

УДК 616-002;616.092.18;616.9

https://doi.org/10.33619/2414-2948/66/18

ЛЕГОЧНЫЙ ФИБРОЗ КАК ПОСЛЕДСТВИЕ ПАНДЕМИИ COVID-19

©*Айтбаев К. А.*, ORCID: 0000-0003-4973-039X, SPIN-код: 9988-2474, д-р мед. наук,
Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины,

г. Бишкек, Кыргызстан, kaitbaev@yahoo.com

©*Муркамилов И. Т.*, ORCID: 0000-0001-8513-9279, SPIN-код: 4650-1168, канд. мед. наук,
Киргизская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева,

г. Бишкек, Кыргызстан, turkamilov.i@mail.ru

©*Фомин В. В.*, ORCID:0000-0002-2682-4417, SPIN-код: 8465-2747, д-р мед. наук., член-корр.
РАН, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,

г. Москва, Россия, fomin_vic@mail.ru

©*Кудайбергенова И. О.*, ORCID:0000-0003-3007-8127, SPIN-код:8107-2508, д-р мед. наук.,
Киргизская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева,

г. Бишкек, Кыргызстан, k_i_o2403@mail.ru

©*Муркамилова Ж. А.*, ORCID:0000-0002-7653-0433, SPIN-код: 3574-1870, Киргизско-
Российский славянский университет, Бишкек, Кыргызстан, turkamilovazh.t@mail.ru

©*Юсупов Ф. А.*, ORCID: 0000-0003-0632-6653, SPIN-код: 7415-1629, д-р мед. наук, Ошский
государственный университет, г. Ош, Кыргызстан, furcat_y@mail.ru

PULMONARY FIBROSIS - AS A CONSEQUENCE OF THE COVID-19 PANDEMIC

©*Aitbaev K.*, ORCID:0000-0003-4973-039X, SPIN-code:9988-2474, Dr. habil., Scientific Research
Institute of Molecular Biology and Medicine, Bishkek, Kyrgyzstan, kaitbaev@yahoo.com

©*Murkamilov I.*, ORCID: 0000-0001-8513-9279, SPIN-code: 4650-1168, M.D., Kyrgyz State
Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan, murkamilov.i@mail.ru

©*Fomin V.*, ORCID: 0000-0002-2682-4417, SPIN-code: 8465-2747, Dr. habil., corresponding
member of RAS, The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of
the Russian Federation, fomin_vic@mail.ru

©*Kudaibergenova I.*, ORCID:0000-0003-3007-8127, SPIN-код:8107-2508, Dr. habil., Kyrgyz
State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan, k_i_o2403@mail.ru

©*Murkamilova Zh.*, ORCID: 0000-0002-7653-0433, SPIN-code:3574-1870, Kyrgyz-Russian Slavic
University, Bishkek, Kyrgyzstan, murkamilovazh.t@mail.ru

©*Yusupov F.*, ORCID: 0000-0003-0632-6653, SPIN-code: 7415-1629, Dr. habil., Osh State
University, Osh, Kyrgyzstan, furcat_y@mail.ru

Аннотация. Минувший кризисный 2020 год принес огромное число человеческих жертв от пандемии COVID-19, которая унесла на сегодня уже более 2 миллионов жизней. Высокая летальность при COVID-19 связана с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), который приводит к госпитализации пациентов в отделения интенсивной терапии. В борьбе с этим смертельным заболеванием, параллельно с усилиями по эпидемиологическому контролю и лечению заразившихся больных, а также изучению патофизиологии этой новой коронавирусной инфекции, необходимо проводить исследования и клинические наблюдения для оценки долгосрочных последствий ОРДС COVID-19. Следует также проводить исследования по поиску надежных клинических и лабораторных биомаркеров, чтобы на их основе можно было предсказать подгруппу пациентов, у которых может развиваться или прогрессировать фиброз легких.

Abstract. The past crisis year 2020 brought a huge number of human casualties from the COVID-19 pandemic, which has claimed more than 2 million lives to date. The high mortality rate in COVID-19 is associated with the development of acute respiratory distress syndrome (ARDS), which leads to hospitalization of patients in intensive care units. In the fight against this deadly disease, in parallel with efforts to control and treat infected patients and study the pathophysiology of this new coronavirus infection, research and clinical follow-up is needed to assess the long-term consequences of ARDS COVID-19. Research should also be undertaken to find reliable clinical and laboratory biomarkers to predict the subset of patients who may develop or progress to pulmonary fibrosis.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, интерстициальная легочная болезнь, фиброз легких.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, interstitial lung disease, fibrosis of the lungs.

Введение

Пандемия нового коронавирусного заболевания 2019 г. (COVID-19), вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, породила серьезную озабоченность у мировой общественности в связи с его быстрым распространением, высоким уровнем смертности и отсутствием специфического и эффективного лечения (в первые 4 месяца после сообщения о вспышке заболевания, инфекцией SARS-CoV2 заразились около 3 млн человек и 200000 – умерли) [1]. Как и предыдущие штаммы (SARS-CoV и MERS-CoV) семейства коронавирусов, SARS-CoV-2 поражает, в первую очередь, респираторную систему, вызывая инфекцию нижних дыхательных путей и серьезные осложнения в легких, в том числе острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [2], который является основной причиной смерти больных коронавирусом. Что касается больных, выживших после ОРДС, то значительная их часть будет иметь долговременные нарушения функции легких в связи с развитием фиброза. Цель настоящей статьи – кратко обрисовать последствия пандемии COVID-19 для выздоровевших от ОРДС, с акцентированием внимания на огромной потребности в идентификации биомаркеров, позволяющих на ранней стадии болезни выявлять пациентов, у которых может развиваться фиброзная интерстициальная легочная патология, а также мерах, которые необходимы для того, чтобы предотвратить развитие и/или прогрессирование фиброза легких.

Фиброз легких после ОРДС

Радиологически у большинства пациентов, инфицированных SARS-COV-2, выявляются двусторонние очаги поражения легких типа «матового стекла» с консолидацией или без нее, расположенных предпочтительно в нижних отделах [3]. При выявлении этих поражений и проведении последующей терапии следует помнить о том, что патологический процесс после выведения вируса из организма во многих случаях не завершается и может перерасти в длительное поражение легких, в частности, фиброзное интерстициальное заболевание легких. Важно отметить, что легочный фиброз является общепризнанным последствием ОРДС и, как было показано в нескольких исследованиях, так называемая «защитная вентиляция» легких уменьшала рентгенологические отклонения после ОРДС [4].

Патологическим коррелятом ОРДС является диффузное альвеолярное повреждение (ДАП), которое характеризуется начальной (острой воспалительной) экссудативной фазой с

отеком, гиалиновыми мембранами и острым интерстициальным воспалением, за которым следует фаза организации с рыхлым организующим фиброзом, в основном внутри альвеолярных перегородок и гиперплазией пневмоцитов II типа [5]. Мощной третьей и последней стадией ОРДС может быть фиброзная фаза. Thille и соавторы описали когорту из 159 аутопсий пациентов с ОРДС, показав, что эти патологические находки могут либо разрешиться до нормальной паренхимы легких, либо прогрессировать до фиброза [6]. В этом исследовании у 4% пациентов с длительностью заболевания менее 1 недели, у 24% пациентов с длительностью заболевания от 1 до 3 недель и у 61% пациентов с длительностью заболевания более 3 недель развился фиброз [6]. Это описание вместе с дополнительными данными подтверждают, что фиброз легких начинается на ранней стадии развития ОРДС [4].

Аномальные иммунные механизмы инициируют и способствуют дальнейшему развитию фиброза легких, возможно, вследствие цитокинового шторма. Нарушение регуляции высвобождения матриксных металлопротеиназ во время воспалительной фазы ОРДС вызывает повреждение эпителия и эндотелия. VEGF (vascular endothelial growth factor) и цитокины, такие как IL-6 и TNF α , также участвуют в фиброзном процессе. Остается неясным, почему одни люди могут оправиться от такого повреждения, в то время как у других происходит накопление фибробластов и миофибробластов, а также чрезмерное отложение коллагена, что приводит к прогрессирующему развитию фиброза легких [7]. Немаловажную роль, по-видимому, играют и макрофаги / моноциты, которые могут, в зависимости от микросреды, оказывать провоспалительное или противовоспалительное действие [8].

Имеющиеся данные показывают, что около 40% пациентов с COVID-19 заболевают ОРДС, причем около 20% случаев ОРДС являются тяжелыми [9]. Истинная распространенность фиброза после перенесения COVID-19 станет известной со временем и, тем не менее, данные раннего анализа пациентов с COVID-19 при выписке из больницы показывают, что более чем у трети выздоровевших пациентов развиваются фиброзные аномалии. Кроме того, у 47% пациентов отмечаются нарушения диффузионной способности легких по окиси углерода, а у 25% – снижение общей емкости легких. Эти показатели выглядят еще более худшими у пациентов, которые перенесли тяжелую форму заболевания [10].

Безусловно, требуются долгосрочные наблюдения, чтобы определить, представляет ли ретикуляция необратимый фиброз [11], хотя кажется очевидным, что пожилые пациенты с тяжелой формой заболевания более склонны к развитию фиброза [12]. Кроме того, влияние COVID-19 на прогрессирование болезни у пациентов с ранее существовавшим интерстициальным заболеванием легких все еще остается неизвестным и требует изучения.

Два других штамма семейства коронавирусов, SARS-CoV и MERS-CoV, которые в предыдущие годы считались высокопатогенными, генетически схожи с SARS-CoV-2 и вызывают диффузное заболевание легких. Согласно данным предыдущих исследований, примерно через две недели после появления симптомов SARS-CoV выявляются ретикулярные изменения, которые сохраняются у половины пациентов через один месяц [13]. Данные более длительного наблюдения (15 лет спустя) показали, что интерстициальные аномалии отмечаются у 4,6% пациентов, инфицированных SARS-CoV [14]. Хотя пациенты, вылечившиеся от MERS, менее подробно описаны в литературе, все же имеются доказательства фиброзных аномалий примерно у трети пациентов на рентгенограммах грудной клетки, сделанных после выписки из больницы [15].

Важно отметить наличие доказательств о том, что прогрессирующий фиброз легких может быть причиной смертности у многих пациентов с ОРДС [16], в то время как у значительной части выживших будут наблюдаться долговременное нарушение функции легких и рентгенологические аномалии, указывающие на фиброз легких [17–18]. При этом степень ретикуляции на компьютерной томографии четко коррелирует с показателями качества жизни и легочной функции, что указывает на ухудшение таких показателей как форсированная жизненная емкость легких и диффузионная способность легких [19].

Принимая во внимание эти данные можно полагать, что даже относительно небольшая степень остаточного фиброза может привести к значительной заболеваемости и смертности у пожилых пациентов, страдающих COVID-19, многие из которых могут, к тому же, иметь еще и заболевания легких [20]. Для установления истинной распространенности фиброза после COVID-19 потребуются долгосрочные последующие исследования, но есть основания предполагать, что последствия COVID-19 могут затронуть большую группу пациентов с фиброзом, а также стойким или прогрессирующим поражением легких. Важно иметь в виду и такой факт: поскольку тысячи людей пострадали от COVID-19, то есть все основания ожидать, что даже редкие осложнения будут иметь серьезные последствия для здоровья на уровне населения.

Возможные биомаркеры прогрессирования заболевания

Раннее выявление субпопуляции, у которой может развиваться фиброз легких, имеет большое значение. Основываясь на текущих знаниях, можно утверждать, что медицинским работникам необходимо действовать на раннем этапе развития ОРДС, чтобы избежать, отсрочить или уменьшить развитие повреждения легких. В настоящее время отсутствуют надежные клинические или лабораторные показатели, позволяющие на ранней стадии прогрессирования заболевания идентифицировать пациентов, у которых будет ухудшаться состояние и разовьется ОРДС, за исключением несколько маркеров, связанных с худшими исходами [2]. Поэтому можно лишь предполагать, что повреждения легких (за исключением случаев повреждения из-за механической вентилизации) в основном являются результатом дезадаптивных иммунных реакций, ведущих к чрезмерному высвобождению цитокинов [20]. Свидетельство тому – активация в легких резидентных иммунных клеток через рецепторы распознавания образов, которая сопровождается высвобождением большого количества провоспалительных цитокинов и экстравазацией нейтрофилов и моноцитов крови в бронхи [21].

Так, результаты недавнего исследования в Греции показали, что пациенты с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, у которых развилась тяжелая дыхательная недостаточность, демонстрировали гиперовоспалительные реакции с признаками иммунной дисрегуляции или синдрома активации макрофагов (СAM) [22]. Иммунная дисрегуляция, характеризующаяся низкой экспрессией HLA-DR (один из антигенов МНС класса II) на моноцитах CD14, и сопровождающаяся глубоким истощением лимфоцитов CD4, лимфоцитов CD19 и естественных киллеров (NK, natural killer), по-видимому, преобладает у большинства пациентов. Авторы исследования установили гиперактивацию циркулирующих моноцитов, продуцирующих IL-6 и TNF- α , что, возможно, способствовало этой иммунной дисрегуляции. Интересно, что все пациенты с SARS-CoV-2 и тяжелой дыхательной недостаточностью имели либо иммунную дисрегуляцию, либо САМ, что отличало их от пациентов, страдающих бактериальной пневмонией или пневмонией, связанной с H1N1 (серотип вируса гриппа А) [22].

Исследование из Уханя описало ретроспективный анализ образцов крови 485 пациентов как попытку определить маркеры риска смертности. На основе подхода с использованием математического моделирования, авторы, для прогнозирования COVID-19, выделили три показателя — ЛДГ (лактат дегидрогеназа), высокочувствительный СРБ (С-реактивный белок) и лимфоциты [23]. Повышение уровня ЛДГ, как известно, отражает разрушение тканей и считается обычным признаком повреждения клеток. У пациентов с тяжелым интерстициальным заболеванием легких повышение уровня ЛДГ было значительным и служило одним из наиболее важных прогностических маркеров повреждения легких [24]. Для тяжелобольных пациентов с COVID-19 повышение уровня ЛДГ указывает на увеличение активности и степени повреждения легких. Повышение содержания высокочувствительного СРБ, хорошо известного маркера плохого прогноза при сепсисе и ОРДС, отражает стойкое состояние воспаления. Лимфопения — обычное явление у пациентов с COVID-19 и может быть критическим фактором, связанным с тяжестью заболевания и смертностью. Поврежденные альвеолярные эпителиальные клетки могут вызывать инфильтрацию лимфоцитов, что приводит к стойкой лимфопении, как это было отмечено у пациентов с SARS-CoV-2 и MERS-CoV [23]. Безусловно, необходимо проведение дальнейших исследований по установлению надежных биомаркеров, позволяющих на ранней стадии заболевания идентифицировать пациентов, у которых может развиться ОРДС и фиброз легких.

Как свидетельствуют результаты предыдущих исследований, были выявлены биомаркеры фиброгенеза в бронхоальвеолярной жидкости (БАЖ) через 24 часа после начала ОРДС, которые коррелировали со смертностью. Эти биомаркеры включали N-концевой пропептид коллагена III типа, C-концевой пропептид коллагена I типа, TGF- β и альвеолярные фибробласты и фиброциты [25–28]. Так, было установлено, что фиброциты крови увеличиваются как в условиях физиологического заживления ран, так и при некоторых заболеваниях, связанных с фиброгенезом. Поскольку показано, что наличие фиброцитов в БАЖ при ОРДС коррелирует с плохими исходами заболевания [29], в недавнем исследовании была проведена оценка распространенности фиброцитов в костном мозге, крови и легких на животных моделях повреждения легких [30]. Более того, была описана аналогичная картина в содержании фиброцитов крови у пациентов с повреждением легких, степень которого позволяла прогнозировать исходы заболевания [30], что подтверждает идею о том, что фиброциты могут представлять собой полезный биомаркер.

Роль антифибротической терапии

В настоящее время нет одобренных методов эффективного лечения коронавируса человека. Проводимая терапия основана на лекарствах, которые уже были одобрены для лечения других заболеваний и имеют приемлемый профиль безопасности [31]. Кроме того, учитывая наблюдаемые случаи развития фиброзного заболевания легких после выздоровления от COVID-19, следует, помимо использования противовирусных препаратов, рассматривать возможность использования антифибротической терапии [32]. Пирфенидон и нинтеданиб — два одобренных антифибротических препарата, которые, несмотря на разные механизмы действия, эффективны в снижении скорости ухудшения функции легких, а также повышают продолжительность жизни [33,34]. Пирфенидон проявляет антифибротические, антиоксидантные и противовоспалительные свойства. Так, в эксперименте на мышах пирфенидон улучшал индуцированное липополисахаридом острое повреждение легких и последующий фиброз путем подавления активации NLRP3 инфламмосомы [35]. Данный

механизм, по-видимому, лежит и в основе противовоспалительных и антифибротических эффектов пирфенидона у пациентов с ОРДС при COVID-19. Более того, существуют доказательства потенциального использования пирфенидона, азитромицина и преднизолона для лечения легочного фиброза после ОРДС, вызванного вирусом H1N1, которые основаны на данных из истории болезни трех пациентов (молодых мужчин в возрасте 40–59 лет) [36].

И, наконец, анализ текущей литературы наводит на мысль, что любое возможное антифибротическое вмешательство, чтобы оно было более эффективным, следует рассматривать в течение первой недели после начала ОРДС. Этот факт еще больше подчеркивает огромную потребность в идентификации биомаркеров на ранней стадии заболевания для выявления пациентов, у которых может развиваться фиброз легких. Таким образом, обоснование использования антифибротической терапии должно быть персонализировано, поскольку роль точной медицины предполагает прогнозирование популяции высокого риска, лучшее понимание патофизиологии и предотвращение обострения заболевания и / или развития фиброза легких.

Заключение

Несмотря на принимаемые меры эпидемического контроля, такие как, изоляция случаев, отслеживание контактов и карантин, физическое дистанцирование и меры гигиены, коронавирус SARS-CoV-2 продолжает распространяться по миру, заражая миллионы людей. Параллельно с усилиями по эпидемическому контролю и лечению заразившихся больных, а также изучению патофизиологии этого нового заболевания, необходимо также проводить исследования по оценке доли пациентов, у которых может развиваться хроническое заболевание легких после выздоровления от COVID-19. Безусловно, больше внимания следует уделять новым исследованиям, которые будут нацелены как на выявление надежных и мощных предикторов смертности у этих пациентов, так и обнаружение биомаркеров прогрессирования ОРДС в легочный фиброз. Учитывая тот факт, что у значительной части пациентов, вылечившихся от ОРДС, будет впоследствии наблюдаться долговременное нарушение функции легких, настоятельно рекомендуется проведение за ними тщательного наблюдения.

Список литературы:

1. WHO, Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report-98. 27 April 2020, WHO Bull.
2. Guan W. J., Ni Z. Y., Hu Y., Liang W. H., Ou C. Q., He J. X., Zhong N. S. China medical treatment expert group for Covid-19 // Clinical characteristics of coronavirus disease. 2019. P. 1708-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
3. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China // Jama. 2020. V. 323. №11. P. 1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
4. Burnham E. L., Janssen W. J., Riches D. W., Moss M., Downey G. P. The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome: mechanisms and clinical significance // European respiratory journal. 2014. V. 43. №1. P. 276-285. <https://doi.org/10.1183/09031936.00196412>
5. Cardinal-Fernández P., Lorente J. A., Ballén-Barragán A., Matute-Bello G. Acute respiratory distress syndrome and diffuse alveolar damage. New insights on a complex relationship // Annals of the American Thoracic Society. 2017. V. 14. №6. P. 844-850. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201609-728PS>

6. Thille A. W., Esteban A., Fernández-Segoviano P., Rodriguez J. M., Aramburu J. A., Vargas-Errázuriz P., Frutos-Vivar F. Chronology of histological lesions in acute respiratory distress syndrome with diffuse alveolar damage: a prospective cohort study of clinical autopsies // *The Lancet Respiratory medicine*. 2013. V. 1. №5. P. 395-401. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70053-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70053-5)
7. George P. M., Wells A. U., Jenkins R. G. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy // *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30225-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30225-3)
8. Huang X., Xiu H., Zhang S., Zhang G. The role of macrophages in the pathogenesis of ALI/ARDS // *Mediators of inflammation*. 2018. V. 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/1264913>
9. Wu C., Chen X., Cai Y., Zhou X., Xu S., Huang H., Song Y. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China // *JAMA internal medicine*. 2020. V. 180. №7. P. 934-943. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
10. Mo X., Jian W., Su Z., Chen M., Peng H., Peng P., Li S. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge // *European Respiratory Journal*. 2020. V. 55. №6. <https://doi.org/10.1183/13993003.01217-2020>
11. Hu Q., Guan H., Sun Z., Huang L., Chen C., Ai T., Xia L. Early CT features and temporal lung changes in COVID-19 pneumonia in Wuhan, China // *European journal of radiology*. 2020. V. 128. P. 109017. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109017>
12. Wei J., Lei P., Yang H., Fan B., Qiu Y., Zeng B., Wan C. Analysis of thin-section CT in patients with coronavirus disease (COVID-19) after hospital discharge // *Journal of X-ray Science and Technology*. 2020. №Preprint. P. 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2020.05.001>
13. Ooi G. C., Khong P. L., Müller N. L., Yiu W. C., Zhou L. J., Ho J. C., Tsang K. W. Severe acute respiratory syndrome: temporal lung changes at thin-section CT in 30 patients // *Radiology*. 2004. V. 230. №3. P. 836-844. <https://doi.org/10.1148/radiol.2303030853>
14. Zhang P., Li J., Liu H., Han N., Ju J., Kou Y., Jiang B. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study // *Bone research*. 2020. V. 8. №1. P. 1-8. <https://doi.org/10.1038/s41413-020-0084-5>
15. Das K. M., Lee E. Y., Singh R., Enani M. A., Al Dossari K., Van Gorkom K., Langer R. D. Follow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery // *The Indian journal of radiology & imaging*. 2017. V. 27. №3. P. 342. https://doi.org/10.4103/ijri.IJRI_469_16
16. Meduri G. U., Headley S., Kohler G., Stentz F., Tolley E., Umberger R., Leeper K. Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS: plasma IL-1 β and IL-6 levels are consistent and efficient predictors of outcome over time // *Chest*. 1995. V. 107. №4. P. 1062-1073. <https://doi.org/10.1378/chest.107.4.1062>
17. Masclans J. R., Roca O., Muñoz X., Pallisa E., Torres F., Rello J., Morell F. Quality of life, pulmonary function, and tomographic scan abnormalities after ARDS // *Chest*. 2011. V. 139. №6. P. 1340-1346. <https://doi.org/10.1378/chest.10-2438>
18. Desai S. R., Wells A. U., Rubens M. B., Evans T. W., Hansell D. M. Acute respiratory distress syndrome: CT abnormalities at long-term follow-up // *Radiology*. 1999. V. 210. №1. P. 29-35. <https://doi.org/10.1148/radiology.210.1.r99ja2629>
19. Burnham E. L., Hyzy R. C., Paine III R., Coley C. Chest computed tomography features are associated with poorer quality of life in acute lung injury survivors // *Critical care medicine*. 2013. V. 41. №2. P. 445. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31826a5062>

20. Spagnolo P., Balestro E., Aliberti S., Cocconcelli E., Biondini D., Della Casa G., Maher T. M. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? // *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020. V. 8. №8. P. 750-752. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30222-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30222-8)
21. Risitano A. M., Mastellos D. C., Huber-Lang M., Yancopoulou D., Garlanda C., Ciceri F., Lambris J. D. Author Correction: Complement as a target in COVID-19? // *Nature reviews. Immunology*. 2020. V. 20. №7. P. 448-448. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0366-6>
22. Giamarellos-Bourboulis E. J., Netea M. G., Rovina N., Akinosoglou K., Antoniadou A., Antonakos N., Koutsoukou A. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure // *Cell host & microbe*. 2020. V. 27. №6. P. 992-1000. e3. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.009>
23. Yan L., Zhang H. T., Goncalves J., Xiao Y., Wang M., Guo Y., Yuan Y. An interpretable mortality prediction model for COVID-19 patients // *Nature machine intelligence*. 2020. V. 2. №5. P. 283-288. <https://doi.org/10.1038/s42256-020-0180-7>
24. Kishaba T., Tamaki H., Shimaoka Y., Fukuyama H., Yamashiro S. Staging of acute exacerbation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis // *Lung*. 2014. V. 192. №1. P. 141-149. <https://doi.org/10.1007/s00408-013-9530-0>
25. Wang Y., Wang H., Zhang C., Zhang C., Yang H., Gao R., Tong Z. Lung fluid biomarkers for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Critical Care*. 2019. V. 23. №1. P. 1-15. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2336-6>
26. Capelozzi V. L., Allen T. C., Beasley M. B., Cagle P. T., Guinee D., Hariri L. P., Smith M. L. Molecular and immune biomarkers in acute respiratory distress syndrome: a perspective from members of the pulmonary pathology society // *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2017. V. 141. №12. P. 1719-1727. <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0115-SA>
27. Madtes D. K., Rubenfeld G., Klima L. D., Milberg J. A., Steinberg K. P., Martin T. R., Clark J. G. Elevated transforming growth factor- α levels in bronchoalveolar lavage fluid of patients with acute respiratory distress syndrome // *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998. V. 158. №2. P. 424-430. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.2.9711112>
28. Forel J. M., Guervilly C., Hraiech S., Voillet F., Thomas G., Somma C., Papazian L. Type III procollagen is a reliable marker of ARDS-associated lung fibroproliferation // *Intensive care medicine*. 2015. V. 41. №1. P. 1-11. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3524-0>
29. Quesnel C., Piednoir P., Gelly J., Nardelli L., Garnier M., Lecon V., Dehoux M. Alveolar fibrocyte percentage is an independent predictor of poor outcome in patients with acute lung injury // *Critical care medicine*. 2012. V. 40. №1. P. 21-28. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31822d718b>
30. Lin C. M., Alrbiaan A., Odackal J., Zhang Z., Scindia Y., Sung S. S. J., Mehrad B. Circulating fibrocytes traffic to the lung in murine acute lung injury and predict outcomes in human acute respiratory distress syndrome: a pilot study // *Molecular Medicine*. 2020. V. 26. P. 1-11. <https://doi.org/10.1186/s10020-020-00176-0>
31. Tsitoura E., Bibaki E., Bolaki M., Vasarmidi E., Trachalaki A., Symvoulakis E. K., Antoniou K. M. [Comment] Treatment strategies to fight the new coronavirus SARS-CoV-2: A challenge for a Rubik's Cube solver // *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2020. V. 20. №1. P. 147-150. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8692>
32. Shi H., Han X., Jiang N., Cao Y., Alwalid O., Gu J., Zheng C. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *The Lancet infectious diseases*. 2020. V. 20. №4. P. 425-434. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4)

33. Margaritopoulos G. A., Trachalaki A., Wells A. U., Vasarmidi E., Bibaki E., Papastratigakis G., Antoniou K. M. Pirfenidone improves survival in IPF: results from a real-life study // *BMC pulmonary medicine*. 2018. V. 18. №1. P. 1-7. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0736-z>

34. Antoniou K., Markopoulou K., Tzouveleakis A., Trachalaki A., Vasarmidi E., Organtzis J., Bouros D. Efficacy and safety of nintedanib in a Greek multicentre idiopathic pulmonary fibrosis registry: A retrospective, observational, cohort study // *ERJ open research*. 2020. V. 6. №1. <https://doi.org/10.1183/23120541.00172-2019>

35. Li Y., Li H., Liu S., Pan P., Su X., Tan H., Hu C. Pirfenidone ameliorates lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammation and fibrosis by blocking NLRP3 inflammasome activation // *Molecular immunology*. 2018. V. 99. P. 134-144. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2018.05.003>

36. Saha A., Vaidya P. J., Chavhan V. B., Achlerkar A., Leuppi J. D., Chhajed P. N. Combined pirfenidone, azithromycin and prednisolone in post-H1N1 ARDS pulmonary fibrosis // *Sarcoidosis, Vasculitis, and Diffuse Lung Diseases*. 2018. V. 35. №1. P. 85. <https://doi.org/10.36141/svldd.v35i1.6393>

References:

1. (2020) WHO, Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report-98. 27 April 2020, WHO Bull.

2. Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., ... & Zhong, N. S. (2019). China medical treatment expert group for Covid-19. *Clinical characteristics of coronavirus disease*, 1708-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>

3. Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., ... & Peng, Z. (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus - infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*, 323(11), 1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>

4. Burnham, E. L., Janssen, W. J., Riches, D. W., Moss, M., & Downey, G. P. (2014). The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome: mechanisms and clinical significance. *European respiratory journal*, 43(1), 276-285. <https://doi.org/10.1183/09031936.00196412>

5. Cardinal-Fernández, P., Lorente, J. A., Ballén-Barragán, A., & Matute-Bello, G. (2017). Acute respiratory distress syndrome and diffuse alveolar damage. New insights on a complex relationship. *Annals of the American Thoracic Society*, 14(6), 844-850. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201609-728PS>

6. Thille, A. W., Esteban, A., Fernández-Segoviano, P., Rodríguez, J. M., Aramburu, J. A., Vargas-Errázuriz, P., ... & Frutos-Vivar, F. (2013). Chronology of histological lesions in acute respiratory distress syndrome with diffuse alveolar damage: a prospective cohort study of clinical autopsies. *The lancet Respiratory medicine*, 1(5), 395-401. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70053-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70053-5)

7. George, P. M., Wells, A. U., & Jenkins, R. G. (2020). Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *The Lancet Respiratory Medicine*. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30225-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30225-3)

8. Huang, X., Xiu, H., Zhang, S., & Zhang, G. (2018). The role of macrophages in the pathogenesis of ALI/ARDS. *Mediators of inflammation*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/1264913>

9. Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., ... & Song, Y. (2020). Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*, 180(7), 934-943. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
10. Mo, X., Jian, W., Su, Z., Chen, M., Peng, H., Peng, P., ... & Li, S. (2020). Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *European Respiratory Journal*, 55(6). <https://doi.org/10.1183/13993003.01217-2020>
11. Hu, Q., Guan, H., Sun, Z., Huang, L., Chen, C., Ai, T., ... & Xia, L. (2020). Early CT features and temporal lung changes in COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *European journal of radiology*, 128, 109017. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109017>
12. Wei, J., Lei, P., Yang, H., Fan, B., Qiu, Y., Zeng, B., ... & Wan, C. (2020). Analysis of thin-section CT in patients with coronavirus disease (COVID-19) after hospital discharge. *Journal of X-ray Science and Technology*, (Preprint), 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2020.05.001>
13. Ooi, G. C., Khong, P. L., Müller, N. L., Yiu, W. C., Zhou, L. J., Ho, J. C., ... & Tsang, K. W. (2004). Severe acute respiratory syndrome: temporal lung changes at thin-section CT in 30 patients. *Radiology*, 230(3), 836-844. <https://doi.org/10.1148/radiol.2303030853>
14. Zhang, P., Li, J., Liu, H., Han, N., Ju, J., Kou, Y., ... & Jiang, B. (2020). Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. *Bone research*, 8(1), 1-8. <https://doi.org/10.1038/s41413-020-0084-5>
15. Das, K. M., Lee, E. Y., Singh, R., Enani, M. A., Al Dossari, K., Van Gorkom, K., ... & Langer, R. D. (2017). Follow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery. *The Indian journal of radiology & imaging*, 27(3), 342. https://doi.org/10.4103/ijri.IJRI_469_16
16. Meduri, G. U., Headley, S., Kohler, G., Stentz, F., Tolley, E., Umberger, R., & Leeper, K. (1995). Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS: plasma IL-1 β and IL-6 levels are consistent and efficient predictors of outcome over time. *Chest*, 107(4), 1062-1073. <https://doi.org/10.1378/chest.107.4.1062>
17. Masclans, J. R., Roca, O., Muñoz, X., Pallisa, E., Torres, F., Rello, J., & Morell, F. (2011). Quality of life, pulmonary function, and tomographic scan abnormalities after ARDS. *Chest*, 139(6), 1340-1346. <https://doi.org/10.1378/chest.10-2438>
18. Desai, S. R., Wells, A. U., Rubens, M. B., Evans, T. W., & Hansell, D. M. (1999). Acute respiratory distress syndrome: CT abnormalities at long-term follow-up. *Radiology*, 210(1), 29-35. <https://doi.org/10.1148/radiology.210.1.r99ja2629>
19. Burnham, E. L., Hyzy, R. C., Paine III, R., & Coley, C. (2013). Chest computed tomography features are associated with poorer quality of life in acute lung injury survivors. *Critical care medicine*, 41(2), 445. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31826a5062>
20. Spagnolo, P., Balestro, E., Aliberti, S., Coconcelli, E., Biondini, D., Della Casa, G., ... & Maher, T. M. (2020). Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(8), 750-752. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30222-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30222-8)
21. Risitano, A. M., Mastellos, D. C., Huber-Lang, M., Yancopoulou, D., Garlanda, C., Ciceri, F., & Lambris, J. D. (2020). Author Correction: Complement as a target in COVID-19? *Nature reviews. Immunology*, 20(7), 448-448. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0366-6>

22. Giamarellos-Bourboulis, E. J., Netea, M. G., Rovina, N., Akinosoglou, K., Antoniadou, A., Antonakos, N., ... & Koutsoukou, A. (2020). Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell host & microbe*, 27(6), 992-1000. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.009>
23. Yan, L., Zhang, H. T., Goncalves, J., Xiao, Y., Wang, M., Guo, Y., ... & Yuan, Y. (2020). An interpretable mortality prediction model for COVID-19 patients. *Nature machine intelligence*, 2(5), 283-288. <https://doi.org/10.1038/s42256-020-0180-7>
24. Kishaba, T., Tamaki, H., Shimaoka, Y., Fukuyama, H., & Yamashiro, S. (2014). Staging of acute exacerbation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung*, 192(1), 141-149. <https://doi.org/10.1007/s00408-013-9530-0>
25. Wang, Y., Wang, H., Zhang, C., Zhang, C., Yang, H., Gao, R., & Tong, Z. (2019). Lung fluid biomarkers for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, 23(1), 1-15. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2336-6>
26. Capelozzi, V. L., Allen, T. C., Beasley, M. B., Cagle, P. T., Guinee, D., Hariri, L. P., ... & Smith, M. L. (2017). Molecular and immune biomarkers in acute respiratory distress syndrome: a perspective from members of the pulmonary pathology society. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 141(12), 1719-1727. <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0115-SA>
27. Madtes, D. K., Rubenfeld, G., Klima, L. D., Milberg, J. A., Steinberg, K. P., Martin, T. R., ... & Clark, J. G. (1998). Elevated transforming growth factor- α levels in bronchoalveolar lavage fluid of patients with acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 158(2), 424-430. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.2.9711112>
28. Forel, J. M., Guervilly, C., Hraiech, S., Voillet, F., Thomas, G., Somma, C., ... & Papazian, L. (2015). Type III procollagen is a reliable marker of ARDS-associated lung fibroproliferation. *Intensive care medicine*, 41(1), 1-11. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3524-0>
29. Quesnel, C., Piednoir, P., Gelly, J., Nardelli, L., Garnier, M., Lecon, V., ... & Dehoux, M. (2012). Alveolar fibrocyte percentage is an independent predictor of poor outcome in patients with acute lung injury. *Critical care medicine*, 40(1), 21-28. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31822d718b>
30. Lin, C. M., Alrbiaan, A., Odackal, J., Zhang, Z., Scindia, Y., Sung, S. S. J., ... & Mehrad, B. (2020). Circulating fibrocytes traffic to the lung in murine acute lung injury and predict outcomes in human acute respiratory distress syndrome: a pilot study. *Molecular Medicine*, 26, 1-11. <https://doi.org/10.1186/s10020-020-00176-0>
31. Tsitoura, E., Bibaki, E., Bolaki, M., Vasarmidi, E., Trachalaki, A., Symvoulakis, E. K., ... & Antoniou, K. M. (2020). Treatment strategies to fight the new coronavirus SARS-CoV-2: A challenge for a Rubik's Cube solver. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 20(1), 147-150. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8692>
32. Shi, H., Han, X., Jiang, N., Cao, Y., Alwalid, O., Gu, J., ... & Zheng, C. (2020). Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet infectious diseases*, 20(4), 425-434. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4)
33. Margaritopoulos, G. A., Trachalaki, A., Wells, A. U., Vasarmidi, E., Bibaki, E., Papastratigakis, G., ... & Antoniou, K. M. (2018). Pirfenidone improves survival in IPF: results from a real-life study. *BMC pulmonary medicine*, 18(1), 1-7. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0736-z>

34. Antoniou, K., Markopoulou, K., Tzouveleki, A., Trachalaki, A., Vasarmidi, E., Organtzis, J., ... & Bouros, D. (2020). Efficacy and safety of nintedanib in a Greek multicentre idiopathic pulmonary fibrosis registry: A retrospective, observational, cohort study. *ERJ open research*, 6(1). <https://doi.org/10.1183/23120541.00172-2019>

35. Li, Y., Li, H., Liu, S., Pan, P., Su, X., Tan, H., ... & Hu, C. (2018). Pirfenidone ameliorates lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammation and fibrosis by blocking NLRP3 inflammasome activation. *Molecular immunology*, 99, 134-144. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2018.05.003>

36. Saha, A., Vaidya, P. J., Chavhan, V. B., Achlerkar, A., Leuppi, J. D., & Chhajed, P. N. (2018). Combined pirfenidone, azithromycin and prednisolone in post-H1N1 ARDS pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis, Vasculitis, and Diffuse Lung Diseases*, 35(1), 85. <https://doi.org/10.36141/svldd.v35i1.6393>

Работа поступила
в редакцию 19.04.2021 г.

Принята к публикации
22.04.2021 г.

Ссылка для цитирования:

Айтбаев К. А., Муркамилов И. Т., Фомин В. В., Кудайбергенова И. О., Муркамилова Ж. А., Юсупов Ф. А. Легочный фиброз как последствие пандемии COVID-19 // Бюллетень науки и практики. 2021. Т. 7. №5. С. 204-215. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/66/18>

Cite as (APA):

Aitbaev, K., Murkamilov, I., Fomin, V., Kudaibergenova, I., Murkamilova, Zh., & Yusupov, F. (2021). Pulmonary Fibrosis as a Consequence of the COVID-19 Pandemic. *Bulletin of Science and Practice*, 7(5), 204-215. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/66/18>