

Клинико-морфологические особенности поражения легких в отдаленные сроки после перенесенного SARS-CoV-2

Г.Е. Баймаканова^{✉1}, М.В. Самсонова^{1,2}, А.Л. Черняев²⁻⁴, А.С. Конторшиков³, А.С. Белевский⁴

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия;

³ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить клинический и гистологический профиль ткани легких у пациентов с персистирующим поражением легких, стойкими респираторными симптомами и компьютерной томографической (КТ) картины после перенесенной инфекции SARS-CoV-2.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 15 пациентов (7 женщин и 8 мужчин), средний возраст – 57,7 года. Всем пациентам выполнены лабораторные исследования, КТ органов грудной клетки, эхокардиография, функция внешнего дыхания. Образцы легких и бронхоальвеолярного лаважа получены с помощью фибробронхоскопии, трансбронхиальной щипцовой (2 пациента), криобиопсии легких (11 пациентов), открытая биопсия выполнена у 2 пациентов. В бронхоальвеолярном лаваже определяли клеточный состав, ДНК герпес-вирусов, SARS-CoV-2, *Mycobacterium tuberculosis* complex, индекс оптической плотности галактоманна, рост бактериальной и грибковой микрофлоры. SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции также определяли в образцах со слизистой носа, зева и в кале.

Результаты. Показано, что у пациентов после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 со стойкими респираторными симптомами, функциональными нарушениями и КТ-картиной после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 не обнаружено истинного легочного фиброза. Выявленные изменения соответствуют актуальной и/или разрешающейся инфекции и воспалительному процессу.

Заключение. Таким образом, у пациентов после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 со стойкими респираторными симптомами, функциональными нарушениями и КТ-картиной после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 не обнаружено истинного легочного фиброза. Выявленные изменения соответствуют актуальной и/или разрешающейся инфекции и воспалительному процессу.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, интерстициальная пневмония, легочный фиброз

Для цитирования: Баймаканова Г.Е., Самсонова М.В., Черняев А.Л., Конторшиков А.С., Белевский А.С. Клинико-морфологические особенности поражения легких в отдаленные сроки после перенесенного SARS-CoV-2. Терапевтический архив. 2024;96(3):218–227.

DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202647

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

Clinical and morphological features of lung injury long-term after SARS-CoV-2 recovery

Gulsara E. Baimakanova^{✉1}, Maria V. Samsonova^{1,2}, Andrey L. Chernyaev²⁻⁴, Andrey S. Kontorshchikov³, Andrey S. Belevskiy⁴

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

²Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia;

³Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia;

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the clinical and histological profile of lung tissue in patients with persistent pulmonary disease, respiratory symptoms and CT findings after SARS-CoV-2 infection.

Materials and methods. The study included 15 patients (7 females and 8 males) with a mean age of 57.7 years. All patients underwent laboratory tests, chest computed tomography, echocardiography, and pulmonary function tests. Pulmonary tissue and bronchoalveolar lavage samples were obtained by fibrobronchoscopy, transbronchial forceps (2 patients), and lung cryobiopsy (11 patients); open biopsy was performed in 2 patients. Cellular composition, herpesvirus DNA, SARS-CoV-2, *Mycobacterium tuberculosis* complex, galactomannan optical density index, and bacterial and fungal microflora growth were determined in bronchoalveolar lavage. SARS-CoV-2 was also identified in samples from the nasal mucosa, throat and feces using a polymerase chain reaction.

Results. The results showed no true pulmonary fibrosis in patients recovered from SARS-CoV-2 infection with persistent respiratory symptoms, functional impairment, and CT findings after SARS-CoV-2 infection. The observed changes comply with the current and/or resolving infection and inflammatory process.

Conclusion. Thus, no true pulmonary fibrosis was found in patients after SARS-CoV-2 infection with persistent respiratory symptoms, functional impairment, and CT findings. The observed changes comply with the current and/or resolving infection and inflammatory process.

Keywords: SARS-CoV-2, interstitial pneumonia, pulmonary fibrosis

For citation: Baimakanova GE, Samsonova MV, Chernyaev AL, Kontorshchikov AS, Belevskiy AS. Clinical and morphological features of lung injury long-term after SARS-CoV-2 recovery. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(3):218–227. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202647

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Баймаканова Гульсара Есенгельдиевна – д-р мед. наук, зав. отд. пульмонологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: g.baimakanova@mknc.ru

Самсонова Мария Викторовна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. патоморфологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», зав. лаб. патологической анатомии ФГБУ «НИИ пульмонологии»

[✉]Gulsara E. Baimakanova. E-mail: g.baimakanova@mknc.ru; ORCID: 0000-0001-8198-9313

Maria V. Samsonova. ORCID: 0000-0001-8170-1260

В то время как мир борется с новыми волнами инфекций, вызванных вариантами вируса SARS-CoV-2, актуальной проблемой для здравоохранения являются долгосрочные последствия COVID-19 [1–3]. Примерно 31–69% пациентов с COVID-19 страдают от его последствий [4], которые определяются как ряд новых, рецидивирующих или продолжающихся проблем со здоровьем через ≥ 4 нед после первоначального заражения SARS-CoV-2 [5, 6]. Симптомы могут сохраняться месяцы или годы у части пациентов, определяются как длительный COVID (Long-COVID), постковидный синдром (post-COVID syndrome) или постострые последствия COVID-19 (PASC, post-acute sequelae of COVID-19) [2–4]. Длительное течение COVID-19 приводит к повреждению множества органов с преимущественными проявлениями со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, затрагивая также нервную систему и психический статус пациентов. В большинстве исследований сообщается о различных последствиях COVID-19 для здоровья человека в течение 1–2 лет после острой инфекции на основании анализа клинических, лабораторных и функциональных данных [5, 7–12].

Во время острой фазы COVID-19 вирусная пневмония являлась основной причиной госпитализации из-за развития дыхательной недостаточности. Клинические проявления и лечение острой фазы COVID-19 в настоящее время лучше изучены, но данных о долгосрочных последствиях COVID-19 по-прежнему недостаточно. Распространенность стойких аномалий легочной ткани на компьютерной томографии (КТ) колеблется от 7 до 94% через год после выписки и варьирует в зависимости от тяжести заболевания у пациентов, включенных в исследования [5, 7, 13–19].

Легочный фиброз на этапе выздоровления привлекает особое внимание, его распространенность широко варьирует в разных исследованиях и колеблется от 0 до 72% [18, 20–22]. Остается неясным, представляет ли фиброподобное поражение истинное фиброзное заболевание легких и каковы темпы его прогрессирования. Патогистологические данные изучены в острый период болезни, в основном по данным аутопсий, а исследования аутопсий и биопсий по долгосрочному наблюдению немногочисленны [23–25].

Цель исследования – изучение клинического и гистологического профиля ткани легких у пациентов с персистирующим поражением легких, стойкими респираторными симптомами и КТ-картиной после перенесенной инфекции SARS-CoV-2.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 15 пациентов (7 женщин и 8 мужчин) старше 18 лет с документированным диагнозом перенесенной инфекции SARS-CoV-2 и пора-

жением легких по данным КТ от 10 до 95% объема легких. Средний возраст составил 57,7 года (диапазон 30–76 лет). Ни один пациент не вакцинирован против SARS-CoV-2.

У всех больных проанализированы демографические показатели, стаж курения, индекс массы тела, информация о сопутствующих заболеваниях, предшествующей терапии, числе госпитализаций после перенесенного первого эпизода SARS-CoV-2, а также актуальные симптомы и физические признаки. Всем пациентам выполнены общий и биохимический анализы крови, исследован уровень общих иммуноглобулинов М, G, A, E, проведены КТ органов грудной клетки (ОГК), эхокардиография, исследование функции внешнего дыхания, включавшее спирометрию, бодиплетизмографию, измерения диффузионной способности легких; проведено ревмо-иммунологическое исследование с определением аутоантител к экстрагируемым ядерным антигенам (Sm, SS-A, SS-B, PM-B, SSA/Ro-52), антител к гистидин-гРНК-синтетазе (Jo-1), антител к ядерному антигену пролиферирующих клеток (PCNA), антицентромерных антител (CENT-B), антител к двуспиральной (нативной) ДНК (dsDNA), Histones, Nucleosomes, антител к рибосомальному белку Р (Rib.P-protein), антител к митохондриям (AMA-M2), антител к негистоновому хромосомному белку Scl-70 (фермент топоизомераза I с молекулярной массой 70 кДа).

Морфологическое исследование выполнено в среднем через 169,3 дня после острого эпизода инфекции SARS-CoV-2. Образцы легких и бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) получены с помощью фибробронхоскопии, трансбронхиальной криобиопсии легких (11 пациентов), по стандартизированной методологии. Открытая биопсия выполнена у 2 пациентов, щипцовая трансбронхиальная биопсия – у 2 пациентов. В БАЛ определяли клеточный состав, ДНК цитомегаловируса (ЦМВ), герпес-вирусов 1, 2, 6-го типов, вируса Эпштейна–Барр, *Pneumocystis jirovicii*, SARS-CoV-2, *Mycobacterium tuberculosis* complex, индекс оптической плотности галактоманнана, рост бактериальной и грибковой микрофлоры. SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) также определяли в образцах со слизистой носа, зева и в кале.

Результаты

Характеристика пациентов приведена в табл. 1, 2.

На момент биопсии легких все пациенты имели отрицательный результат ПЦР SARS-CoV-2 мазка из верхних дыхательных путей и кала. Общей жалобой всех пациентов стали одышка и общая слабость. У 12 пациентов отмечена дыхательная недостаточность, у 10 – 3–4 эпизода госпитализации по поводу лихорадки и развития/усугубления дыхательной недостаточности. Во время этих госпитализа-

Информация об авторах / Information about the authors

Черняев Андрей Львович – д-р мед. наук, проф., зав. отд. фундаментальной пульмонологии ФГБУ «НИИ пульмонологии», вед. науч. сотр. НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», проф. каф. патологической анатомии и клинической патологической анатомии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Конторшиков Андрей Сергеевич – ординатор лаб. клинической морфологии НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Белевский Андрей Станиславович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», президент Российского респираторного общества, гл. внештатный специалист – пульмонолог Департамента здравоохранения г. Москвы

Andrey I. Chernyaev. ORCID: 0000-0002-0158-7056

Andrey S. Kontorshchikov. ORCID: 0000-0002-1032-0353

Andrey S. Belevskiy. ORCID: 0000-0001-6050-724X

Таблица 1. Клинические, лабораторные и функциональные данные пациентов

Table 1. Clinical, laboratory and functional data of patients

Пациент	Пол	Возраст, лет	Срок после острого эпизода COVID-19, дней	Сопутствующая патология	Одышка по шкале mMRC, баллы	SpO ₂ , %	Лейкоциты крови, ×10 ⁹ /л	СРБ, мг/л	ФЖЕЛ, % от должного	DLCO, % от должных
1	Мужчина	58	30	ХОБЛ	2	97	7,6	30,0	60	69
2	Мужчина	51	107	Сахарный диабет Ожирение Бронхиальная астма ХОБЛ	3	88	10,4	28,6	38	20
3	Мужчина	68	260	–	2	89	6,8	5,1	69	44
4	Мужчина	67	77	ИБС Гипертоническая болезнь	3	92	7,3	0,3	69	20
5	Мужчина	67	105	Гипертоническая болезнь Сахарный диабет	3	88	8,8	10,0	55	24
6	Мужчина	60	148	Гипертоническая болезнь Сахарный диабет	3	86	6,2	0,9	50	22
7	Женщина	63	220	Сахарный диабет	3	87	9,6	1,5	58	24
8	Женщина	31	195	Рассеянный склероз Вторичный иммунодефицит	2	90	11,5	104	51	60
9	Женщина	33	40	Лимфома Ходжкина Вторичный иммунодефицит	2	89	6,3	86,8	70	29
10	Женщина	30	250	–	2	91	5,2	2,8	65	35
11	Мужчина	63	481	Рак легкого (плоскоклеточный неороговевающий)	2	89	6,7	4,2	60	25
12	Женщина	64	126	–	2	95	6,2	2,3	68	65
13	Женщина	64	48	–	3	90	7,1	3,4	62	30
14	Женщина	70	286	Неходжкинская лимфома	2	90	5,4	3,6	69	55
15	Мужчина	76	167	ХОБЛ ИБС Сахарный диабет	2	95	5,0	2,8	68	63

Примечание. SpO₂ – степень насыщения крови кислородом, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СРБ – С-реактивный белок.

ций у 2 пациентов подтверждена инфекция ЦМВ, у 1 – внеочередной герпес, у 5 пациентов – легочная бактериальная инфекция, в том числе у 1 – *Aspergillus fumigatus*. Во время повторных госпитализаций все пациенты получали антибактериальную терапию, дополнительно – системные глюкокортикостероиды, 2 пациента во время второй госпитализации – барицитиниб, при доказанной герпес-вирусной и грибковой инфекции – соответствующую терапию.

В анализах крови на момент выполнения биопсии у 1 пациента выявлен незначительный лейкоцитоз, у 2 – лимфопения, у 2 – повышение уровня D-димера. Уровень

С-реактивного белка повышен у 6 пациентов, значительно – у 2 человек.

Ревмо-иммунологическое тестирование не выявило отклонений. Рост грамотрицательной микрофлоры в БАЛ получен у 1 пациента, ПЦР ЦМВ – у 1 пациента. У 2 пациентов обнаружено персистирование SARS-CoV-2 на фоне вторичного лекарственно-индуцированного иммунодефицита. По функции внешнего дыхания у всех пациентов отмечалось снижение объемных показателей и диффузионной способности легких. У 3 пациентов обнаружена легочная гипертензия 1-й степени.

Таблица 2. Характеристика КТ-картины легких, БАЛ, морфологии легких пациентов

Table 2. Characteristics of the CT pattern of the lungs, bronchoalveolar lavage, lung morphology of patients

Паци- ент	КТ (COVID-19)	КТ (post-COVID-19)	ПЦР SARS- CoV-2 в БАЛ	Морфология
1	КТ-1, «матовое стекло»	«Матовое стекло» Консолидат	Не обнаружен	Очаговые интраальвеолярные кровоизлияния с фокальным отеком и гиалиновыми мембранами
2	КТ-4, «матовое стекло»	«Матовое стекло» Консолидат Ретикулярный паттерн	Не обнаружен	фНСИП Очаговый фиброателектаз
3	КТ-4, «матовое стекло»	«Матовое стекло» Ретикулярный паттерн	Не обнаружен	кНСИП, интраальвеолярные кровоизлияния
4	КТ-2, «матовое стекло»	«Матовое стекло» Консолидат Ретикулярный паттерн	Не обнаружен	кНСИП
5	КТ-4, «матовое стекло»	«Матовое стекло» Консолидат Ретикулярный паттерн	Не обнаружен	ОП
6	КТ-4, «матовое стекло»	«Матовое стекло» Ретикулярный паттерн	Не обнаружен	кНСИП Очаговый интерстициальный Перибронхиальный фиброз
7	КТ-4, «матовое стекло»	«Матовое стекло» Консолидат Ретикулярный паттерн	Не обнаружен	фНСИП Очаговый фиброателектаз
8	КТ-2, «матовое стекло»	«Матовое стекло» Консолидат Ретикулярный паттерн	Обнаружен	кНСИП
9	КТ-3, «матовое стекло»	«Матовое стекло» Консолидат	Обнаружен	ОП Очаговые интраальвеолярные кровоизлияния
10	КТ-4, «матовое стекло»	«Матовое стекло» Ретикулярный паттерн	Не обнаружен	кНСИП Очаговая жировая инфильтрация
11	КТ-3, «матовое стекло»	«Матовое стекло» Консолидат Ретикулярный паттерн Образование правого легкого 36×31×51 мм	Не обнаружен	ОП
12	КТ-2, «матовое стекло»	«Матовое стекло» Консолидат	Не обнаружен	ОП Гнойный бронхит
13	КТ-4, «матовое стекло»	«Матовое стекло» Консолидат Ретикулярный паттерн	Не обнаружен Обнаружен ПЦР ЦМВ и рост <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter baumani</i>	ОП
14	КТ-2, «матовое стекло»	«Матовое стекло» Консолидат	Не обнаружен	Очаговый интерстициальный перибронхиальный фиброз
15	КТ-2, «матовое стекло»	«Матовое стекло» Консолидат	Не обнаружен	Интраальвеолярные кровоизлияния

Примечание. кНСИП – клеточный тип неспецифической интерстициальной пневмонии, фНСИП – фибротический тип неспецифической интерстициальной пневмонии.

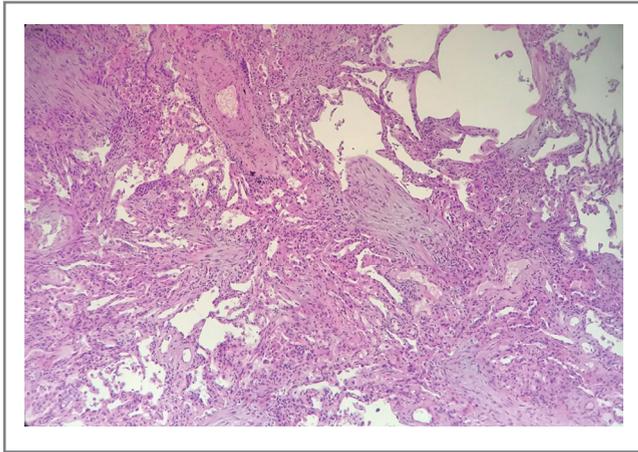


Рис. 1. Очаговая ОП. Окраска гематоксин-эозином.

Fig. 1. Organizing focal pneumonia. Hematoxylin and eosin staining.

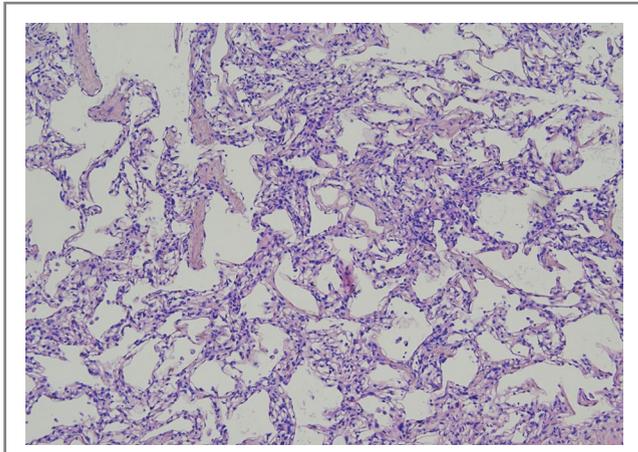


Рис. 2. Клеточный вариант НСИП. Окраска гематоксин-эозином.

Fig. 2. Cellular type of nonspecific interstitial pneumonia. Hematoxylin and eosin staining.

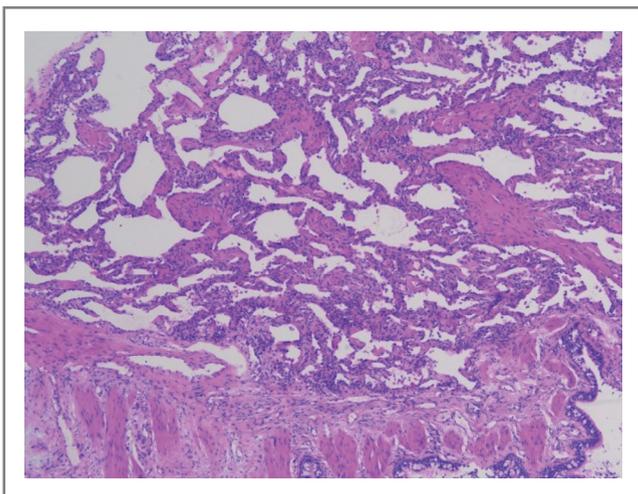


Рис. 3. Фиброзный вариант НСИП. Окраска гематоксин-эозином.

Fig. 3. Fibrous type of nonspecific interstitial pneumonia. Hematoxylin and eosin staining.

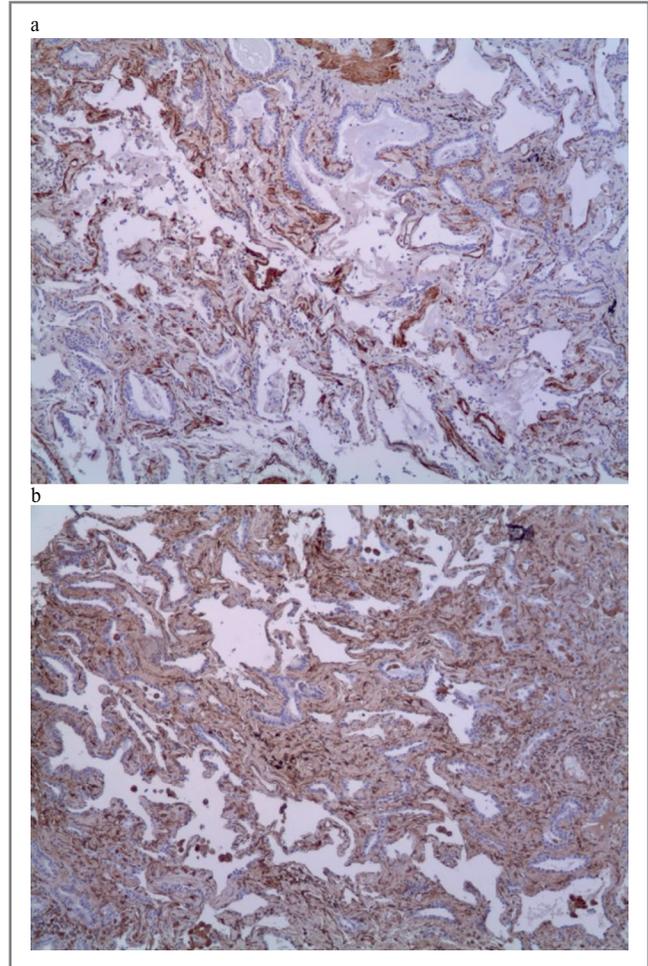


Рис. 4. Фиброзный вариант НСИП: утолщение межальвеолярных перегородок за счет пролиферации миофибробластов и фибробластов. Иммуногистохимия: а – SMA; b – vimentin.

Fig. 4. Fibrous type of nonspecific interstitial pneumonia: thickening of the interalveolar septum due to the proliferation of myofibroblasts and fibroblasts. Immunohistochemistry: a – SMA; b – vimentin.

Цитология БАЛ у всех больных характеризовалась повышением лимфоцитов и нейтрофилов, у 3 обнаружены эозинофилы 1–3%. Гистологическое исследование образцов биопсий легких выявило разные паттерны. Наиболее часто встречались организуемая пневмония – ОП (рис. 1) и клеточный вариант неспецифической интерстициальной пневмонии – НСИП (рис. 2) – у 5 пациентов соответственно, фиброзный вариант НСИП и фиброателектазы – у 2 пациентов (рис. 3, 4). У 3 пациентов имели место очаговые интраальвеолярные кровоизлияния с фокальным отеком и гиалиновыми мембранами (рис. 5). Очаговый интерстициальный перибронхиальный фиброз с щелевидными структурами выявлен лишь у 2 пациентов (рис. 6).

Обсуждение

Последствия перенесенного COVID-19 представляют собой формирующуюся глобальную проблему. Предложено несколько гипотез его патогенеза, в том числе персистирующие резервуары SARS-CoV-2 в тканях [26, 27]; иммун-

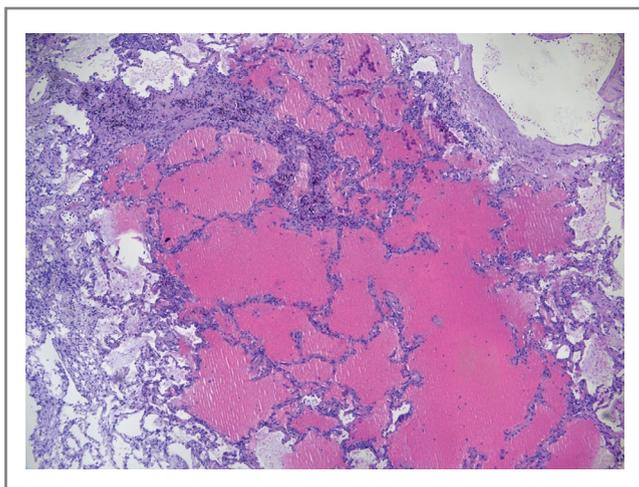


Рис. 5. Очаговое внутриальвеолярное кровоизлияние, отек. Окраска гематоксин-эозином.

Fig. 5. Focal intra-alveolar hemorrhage, edema. Hematoxylin and eosin staining.

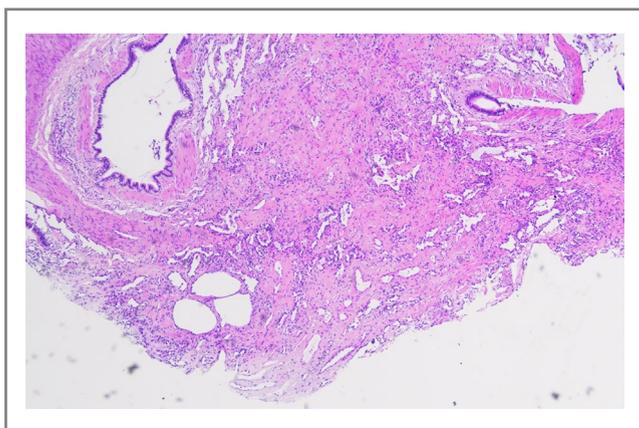


Рис. 6. Очаговый перибронхиальный фиброз, представленный фиброателектазом с наличием щелевидных структур. Окраска гематоксин-эозином.

Fig. 6. Focal peribronchial fibrosis, represented by fibroatelectasis with slit-like structures. Hematoxylin and eosin staining.

ная дисрегуляция [27, 28] с реактивацией герпес-вирусов или без нее и другие [27–29]; воздействие SARS-CoV-2 на микробиоту [27, 30, 31], аутоиммунитет [27, 32–34] и изменение иммунной системы за счет молекулярной мимикрии [27]; микрососудистая коагулопатия с эндотелиальной дисфункцией [27, 35, 36] и дисфункция передачи сигналов в стволе головного мозга и/или блуждающем нерве [27, 37].

В нашем исследовании мы попытались обнаружить взаимосвязи некоторых указанных и других причин с гистопатологическим профилем изменений в легких. Первые материалы, опубликованные по результатам аутопсий, в острой фазе COVID-19 соответствовали таким вариантам, как диффузное альвеолярное повреждение (ДАП), острая фибринозная пневмония, ОП, лимфоцитарная пневмония, тромботическая микроангиопатия, тромбоэмболия легочной артерии [23–25].

Предыдущие единичные публикации по результатам трансбронхиальных криобиопсий в течение первого месяца

за болезни показали наличие лимфоцитарной пневмонии [38], ДАП в сочетании с эндотелиитом без некроза и тромбоза [39], ДАП без гиалиновых мембран с гиперплазией альвеолоцитов II типа, отсутствием или редкими миофибробластами, гиперплазией альвеолярных капилляров с их дилатацией, дилатацию и извитость венул [40]. В исследовании E. Barisione и соавт. изучили образцы криобиопсий 8 умерших по 39 образцам ткани легкого, взятых из всех долей легких через 30 мин после смерти, и сопоставили с КТ-картиной. У 2 умерших с продолжительностью болезни <14 дней обнаружили ДАП в ранней экссудативной фазе, с позитивным ПЦР на SARS-CoV-2, что соответствовало феномену «матовое стекло» на КТ ОГК. У 6 умерших с медианой срока болезни 32 дня при средней/пролиферативной фазе ДАП ($n=3$) на КТ ОГК выявлен симптом crazy paving; при поздней фазе ДАП ($n=3$) – консолидация, одно из ДАП – в сочетании с «сотами» [41].

Биопсия легких в нашем исследовании выполнена в отдаленные сроки после перенесенного SARS-CoV-2, большинству пациентов – посредством трансбронхиальной криобиопсии. Выявленные нами изменения, вероятно, представляют результат нескольких факторов. У 10 пациентов отмечено волнообразное течение с эпизодами лихорадки и госпитализациями. Такое течение постковидного синдрома может соответствовать следующей теории. В исследовании Y. Su и соавт. проведен мультиомный анализ данных 309 пациентов от первоначального диагноза COVID-19 до выздоровления (через 2–3 мес) группы здоровых лиц. Авторы выделили 3 последовательных профиля пациентов:

- 1) острый период с наличием вируса и сниженным уровнем кортизола в крови;
- 2) гипертвоспаление и наличие аутоантител в крови;
- 3) период выздоровления, характеризующийся увеличением популяции CD8+ и CD4+ Т-клеток, включая клонотипы, специфичные для SARS-CoV-2, которые активируются не во время острого периода, а во время выздоровления [42].

Нас интересовал 2 и 3-й профиль пациентов. Сообщалось, что аутоантитела, особенно те, которые нейтрализуют интерфероны (ИФН) типа I, связаны с иммунной дисфункцией и смертностью от COVID-19 [43, 44], а также с длительным COVID-19 [27]. Связанные с системной красной волчанкой аутоантитела обнаружены у пациентов с острой инфекцией COVID-19 [45]. Мы исследовали возможность такой связи, измерив группу рутинных аутоантител, однако ревмо-иммунологическое тестирование не выявило отклонений. Y. Su и соавт. сравнили панель аутоантител, включая анти-ИФН- $\alpha 2$ и 5 антиядерных аутоантител (Ro/SS-A, La/SS-B, U1-snRNP, Jo-1 и P1) с антителами против SARS-CoV-2 разных изоформ, что позволило выделить упомянутый профиль «гипертвоспаление с наличием аутоантител». Однако обнаружены и зрелые типы аутоантител, что предполагает их синтез до острого периода COVID-19 и отражение субклинического состояния [42].

Несмотря на то, что мы не выявили у наших пациентов явных аутоиммунных нарушений, мы можем предположить взаимосвязь рецидивов, лихорадки, выраженной общей слабости с профилем гипертвоспаления.

Иммунологические нарушения, сопровождающие COVID-19, ассоциируются с активацией инфекции. S. Parasa и соавт. обнаружили взаимосвязь между наличием SARS-CoV-2 в желудочно-кишечном тракте и постковидным синдромом [46, 47]. Y. Su и соавт. показали при желудочно-кишечном постковидном синдроме спонтанную

активацию ЦМВ-специфических Т-клеток [42]. В нашем исследовании мы не обнаружили SARS-CoV-2 в кале и мазках из зева. Во время предыдущих госпитализаций у 3 пациентов подтверждена инфекция герпес-вирусами, у 5 пациентов – бактериальная и у 1 – грибковая инфекция. На нашем этапе рост грамотрицательной микрофлоры в БАЛ получен у 1 пациента, ПЦР ЦМВ – у 1 пациента, у 2 пациентов обнаружено персистенция SARS-CoV-2.

Предполагается, что после травмы или тяжелого первичного инфекционного заболевания, такого как COVID-19, при котором преобладает синдром системного воспалительного ответа, возникает подавляющий и длительный уравновешивающий синдром компенсаторного противовоспалительного ответа (СКПВО), который приводит к постинфекционной/посттравматической иммуносупрессии [48]. Цель реакции СКПВО, зеркальной к синдрому системного воспалительного ответа, состоит в том, чтобы ослабить провоспалительный каскад, предотвратить неадекватную полиорганную дисфункцию [45] и регулировать возвращение к иммунологическому гомеостазу [49]. В этом процессе участвуют несколько одновременно взаимодействующих и противодействующих факторов для организации баланса этих синдромов, что в конечном итоге определяет исходы COVID-19.

Чрезмерный воспалительный ответ зависит от воздействия вируса, сопутствующих заболеваний и иммунокомпетентности и характеризуется избыточным высвобождением воспалительных цитокинов, таких как интерлейкины 1, 6, 8, 17 и 1 β , моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 и фактор некроза опухоли α [50]. Этот процесс приводит к развитию острого повреждения легких, острого респираторного дистресс-синдрома, коагулопатии, гипотензии, гипоперфузии, полиорганной недостаточности и смерти [51]. Если воспалительная реакция подавлена чрезмерно в сторону СКПВО, то пациент, сумев «пережить» начальный гипертравматический цитокиновый шторм и прогрессирование в острое повреждение легких, может вступить в стадию затяжной иммуносупрессии [52, 53], известную как синдром стойкого воспаления, иммуносупрессии и катаболизма, который наблюдается после сепсиса и является одной из предполагаемых причин стойкого постсептического синдрома. Постсептические пациенты склонны к латентной реактивации вирусов, в том числе и SARS-CoV-2, у выздоровевших пациентов с COVID-19 [54]. Как и при сепсисе, пациенты с COVID-19 подвержены риску развития вторичных бактериальных и грибковых инфекций [55], что подразумевает у них наличие иммуносупрессии и дисрегуляции.

Очевидная иммуносупрессия и позитивный ПЦР в БАЛ к SARS-CoV-2 наблюдались у 2 пациентов с лимфой Ходжкина и рассеянным склерозом, которые получали терапию ретуксимабом и окрелизумабом соответственно. У этих пациентов выявлены низкие уровни иммуноглобулинов М и G, а также лимфопения. При иммунофенотипировании мононуклеаров периферической крови выявлена депляция В-лимфоцитов вследствие проведения анти-В-клеточной терапии, а также незначительного абсолютного и относительного снижения NK-клеток на фоне вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. Антител к SARS-CoV-2 не обнаружено.

Пандемия COVID-19 затронула пациентов с различными иммунодепрессивными расстройствами и терапией, которые имели повышенный риск развития тяжелого течения болезни [56, 57]. При этом увеличению риска тяжелого течения способствовала невозможность элиминации вируса, приводившая к прогрессированию болезни [58]. Недавние исследования показали, что такая персистирующая

инфекция может содержать несколько мутаций и делеций в геномах SARS-CoV-2, которые развивались в новые варианты у пациентов с ослабленным иммунитетом [59, 60].

Нарушение специфического ответа антител против SARS-CoV-2 во время инфицирования и/или вакцинации против SARS-CoV-2 у пациентов с трансплантацией паренхиматозных органов, аутоиммунными заболеваниями и онкогематологией способствовало увеличению заболеваемости и смертности из-за COVID-19 [61, 62]. Показано, что уровни антител у серопозитивных пациентов с SARS-CoV-2 и ослабленным иммунитетом снижаются быстрее, чем у иммунокомпетентных лиц [63–65], хотя продолжительность жизни и функция антител полностью не известны. Клеточные реакции также могут играть важную роль в предотвращении инфицирования и развития тяжелого заболевания [65]. Интересно, что, несмотря на различные уровни антител, скорость ответа Т-клеток, специфичных для SARS-CoV-2, после вакцинации у лиц с ослабленным иммунитетом и иммунокомпетентных лиц являлась одинаковой [65]. Однако из-за их функциональной гетерогенности при различных иммунодефицитных состояниях краткосрочная и долгосрочная защитная роль Т-клеток при COVID-19 до сих пор полностью не ясна. Сообщалось о наличии специфических Т-клеток памяти CD4 и CD8 со способностью к пролиферации в течение 10 мес после выздоровления от COVID-19 [66–68]. Защитный эффект от SARS-CoV-2 описан у препаратов блокаторов фактора некроза опухоли, что связано с сильным ответом Т-клеток CD4 и CD8 и снижением апоптоза Т-клеток, опосредованным рецептором фактора некроза опухоли [69]. Использование ингибиторов ФНО связано со снижением риска тяжелого течения COVID-19 и усилением клеточного ответа на вакцину [69].

Предыдущие исследования показали, что функциональные нарушения наблюдались у значительной части пациентов на срок до 1–2 лет, особенно снижение диффузионной способности легких [5, 7]. Распространенность стойких КТ-аномалий колебалась от 7 до 94% через год после выписки и варьировала в зависимости от тяжести заболевания [5, 7, 14–19]. В связи с этим некоторые авторы считают, что в дополнение к потере иммунной компетентности пациенты после COVID-19 подвержены развитию легочного фиброза [20–23]. Однако истинная степень легочного фиброза после COVID-19 не определена. Распространенность легочного фиброза или фиброподобных изменений широко варьирует в разных исследованиях и колеблется от 0 до 72% [18, 20–23].

Гистологические изменения в легких пациентов с COVID-19 демонстрируют пролиферацию фибробластов и интерстициальный фиброз, что, возможно, связано с участием трансформирующего фактора роста β [70]. Другими предрасполагающими факторами развития легочного фиброза считаются старший возраст, мужской пол, курение и диабет, сопутствующие легочные и сердечно-сосудистые заболевания [71–73], выраженная воспалительная реакция во время острого периода [70], лимфопения [74], снижение плазменного уровня ИФН- γ [75], искусственная вентиляция легких, кислородотерапия, другая инфекция [70].

В нашем исследовании по результатам гистологического исследования выраженного фиброза с формированием «сот» не выявлено ни в одном наблюдении.

Заключение

Таким образом, у пациентов после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 со стойкими респираторными симптомами, функциональными нарушениями и КТ-картиной

после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 не обнаружено истинного легочного фиброза. Выявленные изменения соответствуют актуальной и/или разрешающейся инфекции и воспалительному процессу.

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.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж
ДАП – диффузное альвеолярное повреждение
ИФН – интерферон
КТ – компьютерная томография
НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония

ОГК – органы грудной клетки
ОП – организуемая пневмония
ПЦР – полимеразная цепная реакция
СКПВО – синдром компенсаторного противовоспалительного ответа
ЦМВ – цитомегаловирус

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard. Available at: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c>. Accessed: 14.12.2023.
2. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, et al. WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(4):e102-7. DOI:10.1016/S1473-3099(21)00703-9
3. Чучалин А.Г. COVID-19 и безопасность человека. *Терапевтический архив.* 2021;93(3):253-4 [Chuchalin AG. COVID-19 and human safety. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021;93(3):253-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.03.200717
4. Лизинфельд И.А., Пшеничная Н.Ю., Паролина Л.Е., и др. Оценка факторов, влияющих на вероятность госпитализации больных COVID-19 с сопутствующей патологией, и разработка на их основе прогностической модели. *Терапевтический архив.* 2022;94(1):57-63 [Lizinfeld IA, Pshenichnaya NYu, Parolina LE, et al. Assessing factors influencing the likelihood of hospitalization of COVID-19 patients with concomitant pathologies and developing a prognostic model based on them. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(1):57-63 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.01.201323
5. Чучалин А.Г. Фиброз легких у больных, перенесших COVID-19. *Терапевтический архив.* 2022;94(11):1333-9 [Chuchalin AG. Pulmonary fibrosis in patients who have had COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(11):1333-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.11.201943
6. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. Версия 15 (22.02.2022). М. 2022 [Avdeiev SN, Adamian LV, Alekseeva EI, et al. Profilaktika, diagnostika i lecheniie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19): vremennyye metodicheskii rekomendatsii. Versiia 15 (22.02.2022). Moscow. 2022 (in Russian)].
7. Маннанова И.В., Семенов В.Т., Понежева Ж.Б., и др. Клинико-лабораторная характеристика COVID-19. *РМЖ.* 2021;4:22-5 [Mannanova IV, Semenov VT, Ponezheva ZhB, et al. Clinical and laboratory characteristics of COVID-19. *RMJ.* 2021;4:22-5 (in Russian)].
8. Малеев В.В., Вединов С.М., Городин В.Н. Современные представления о церебральной дисфункции при COVID-19. *Инфекционные болезни.* 2021;19(3):109-15 [Maleev VV, Vedinov SM, Gorodin VN. Modern concepts of cerebral dysfunction at COVID-19. *Infectious Diseases.* 2021;19(3):109-15 (in Russian)]. DOI:10.20953/1729-9225-2021-3-109-115
9. Seeßle J, Waterboer T, Hippchen T, et al. Persistent Symptoms in Adult Patients 1 Year After Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2022;74(7):1191-8. DOI:10.1093/cid/ciab611
10. Rivera-Izquierdo M, Láinez-Ramos-Bossini AJ, de Alba IG, et al. Long COVID 12 months after discharge: persistent symptoms in patients hospitalised due to COVID-19 and patients hospitalised due to other causes – a multicentre cohort study. *BMC Med.* 2022;20(1):92. DOI:10.1186/s12916-022-02292-6
11. Liu T, Wu D, Yan W, et al. Twelve-Month Systemic Consequences of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Patients Discharged From Hospital: A Prospective Cohort Study in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2022;74(11):1953-65. DOI:10.1093/cid/ciab703
12. Huang L, Li X, Gu X, et al. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet Respir Med.* 2022;10(9):863-76. DOI:10.1016/S2213-2600(22)00126-6
13. Chen Y, Ding C, Yu L, et al. One-year follow-up of chest CT findings in patients after SARS-CoV-2 infection. *BMC Med.* 2021;19(1):191. DOI:10.1186/s12916-021-02056-8
14. Han X, Fan Y, Alwalid O, et al. Fibrotic Interstitial Lung Abnormalities at 1-year Follow-up CT after Severe COVID-19. *Radiology.* 2021;301(3):E438-40. DOI:10.1148/radiol.2021210972
15. Pan F, Yang L, Liang B, et al. Chest CT Patterns from Diagnosis to 1 Year of Follow-up in Patients with COVID-19. *Radiology.* 2022;302(3):709-19. DOI:10.1148/radiol.2021211199
16. Luger AK, Sonnweber T, Gruber L, et al. Chest CT of Lung Injury 1 Year after COVID-19 Pneumonia: The CovILD Study. *Radiology.* 2022;304(2):462-70. DOI:10.1148/radiol.211670
17. Eberst G, Claudé F, Laurent L, et al. Result of one-year, prospective follow-up of intensive care unit survivors after SARS-CoV-2 pneumonia. *Ann Intensive Care.* 2022;12(1):23. DOI:10.1186/s13613-022-00997-8
18. Vijayakumar B, Tonkin J, Devaraj A, et al. CT Lung Abnormalities after COVID-19 at 3 Months and 1 Year after Hospital Discharge. *Radiology.* 2022;303(2):444-54. DOI:10.1148/radiol.2021211746
19. 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
20. Guler SA, Ebner L, Aubry-Beigelman C, et al. Pulmonary function and radiological features 4 months after COVID-19:

- first results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study. *Eur Respir J.* 2021;57(4):2003690. DOI:10.1183/13993003.03690-2020
21. van Gassel RJJ, Bels JLM, Raafs A, et al. High Prevalence of Pulmonary Sequelae at 3 Months after Hospital Discharge in Mechanically Ventilated Survivors of COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(3):371-4. DOI:10.1164/rccm.202010-3823LE
22. Caruso D, Guido G, Zerunian M, et al. Post-Acute Sequelae of COVID-19 Pneumonia: Six-month Chest CT Follow-up. *Radiology.* 2021;301(2):E396-405. DOI:10.1148/radiol.2021210834
23. Ravaglia C, Doglioni C, Chilosi M, et al. Clinical, radiological and pathological findings in patients with persistent lung disease following SARS-CoV-2 infection. *Eur Respir J.* 2022;60(4):2102411. DOI:10.1183/13993003.02411-2021
24. Aesif SW, Bribriescio AC, Yadav R, et al. Pulmonary Pathology of COVID-19 Following 8 Weeks to 4 Months of Severe Disease: A Report of Three Cases, Including One With Bilateral Lung Transplantation. *Am J Clin Pathol.* 2021;155(4):506-14. DOI:10.1093/ajcp/aqaa264
25. 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
26. Swank Z, Senussi Y, Manickas-Hill Z, et al. Persistent Circulating Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Spike Is Associated With Post-acute Coronavirus Disease 2019 Sequelae. *Clin Infect Dis.* 2023;76(3):e487-90. DOI:10.1093/cid/ciac722
27. Proal AD, VanElzakker MB. Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms. *Front Microbiol.* 2021;12:698169. DOI:10.3389/fmicb.2021.698169
28. Phetsouphanh C, Darley DR, Wilson DB, et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol.* 2022;23(2):210-6. DOI:10.1038/s41590-021-01113-x
29. Zubchenko S, Kril I, Nadizhko O, et al. Herpesvirus infections and post-COVID-19 manifestations: a pilot observational study. *Rheumatol Int.* 2022;42(9):1523-30. DOI:10.1007/s00296-022-05146-9
30. Liu Q, Mak JWY, Su Q, et al. Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome. *Gut.* 2022;71(3):544-52. DOI:10.1136/gutjnl-2021-325989
31. Yeoh YK, Zuo T, Lui GC, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut.* 2021;70(4):698-706. DOI:10.1136/gutjnl-2020-323020
32. Wallukat G, Hohberger B, Wenzel K, et al. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms. *J Transl Autoimmun.* 2021;4:100100. DOI:10.1016/j.jtauto.2021.100100
33. Su Y, Yuan D, Chen DG, et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell.* 2022;185(5):881-95.e20. DOI:10.1016/j.cell.2022.01.014
34. Arthur JM, Forrest JC, Boehme KW, et al. Development of ACE2 autoantibodies after SARS-CoV-2 infection. *PLoS One.* 2021;16(9):e0257016. DOI:10.1371/journal.pone.0257016
35. Charfeddine S, Ibn Hadj Amor H, Jdidi J, et al. Long COVID-19 Syndrome: Is It Related to Microcirculation and Endothelial Dysfunction? Insights From TUN-EndCOV Study. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:745758. DOI:10.3389/fcvm.2021.745758
36. Pretorius E, Venter C, Laubscher GJ, et al. Prevalence of symptoms, comorbidities, fibrin amyloid microclots and platelet pathology in individuals with Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC). *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):148. DOI:10.1186/s12933-022-01579-5
37. Spudich S, Nath A. Nervous system consequences of COVID-19. *Science.* 2022;375(6578):267-9. DOI:10.1126/science.abm2052
38. Ehab A, Reissfelder F, Laufer J, et al. Transbronchial lung cryobiopsy performed in acute COVID-19 pneumonia: first report. *Adv Respir Med.* 2021;89(1):72-4. DOI:10.5603/ARM.a2021.0032
39. De Gopegui Miguélana PR, Chamarro MP, Vega LMC. Afectación endotelial por Covid-19 en criobiopsia pulmonar. *Archivos de Bronconeumología.* 2020;57:65. DOI:10.1016/j.arbres.2020.06.010
40. Doglioni C, Ravaglia C, Rossi G, et al. Acute Lung injury evolution in Covid-19. *MedRxiv.* 2020. DOI:10.1101/2020.08.09.20170910
41. Barisione E, Grillo F, Ball L, et al. Fibrotic progression and radiologic correlation in matched lung samples from COVID-19 post-mortems. *Virchows Arch.* 2021;478(3):471-85. DOI:10.1007/s00428-020-02934-1
42. Su Y, Yuan D, Chen DG, et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell.* 2022;185(5):881-95.e20. DOI:10.1016/j.cell.2022.01.014
43. Bastard P, Gervais A, Le Voyer T, et al. Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~20% of COVID-19 deaths. *Sci Immunol.* 2021;6(62):eabl4340. DOI:10.1126/sciimmunol.abl4340
44. Wang C, Wang Z, Wang G, et al. COVID-19 in early 2021: current status and looking forward. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):114. DOI:10.1038/s41392-021-00527-1
45. Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med.* 1996;24(1):163-72. DOI:10.1097/00003246-199601000-00026
46. Chang S, Pierson E, Koh PW, et al. Mobility network models of COVID-19 explain inequities and inform reopening. *Nature.* 2021;589(7840):82-7. DOI:10.1038/s41586-020-2923-3
47. Parasa S, Desai M, Thoguluva Chandrasekar V, et al. Prevalence of Gastrointestinal Symptoms and Fecal Viral Shedding in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020;3(6):e2011335. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.11335
48. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(3):260-8. DOI:10.1016/S1473-3099(13)70001-X
49. Sugimoto MA, Sousa LP, Pinho V, et al. Resolution of Inflammation: What Controls Its Onset? *Front Immunol.* 2016;7:160. DOI:10.3389/fimmu.2016.00160
50. Bozza FA, Salluh JJ, Japiassu AM, et al. Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis. *Crit Care.* 2007;11(2):R49. DOI:10.1186/cc5783
51. Pretorius L, Kell DB, Pretorius E. Iron Dysregulation and Dormant Microbes as Causative Agents for Impaired Blood Rheology and Pathological Clotting in Alzheimer's Type Dementia. *Front Neurosci.* 2018;12:851. DOI:10.3389/fnins.2018.00851
52. Fitzridge R, Thompson M, eds. Mechanisms of Vascular Disease: A Reference Book for Vascular Specialists. Adelaide (AU): University of Adelaide Press, 2011.
53. Hamers L, Kox M, Pickkers P. Sepsis-induced immunoparalysis: mechanisms, markers, and treatment options. *Minerva Anesthesiol.* 2015;81(4):426-39.
54. Walton AH, Muenzer JT, Rasche D, et al. Reactivation of multiple viruses in patients with sepsis. *PLoS One.* 2014;9(2):e98819. DOI:10.1371/journal.pone.0098819
55. Xu K, Cai H, Shen Y, et al. Management of COVID-19: the Zhejiang experience. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2020;49(2):147-57. DOI:10.3785/j.issn.1008-9292.2020.02.02
56. Baek MS, Cha MJ, Kim MC, et al. Clinical and radiological findings of adult hospitalized patients with community-acquired pneumonia from SARS-CoV-2 and endemic human coronaviruses. *PLoS One.* 2021;16(1):e0245547. DOI:10.1371/journal.pone.0245547
57. Di Felice G, Visci G, Teglia F, et al. Effect of cancer on outcome of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis of studies of unvaccinated patients. *Elife.* 2022;11:e74634. DOI:10.7554/eLife.74634
58. Wei J, Alfajaro MM, DeWeirdt PC, et al. Genome-wide CRISPR Screens Reveal Host Factors Critical for SARS-CoV-2 Infection. *Cell.* 2021;184(1):76-91.e13. DOI:10.1016/j.cell.2020.10.028
59. Truong TT, Ryutov A, Pandey U, et al. Increased viral variants in children and young adults with impaired humoral immunity and persistent SARS-CoV-2 infection: A consecutive case series. *EBioMedicine.* 2021;67:103355. DOI:10.1016/j.ebiom.2021.103355
60. Choi B, Choudhary MC, Regan J, et al. Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2291-3. DOI:10.1056/NEJMc2031364

61. Obeid M, Suffiotti M, Pellaton C, et al. Humoral Responses Against Variants of Concern by COVID-19 mRNA Vaccines in Immunocompromised Patients. *JAMA Oncol.* 2022;8(5):e220446. DOI:10.1001/jamaoncol.2022.0446
62. Sjöwall J, Azharuddin M, Frodlund M, et al. SARS-CoV-2 Antibody Isotypes in Systemic Lupus Erythematosus Patients Prior to Vaccination: Associations With Disease Activity, Antinuclear Antibodies, and Immunomodulatory Drugs During the First Year of the Pandemic. *Front Immunol.* 2021;12:724047. DOI:10.3389/fimmu.2021.724047
63. Huang L, Li X, Gu X, et al. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet Respir Med.* 2022;10(9):863-76. DOI:10.1016/S2213-2600(22)00126-6
64. Moss P. The T cell immune response against SARS-CoV-2. *Nat Immunol.* 2022;23(2):186-93. DOI:10.1038/s41590-021-01122-w
65. Mohanraj D, Bicknell K, Bhole M, et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 Infection-Comparative Determination of Seroprevalence in Two High-Throughput Assays versus a Sensitive Spike Protein ELISA. *Vaccines (Basel).* 2021;9(11):1310. DOI:10.3390/vaccines9111310
66. Sherina N, Piralla A, Du L, et al. Persistence of SARS-CoV-2-specific B and T cell responses in convalescent COVID-19 patients 6-8 months after the infection. *Med.* 2021;2(3):281-95.e4. DOI:10.1016/j.medj.2021.02.001
67. Jung JH, Rha MS, Sa M, et al. SARS-CoV-2-specific T cell memory is sustained in COVID-19 convalescent patients for 10 months with successful development of stem cell-like memory T cells. *Nat Commun.* 2021;12(1):4043. DOI:10.1038/s41467-021-24377-1
68. Zuo J, Dowell AC, Pearce H, et al. Robust SARS-CoV-2-specific T cell immunity is maintained at 6 months following primary infection. *Nat Immunol.* 2021;22(5):620-6. DOI:10.1038/s41590-021-00902-8
69. Izadi Z, Brenner EJ, Mahil SK, et al. Association Between Tumor Necrosis Factor Inhibitors and the Risk of Hospitalization or Death Among Patients With Immune-Mediated Inflammatory Disease and COVID-19. *JAMA Netw Open.* 2021;4(10):e2129639. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2021.29639
70. Ahmed H, Patel K, Greenwood DC, et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med.* 2020;52(5):jrm00063. DOI:10.2340/16501977-2694
71. Marvisi M, Ferrozzi F, Balzarini L, et al. First report on clinical and radiological features of COVID-19 pneumonitis in a Caucasian population: Factors predicting fibrotic evolution. *Int J Infect Dis.* 2020;99:485-8. DOI:10.1016/j.ijid.2020.08.054
72. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
73. Ojo AS, Balogun SA, Williams OT, Ojo OS. Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors: Predictive Factors and Risk Reduction Strategies. *Pulm Med.* 2020;2020:6175964. DOI:10.1155/2020/6175964
74. Gao YD, Ding M, Dong X, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy.* 2021;76(2):428-55. DOI:10.1111/all.14657
75. Hu ZJ, Xu J, Yin JM, et al. Lower Circulating Interferon-Gamma Is a Risk Factor for Lung Fibrosis in COVID-19 Patients. *Front Immunol.* 2020;11:585647. DOI:10.3389/fimmu.2020.585647

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.12.2023