нельзя исключать тот факт, что COVID-19 и возрастающая доступность КТ высокого разрешения позволили выявить не диагностированные ранее или субклинически текущие ИЗЛ, а быть может, в части случаев НКИ хронологически совпала с дебютом ИЗЛ принципиально иной этиологии. Опубликованные данные морфологических исследований био- и аутопсийного материала свидетельствуют о том, что в большинстве случаев длительно сохраняющиеся ФПИ в легких могут быть представлены медленно разрешающейся организующейся пневмонией и, вероятно, коллапсом альвеол из-за дефекта эндогенного сурфактанта [40–42]. Кроме того, ключевые позиции в развитии поражения ЛТ у пациентов с НКИ в разные периоды заболевания занимают нарушения микроциркуляции и тромбоз мелких ветвей легочной артерии,

что отчасти подтверждается не только гистоморфологическими данными, но и обратимостью таких нарушений и успехом стратегий антикоагулянтной терапии. Большинство вопросов, обозначенных в статье, остается актуальными, и поиск ответов на них будет продолжен.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких
ИБЛ – интерстициальные болезни легких
ИЛФ – идиопатический легочный фиброз
КТ – компьютерная томография
ЛТ – легочная ткань
ЛФ – легочная функция

НКИ – новая коронавирусная инфекция
ОГК – органы грудной клетки
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ТФР – трансформирующий фактор роста
ФПИ – фиброподобные изменения

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., и др. Регистр «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ). Оценка влияния комбинаций исходных сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19 на прогноз. *Терапевтический архив*. 2022;94(1):32–47 [Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. ACTIV SARS-CoV-2 registry (Analysis of Chronic Non-infectious Diseases Dynamics After COVID-19 Infection in Adult Patients). Assessment of impact of combined original comorbid diseases in patients with COVID-19 on the prognosis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(1):32–47 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.01.201320
2. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of fibrotic lung diseases. *N Engl J Med*. 2020;383(10):958–68. DOI:10.1056/NEJMra2005230
3. Mei Q, Liu Z, Zuo H, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: An update on pathogenesis. *Front Pharmacol*. 2022;12:797292. DOI:10.3389/fphar.2021.797292
4. John AE, Joseph C, Jenkins G, Tatler AL. COVID-19 and pulmonary fibrosis: A potential role for lung epithelial cells and fibroblasts. *Immunol Rev*. 2021;302(1):228–40. DOI:10.1111/imr.12977
5. Udawadia ZF, Koul PA, Richeldi L. Post-COVID lung fibrosis: The tsunami that will follow the earthquake. *Lung India*. 2021;38(Suppl.):S41–7. DOI:10.4103/lungindia.lungindia_818_20
6. Allen RJ, Guillen-Guio B, Croot E, et al. Genetic overlap between idiopathic pulmonary fibrosis and COVID-19. *Eur Respir J*. 2022;60(1):2103132. DOI:10.1183/13993003.03132-2021
7. Aguiar JA, Tremblay BJ, Mansfield MJ, et al. Gene expression and in situ protein profiling of candidate SARS-CoV-2 receptors in human airway epithelial cells and lung tissue. *Eur Respir J*. 2020;56(3):2001123. DOI:10.1183/13993003.01123-2020
8. Calver CJ, John AE, Organ L, et al. The novel coronavirus SARS-CoV-2 binds RGD integrins and upregulates avb3 integrins in COVID-19 infected lungs. *Thorax*. 2021;76(Suppl. 1):A1-256. DOI:10.1136/thorax-2020-BTSabstracts.37
9. D'Agnillo F, Walters KA, Xiao Y, et al. Lung epithelial and endothelial damage, loss of tissue repair, inhibition of fibrinolysis, and cellular senescence in fatal COVID-19. *Sci Transl Med*. 2021;13(620):eabj7790. DOI:10.1126/scitranslmed.abj7790
10. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*. 2020;77(2):198–209. DOI:10.1111/his.14134
11. Peng DH, Luo Y, Huang LJ, et al. Correlation of Krebs von den Lungen-6 and fibronectin with pulmonary fibrosis in coronavirus disease 2019. *Clin Chim Acta*. 2021;517:48–53. DOI:10.1016/j.cca.2021.02.012
12. Xue M, Zhang T, Chen H, et al. Krebs von den Lungen-6 as a predictive indicator for the risk of secondary pulmonary fibrosis and its reversibility in COVID-19 patients. *Int J Biol Sci*. 2021;17(6):1565–73. DOI:10.7150/ijbs.58825
13. d'Alessandro M, Bergantini L, Cameli P, et al. Krebs von den Lungen-6 as a biomarker for disease severity assessment in interstitial lung

- disease: A comprehensive review. *Biomark Med.* 2020;14(8):665-74. DOI:10.2217/bmm-2019-0545
14. Chung C, Kim J, Cho HS, Kim HC. Baseline serum Krebs von den Lungen-6 as a biomarker for the disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sci Rep.* 2022;12(1):8564. DOI:10.1038/s41598-022-12399-8
 15. Inui N, Sakai S, Kitagawa M. Molecular pathogenesis of pulmonary fibrosis, with focus on pathways related to TGF- β and the ubiquitin-proteasome pathway. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):6107. DOI:10.3390/ijms22116107
 16. Ye Z, Hu Y. TGF β 1: Gentlemanly orchestrator in idiopathic pulmonary fibrosis (Review). *Int J Mol Med.* 2021;48(1):132. DOI:10.3892/ijmm.2021.4965
 17. Vaz de Paula CB, 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
 18. Li P, Zhang JF, Xia XD, et al. Serial evaluation of high-resolution CT findings in patients with pneumonia in novel swine-origin influenza A (H1N1) virus infection. *Br J Radiol.* 2012;85(1014):729-35. DOI:10.1259/bjr/85580974
 19. Авдеев С.Н., Карчевская Н.А., Баймаканова Г.Е., Черняк А.В. Годичное наблюдение за больными, перенесшими острое повреждение легких/острый респираторный дистресс-синдром, вызванный вирусом гриппа А/Н1Н1. *Пульмонология.* 2011;(4):58-66 [Avdeev SN, Karchevskaya NA, Baimakanova GE, Cherniak AV. A one-year follow-up study of patients survived after ALI/ARDS caused by influenza A/H1N1. *Pulmonologiya.* 2011;(4):58-66 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2011-0-4-58-66
 20. Gu J, Korteweg C. Pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *Am J Pathol.* 2007;170(4):1136-47. DOI:10.2353/ajpath.2007.061088
 21. Li TS, Gomersall CD, Joynt GM, et al. Long-term outcome of acute respiratory distress syndrome caused by severe acute respiratory syndrome (SARS): An observational study. *Crit Care Resusc.* 2006;8(4):302-8.
 22. Wong KT, Antonio GE, Hui DS, et al. Severe acute respiratory syndrome: Thin-section computed tomography features, temporal changes, and clinicoradiologic correlation during the convalescent period. *J Comput Assist Tomogr.* 2004;28(6):790-5. DOI:10.1097/00004728-200411000-00010
 23. Huntley CC, Patel K, Bil Bushra SE, et al. Pulmonary function test and computed tomography features during follow-up after SARS, MERS and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Res.* 2022;8(2):00056-2022. DOI:10.1183/23120541.00056-2022
 24. Kim J, Yang YL, Jeong Y, Jang YS. Middle east respiratory syndrome-coronavirus infection into established hDPP4-transgenic mice accelerates lung damage via activation of the pro-inflammatory response and pulmonary fibrosis. *J Microbiol Biotechnol.* 2020;30(3):427-38. DOI:10.4014/jmb.1910.10055
 25. Das KM, Lee EY, Singh R, et al. Follow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery. *Indian J Radiol Imaging.* 2017;27(3):342-9. DOI:10.4103/ijri.IJRI_469_16
 26. Zhou S, Wang Y, Zhu T, Xia L. CT features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia in 62 patients in Wuhan, China. *Am J Roentgenol.* 2020;214(6):1287-94. DOI:10.2214/AJR.20.22975
 27. Pan Y, Guan H, Zhou S, et al. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): A study of 63 patients in Wuhan, China. *Eur Radiol.* 2020;30(6):3306-9. DOI:10.1007/s00330-020-06731-x
 28. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):425-34. DOI:10.1016/S1473-3099(20)30086-4
 29. Wu X, Liu X, Zhou Y, et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: A prospective study. *Lancet Respir Med.* 2021;9(7):747-54. DOI:10.1016/S2213-2600(21)00174-0
 30. Bocchino M, Lieto R, Romano F, et al. Chest CT-based assessment of 1-year outcomes after moderate COVID-19 pneumonia. *Radiology.* 2022;305(2):479-85. DOI:10.1148/radiol.220019
 31. Tian S, Xiong Y, Liu H, et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol.* 2020;33(6):1007-14. DOI:10.1038/s41379-020-0536-x
 32. Gerardo AM, Almeida T, Maduro S, et al. Función pulmonar, capacidad funcional y estado de salud en una cohorte de sobrevivientes de COVID-19 a los 3 y 6 meses después del alta hospitalaria. *Rev Med Clin.* 2021;20215(2):e11052105023.
 33. 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):328-37. DOI:10.1016/j.pulmoe.2020.10.013
 34. Карчевская Н.А., Skorobogach И.М., Черняк А.В., и др. Результаты отдаленного обследования пациентов после COVID-19. *Терапевтический архив.* 2022;94(3):378-88 [Karchevskaya NA, Skorobogach IM, Cherniak AV, et al. Long-term follow-up study of post-COVID-19 patients. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(3):378-88 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.03.201399
 35. Самсонова М.В., Контрощиков А.С., Черняев А.Л., и др. Патогистологические изменения в легких в отдаленные сроки после COVID-19. *Пульмонология.* 2021;31(5):571-9 [Samsonova MV, Kontorschikov AS, Cherniaev AL, et al. Long-term pathological changes in lungs after COVID-19. *Pulmonologiya.* 2021;31(5):571-9 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2021-31-5-571-579
 36. Konopka KE, Perry W, Huang T, et al. Usual interstitial pneumonia is the most common finding in surgical lung biopsies from patients with persistent interstitial lung disease following infection with SARS-CoV-2. *EClinicalMedicine.* 2021;42:101209. DOI:10.1016/j.eclinm.2021.101209
 37. Hu Q, Liu Y, Chen C, et al. Reversible bronchiectasis in COVID-19 survivors with acute respiratory distress syndrome: Pseudobronchiectasis. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:739857. DOI:10.3389/fmed.2021.739857
 38. Olson A, Hartmann N, Patnaik P, et al. Estimation of the prevalence of progressive fibrosing interstitial lung diseases: Systematic literature review and data from a physician survey. *Adv Ther.* 2021;38(2):854-67. DOI:10.1007/s12325-020-01578-6
 39. Kolb M, Vašáková M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res.* 2019;20(1):57. DOI:10.1186/s12931-019-1022-1
 40. Ng BH, Ban AY, Nik Abeed NN, Faisal M. Organising pneumonia manifesting as a late-phase complication of COVID-19. *BMJ Case Reports.* 2021;14(10):e246119. DOI:10.1136/bcr-2021-246119
 41. Golbets E, Kaplan A, Shafat T, et al. Secondary organizing pneumonia after recovery of mild COVID-19 infection. *J Med Virol.* 2022;94(1):417-23. DOI:10.1002/jmv.27360
 42. Аверьянов А.В., Дивакова Т.И., Балионис О.И., и др. Постковидное поражение легких с дыхательной недостаточностью: есть ли терапевтические инструменты? *Практическая пульмонология.* 2021;(3):11-5 [Averyanov AV, Divakova TI, Balionis OI, et al. Post-COVID lung tissue damage with respiratory failure: Are there any therapeutic tools? *Practical Pulmonology.* 2021;(3):11-5 (in Russian)]. DOI:10.24412/2409-6636-2021-12416

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.07.2022



OMNIDOCTOR.RU