

ФИБРОЗ ЛЕГКИХ КАК ПОСЛЕДСТВИЕ COVID-19

Харагезов Д.А.¹, Лазутин Ю.Н.¹, Мирзоян Э.А.¹, Милакин А.Г.¹, Статешный О.Н.¹,
Лейман И.А.¹, Гаппоева М.А.¹, Витковская В.Н.¹, Иозефи К.Д.¹, Сугак Е.Ю.¹,
Тихонова С.Н.¹, Скопинцев А.М.¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: ellada-mirzoyan@yandex.ru

Цель исследования: проанализировать результаты современных научных исследований, отражающих проблему фиброза легких как последствия COVID-19. В литературном обзоре выполнен анализ современных российских и зарубежных (исключительно на английском языке) научных работ, значимых относительно темы обзора и представленных в базах данных eLibrary, PubMed, Scopus и в научной электронной библиотеке «КиберЛенинка» (Cyberleninka). С момента первоначального выявления нового коронавируса SARS-CoV-2 в декабре 2019 г. пандемия COVID-19 стала ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире. В то же время рак легкого (РЛ) остается ведущей причиной смерти от злокачественных новообразований как во всем мире, так и в России. В создавшихся условиях крайне важно не допустить сбой в оказании онкологической помощи и гарантировать поддержание максимально высоких стандартов диагностики и лечения РЛ. По мере появления эффективных вакцин и методов терапии все более важными становятся выявление и активное лечение долгосрочных респираторных осложнений тяжелого COVID-19. Характеристики предыдущих вспышек вирусных инфекций позволяют предположить, что больные с тяжелой пневмонией COVID-19, вероятно, подвержены повышенному риску прогрессирования интерстициальной болезни легких (ИБЛ) и хронического повреждения легочных сосудов. В данном обзоре отражены современные взгляды на интерстициальную болезнь легких (ИБЛ), рассмотрены как вирусные, так и иммунно-опосредованные механизмы патогенеза фиброза легких после COVID-19 и, наконец, факторы риска перехода в постковидный легочный фиброз (ПКПФ), а также и возможные подходы к смягчению последствий.

Ключевые слова: SARS-CoV-2; пневмония COVID-19; ОРДС; фиброз легких; интерстициальная болезнь легких; тромбофилия.

FIBROSIS OF THE LUNGS AS A CONSEQUENCE OF COVID-19

Kharagezov D.A.¹, Lazutin Yu.N.¹, Mirzoyan E.A.¹, Milakin A.G.¹, Stateshny O.N.¹,
Leyman I.A.¹, Gappoeva M.A.¹, Vitkovskaya V.N.¹, Iozefi K.D.¹, Sugak E.Yu.¹,
Tikhonova S.N.¹, Skopincev A.M.¹

¹Federal State Budgetary Institution «National medical research centre for oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation («National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia») Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: ellada-mirzoyan@yandex.ru

Aim. to analyze the results of modern scientific research, reflecting the role of fibrosis as a consequence of covid-19 of the lungs. The literature review contains an analysis of modern scientific works that are significant in relation to the topic of the review and presented in the eLibrary, PubMed, Scopus databases and the CyberLeninka – scientific electronic library. Since the initial identification of the novel coronavirus SARS-CoV-2 in December 2019, the COVID-19 pandemic has become a leading cause of morbidity and mortality worldwide. At the same time, lung cancer remains the leading cause of death from malignant neoplasms, both worldwide and in Russia. In these conditions, it is extremely important to prevent a failure in the provision of oncological care and to guarantee the maintenance of the highest possible standards of diagnosis and treatment of lung cancer. As effective vaccines and therapies begin to emerge, it will become increasingly important to identify and actively treat the long-term respiratory complications of severe COVID-19. Characteristics of previous outbreaks of viral infections suggest that patients with severe COVID-19 pneumonia are likely at increased risk of progression of interstitial lung disease (ILD) and chronic damage to pulmonary vessels. This review reflects current views on interstitial lung disease (IBD), examines both viral and immune-mediated mechanisms of the pathogenesis of pulmonary fibrosis after COVID-19 and, finally, risk factors for transition to post-covid pulmonary fibrosis (PCPF), as well as possible approaches to mitigation.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19 pneumonia; ARDS; pulmonary fibrosis; interstitial lung disease; thrombophilia.

Первые сообщения о новом коронавирусе SARS-CoV-2 поступили из китайского города Уханя в декабре 2019 г. Высокотрансмиссивный вирус стремительно распространился по планете, быстро поглотил медицинские ресурсы, став ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире [1]. В то же время рак легкого (РЛ) остается ведущей причиной смерти от злокачественных новообразований как во всем мире, так и в России [2, 3, 4]. В создавшихся условиях крайне важно не допустить сбоев в оказании онкологической помощи и гарантировать поддержание максимально высоких стандартов диагностики и лечения РЛ [3–6]. По мере развития пандемии, появления эффективных вакцин и новых методов лечения все более важным становится глубокое понимание отсроченных осложнений у больных, перенесших инфекцию SARS-CoV-2. В связи с высокой распространенностью дыхательной недостаточности и необходимостью искусственной вентиляции легких у пациентов с тяжелым течением заболевания растет беспокойство по поводу отдаленных легочных осложнений, в первую очередь легочного фиброза (ПФ) [7]. Принимая во внимание, что выжившие после COVID-19 с персистирующим поражением легких будут нуждаться в долгосрочной специализированной, в том числе онкологической, помощи, врачи различных специальностей заинтересованы в понимании и устранении различных факторов риска, связанных с постковидным пневмофиброзом (ПКПФ).

В данном обзоре отражены современные взгляды на интерстициальную болезнь легких (ИБЛ), рассмотрены как вирусные, так и иммуноопосредованные механизмы патогенеза фиброза легких после COVID-19 и, наконец, факторы риска перехода в ПКПФ, а также возможные подходы к смягчению последствий.

Цель исследования: проанализировать результаты современных научных исследований, отражающих проблему фиброза легких как последствия COVID-19.

Материал и методы исследования. В литературном обзоре выполнен анализ современных российских и зарубежных (исключительно на английском языке) научных работ, значимых относительно темы обзора и представленных в базах данных eLibrary, PubMed, Scopus и в научной электронной библиотеке «КиберЛенинка» (Cyberleninka).

Результаты исследования и их обсуждение. Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ) – термин, включающий различные диффузные паренхиматозные заболевания легких с определенным спектром клинических, рентгенологических и патологических особенностей. ИБЛ характеризуется общими признаками воспаления и фиброза [8]. Пневмофиброз (ПФ) является морфологическим исходом острых и хронических заболеваний легких, при которых нарушается нормальная регуляция восстановления тканей [9]. ПФ является подгруппой ИБЛ. Он характеризуется нарушением восстановления поврежденного альвеолярного эпителия, пролиферацией фибробластов, чрезмерным отложением компонентов внеклеточного

матрикса, таких как коллаген, и разрушением нормальной структуры легких [9]. Морфологический термин «фиброз» обычно подразумевает отложение коллагена [8, 10]. Исследования на людях и на животных моделях демонстрируют наличие пролиферации миофибробластов и ремоделирования альвеол [10]. Тем не менее, морфологическая картина постковидного ПФ изучена недостаточно.

Для уточнения некоторых родственных терминов следует отметить, что диффузное повреждение альвеол само по себе не является фиброзом, но фиброзные изменения могут быть его частью. В фиброзной фазе диффузного альвеолярного повреждения наблюдается недостаточное удаление альвеолярного коллагена, который выпадает на ранних стадиях процесса повреждения легких.

«Матовое стекло» (GGO) является рентгенологическим признаком, который с большей вероятностью отражает потенциально обратимое воспаление при пневмонии, чем фиброз [8, 11].

Идиопатический фиброз легких (ИФЛ) – особый тип фиброзной ИБЛ. Вирусные инфекции, в частности, связаны с развитием ИФЛ, так как считаются ко-факторами в начале заболевания, хотя по определению ИФЛ не имеет известного триггера [12]. Метаанализ показал, что наличие персистирующих или хронических вирусных инфекций значительно увеличивает риск развития ИФЛ, но имеющиеся данные пока не установили роли коронавирусов [13].

Во избежание путаницы требует уточнения и специальная терминология. Термин «постковидный легочный фиброз» (ПКПФ) необходим вместо часто используемых взаимозаменяемых определений, таких как «поствоспалительный ПФ», «ПФ после острого респираторного дистресс-синдрома», «поствирусный ПФ» или «поствирусная ИБЛ» [9]. Этиология, прогрессирование и прогноз поствирусных ПФ, как правило, отличны от таковых при ИФЛ. Далее для обозначения неидиопатической формы ПФ, связанной с инфекцией SARS-CoV-2, нами будет использоваться термин ПКПФ, тем более что пандемия COVID-19 еще не завершилась и остается большая неопределенность во многих аспектах данного состояния.

Диагноз ПКПФ должен основываться на клинической, рентгенологической и патологической информации. Лабораторные анализы, исследование дыхательной функции и компьютерная томография (КТ) высокого разрешения у больных, перенесших COVID-19 или с предполагаемой инфекцией SARS-CoV-2, в состоянии представить доказательства, подтверждающие диагноз ПКПФ. В условиях пандемии невозможно оправдать проведение инвазивных вмешательств, таких как бронхоскопия или операция, с целью биопсии легких для

постановки диагноза, тем более что их результаты не изменили бы тактики ведения пациентов [14, 15].

На сегодняшний день нет достоверных данных о частоте и тяжести ПФ, связанного с COVID-19. В нескольких недавних исследованиях описаны больные с остаточными рентгенографическими изменениями, соответствующими фиброзу легких [16, 17]. Среди 90 госпитализированных пациентов с COVID-19 у большинства отмечались легкие или значительные остаточные изменения в легких на КТ при выписке с медианой 24 дня после появления симптомов [16]. Некоторые авторы диагностировали ПКПФ рентгенологически на основе обширных и стойких фиброзных изменений, включая паренхиматозные тяжи, сетчатые затемнения и тракционные бронхоэктазы с сотовым рисунком или без него. Установлено, что ряд последующих КТ сразу демонстрировали обширный фиброз [17]. Поскольку не существует единого теста, подтверждающего диагноз, очень важно, чтобы рентгенологические изменения четко регистрировались во времени, подтверждая связь с недавно перенесенным COVID-19.

Существуют определенные различия в проявлении и тяжести ПКПФ, но в большинстве случаев наблюдается двусторонний рисунок матового стекла, позже прогрессирующий в фиброз. При исследовании 131 образца легких у больных COVID-19 выявлены три гистологических паттерна повреждения легких, которые часто перекрывались: эпителиальный, сосудистый и фиброзный [6]. При аутопсии чаще всего наблюдался фиброзирующий паттерн диффузного альвеолярного повреждения, который обычно проявлялся либо фиброзом альвеолярного протока, либо диффузным утолщением стенок альвеол.

Потенциальные причины, способствующие развитию ПКПФ, включают: вирусную пневмонию [9, 18]; острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и сепсис, связанный с COVID-19 [9, 18, 19]; тромбоэмболию [9]; гипероксию [9, 20]; нарушения регуляции иммунного ответа [9, 20, 21] и повреждение легких вследствие длительной ИВЛ [18, 19]. Перечисленные причины могут перекрываться, а некоторые, например повреждение легких от ИВЛ, не являются необходимыми для развития ПКПФ.

До COVID-19 в XXI в. зарегистрированы три глобальные вспышки вирусной пневмонии: коронавирус SARS (SARS-CoV) в 2002 г., грипп А H1N1 в 2009 г. и совсем недавно в 2012 г. MERS-CoV. С 2002 по 2004 гг. SARS-CoV привел к госпитализации более чем 8000 больных, у каждого пятого из которых развился ОРДС с летальностью, превышающей 9%. Пандемия гриппа А H1N1 2009 г. привела к госпитализации в отделение интенсивной терапии до 31% взрослых и смертности 14–27% тяжелобольных, особенно высокой среди пациентов, нуждавшихся в ИВЛ [22]. Сообщалось, что для MERS-CoV

показатели смертности в отделениях интенсивной терапии достигли 58–60% и 72–75% – среди тех, кому требовалась ИВЛ [22]. Показатели смертности как от MERS-CoV, так и от COVID-19 очень тревожны. Однако последствия COVID-19 гораздо серьезнее, учитывая резкие различия в распространенности заболевания.

Среди пациентов с MERS-CoV, обследованных на наличие остаточных рентгенологических изменений в легких после выздоровления, более 33% имели фиброз. Фиброзные изменения ассоциировались с более тяжелыми исходными рентгенологическими данными на рентгенограммах грудной клетки, более длительным пребыванием в отделении интенсивной терапии, большей продолжительностью ИВЛ, более старшим возрастом и более высокими уровнями лактатдегидрогеназы [22, 23].

Очевиден недостаток сведений по проблеме легочных осложнений после выздоровления от COVID-19. В одной работе при обследовании выживших после COVID-19 через 8–12 недель после болезни обнаружены объективные отклонения в состоянии здоровья у 35% пациентов. Симптоматика регистрировалась в основном у тех больных, которым проводилась оксигенотерапия. Вместе с тем большинство пациентов страдают легочными жалобами, такими как одышка и кашель, часто до целенаправленного обследования [24].

Напротив, о выживших после ОРДС имеются обширные данные, показывающие корреляцию функциональных специфичных для легких и рентгенологических данных с качеством жизни. Показано, что рентгенографические изменения и физиологические показатели хорошо коррелируют с жалобами больных и снижением функции дыхания через несколько месяцев после острого повреждения легких с ОРДС. У пациентов, как правило, регистрируется низкая способность к диффузии монооксида углерода (DLCO), влияющая на газообмен. Общими факторами риска ПППФ после вирусной пневмонии с ОРДС являются пожилой возраст, продолжительная ИВЛ и ухудшение начальных рентгенологических признаков, которые в целом соответствуют более тяжелому исходному состоянию больных. Лежащие в основе патофизиологические механизмы многофакторны и сложны, но, вероятно, наибольший вклад вносят опосредованное вирусами повреждение легких, а также аномальные репаративные процессы. В ответ на вирусное повреждение легких нарушение регуляции передачи сигналов с рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) способствует длительной и чрезмерной реакции ремоделирования внеклеточного матрикса, приводящей к фиброзу [25].

Дополнительно к широкому спектру клинических проявлений, связанных с системой дыхания, COVID-19 приводит к глубоким коагулопатическим расстройствам, вызывающим как микро-, так и макротромботические состояния [18]. В настоящее время конкретные патофизиологические механизмы, лежащие в основе гиперкоагуляции, остаются неясными,

включая комбинацию воспалительных процессов, запускающих нарушение регуляции систем комплемента, фибринолиза и плазминогена на фоне вирусоопосредованного повреждения эндотелиальных клеток [26].

Гиперкоагуляция и тромбофилия вовлечены в патогенез фиброза легких. Эпидемиологические наблюдения подтверждают такую возможность. Большое когортное исследование показало, что показатели заболеваемости ИЛФ выше у пациентов с венозным тромбозом или тромбоэмболией легочной артерии в анамнезе, чем у больных контрольной группы [11].

Возможным механизмом может быть тромбоз легочных сосудов, приводящий к повреждению легких, способствующему фиброзу. Результаты аутопсий умерших от COVID-19 морфологически выявили различные фазы диффузного альвеолярного повреждения у всех 14 исследованных пациентов с наличием тромботических/тромбоэмболических окклюзий сосудов в подавляющем большинстве (11/14) [27]. Следовательно, тромбы в бассейне легочной артерии при COVID-19 скорее связаны с нарушением регуляции воспалительных и репаративных механизмов в результате диффузного альвеолярного повреждения. Вскрытия пациентов, умерших от SARS-CoV-1, подтверждают эту гипотезу, поскольку обнаруживались микротромбы фибрина в мелких легочных артериях, что обычно для диффузного альвеолярного повреждения вследствие ОРДС при других патологических состояниях, но, возможно, они просто являлись отражением тяжести заболевания.

Совсем недавно в качестве потенциального фактора нарушения иммунной регуляции и развития коагулопатии выдвинут новый патогенетический механизм, обнаруженный у больных COVID-19, – так называемые нейтрофильные внеклеточные ловушки (neutrophil extracellular traps – NETs) [28]. Активированные нейтрофилы обладают уникальной способностью образовывать сети, которые представляют собой паутинные структуры, богатые ДНК, модифицированными гистоновыми белками и белковыми гранулами, содержащим нейтрофильную эластазу (NE) и миелопероксидазу (MPO). Первоначально обнаруженные по их роли в бактерицидной активности, в настоящее время NETs предположительно участвуют в различных инфекционных и неинфекционных процессах, которые приводят к повреждению легких, тромбозу и фиброзу. Интересно, что NETs обнаружены в дыхательных путях и сосудах микроциркуляторного русла легочной паренхимы у пациентов с COVID-19, но не в легких пациентов, умерших от других причин [28]. Требуется дополнительные исследования для выяснения непосредственного участия NETs в образовании микротромбов, поскольку возможно, что при воспалительном состоянии, вызванном тяжелой инфекцией SARS-CoV-2, NETs служат механизмом, посредством которого нейтрофилы способствуют образованию тромбов, нарушению регуляции системы

репарации и ремоделирования внеклеточного матрикса и последующему образованию фиброза легких. Возможный механизм, с помощью которого NETs могут способствовать ПКПФ, состоит в том, что на заключительной стадии белки внеклеточных ловушек замещаются коллагеновыми волокнами [28].

Нарушение иммунологической регуляции с возникновением «цитокинового шторма» вносит существенный вклад в мультиорганную дисфункцию. При COVID-19 сообщается о повышении уровней многих цитокинов, включая IL-1-β, IL-6, IL-7, IL-8 и фактор некроза опухоли-α (ФНО-α). Повышение концентрации провоспалительных цитокинов в плазме коррелирует с тяжестью заболевания [29, 30]. Важно учитывать иммуноиндуцированный механизм ПФ. Повреждение легких, обусловленное иммунным ответом, способствует развитию ОРДС. Кроме того, ростовый фактор TGF-β (transforming growth factor beta) считается важнейшим медиатором инициации ремоделирования и прогрессирования фиброза [31]. Его экспрессия повышена в животных моделях ПФ и в легких пациентов с ИФЛ [6]. IL-6 и IL-16 являются другими цитокинами, которые также могут быть вовлечены в развитие фиброза легких и/или других органов [32].

Влияние длительной гипоксии на развитие ИФЛ неспецифично для COVID-19 и широко описано в литературе [33, 34]. Некоторые исследователи предполагают связь между гипоксией и развитием легочного фиброза, ссылаясь на девиантное взаимодействие между гипоксией, пролиферацией фибробластов и ремоделированием внеклеточного матрикса, что подтверждено исследованиями, показывающими, что фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа (HIF-1-α), участвует в инициации и прогрессировании различных типов фиброзных тканей [33].

Точно так же отмечено, что гипероксия или длительное чрезмерное воздействие кислорода приводят к ПФ в исходе диффузного альвеолярного повреждения. Трудно смягчить фактор локальной гипероксии у больных COVID-19 с глубокой гипоксемией, подверженных последствиям острой тканевой гипоксии, но данный механизм стоит учитывать по мере понимания того, каков сбалансированный уровень кислородной поддержки [35].

В развитии ПФ описана роль длительного повреждения легких, вызванного их механической вентилиацией. Несмотря на то что ИВЛ является наиболее важной поддерживающей терапией при ОРДС, она может вызвать или усугубить повреждение легких. Значительная доля, практически 20% больных COVID-19, нуждаются в ИВЛ. Таким образом, при тяжелом течении инфекции SARS-CoV-2 трудно проследить причинно-следственные связи и выявить главный механизм стойкого повреждения легких [36].

Необходимы новые исследования патофизиологии ПФ после COVID-19, в сфере интересов — генетическая предрасположенность и изменения микробиоты хозяина. На

клеточном уровне TOLLIP (toll-interacting protein) активно участвует в регуляции воспаления и апоптозе пневмоцитов. Генетические варианты TOLLIP вовлечены в несколько заболеваний легких, включая ИФЛ, и, возможно, послужат пониманию хронических последствий COVID-19 [37].

Углубленное изучение изменений микробиоты хозяина при заболеваниях легких даст ценную информацию. Интересно, что обострения ИФЛ связаны с изменениями в микробиоте бронхоальвеолярного лаважа по сравнению со стабильным течением заболевания. Возможно, изменения в респираторной микробиоте также влияют на течение ПКПФ [38].

В одной серии наблюдений отмечена необходимость трансплантации легких при фиброзе после ОРДС, вторичного по отношению к COVID-19, причем у всех пациентов проводилась длительная (более 21 дня) ИВЛ. Несмотря на множество отрицательных вирусологических тестов, у больных прогрессировало необратимое снижение функции легких [39].

По течению ПКПФ похож на другие формы поствирусного ПФ, возникающие после инфекций: SARS, MERS или H1N1. У пациентов, перенесших SARS, вирусные повреждения паренхимы и снижение функциональных тестов в основном восстанавливались в течение двух лет после начала заболевания. КТ-исследования выявили рентгенологические признаки, указывающие на легочный фиброз более чем у половины пациентов с SARS-CoV-1 в среднем через 37 дней после начала заболевания, но они сохранились только у 5% больных после 15-летнего наблюдения [40]. Фиброзные изменения после перенесенного ОРДС, вызванного респираторными вирусными инфекциями, часто не замечались, даже если они существенно повлияли на качество жизни пациентов [18, 19]. Сохраняется большая неопределенность в отношении того, как развивается ПКПФ, которая, по-видимому, разрешится по мере накопления большего количества данных.

Тот факт, что в настоящее время нет достоверных данных о частоте и тяжести ПКПФ [9, 18], связан с трудностями диагностики ПКПФ в условиях пандемии. Вместе с тем в одном исследовании при использовании КТ ПФ диагностировался на основе рентгенологических данных. Среди 81 выжившего после тяжелой COVID-19 пневмонии при повторном КТ обследовании более половины имели рентгенологические доказательства ПФ [28]. Другое исследование показало рентгенологические признаки фиброза у 44% пациентов, выписанных после стационарного лечения COVID-19. Отмечен высокий уровень отклонений, характерных для ПФ при тестировании функции легких: нарушение газообмена у 47% пациентов, снижение жизненной емкости легких у 25% больных [38]. Наконец, при аутопсии 30 человек, умерших от COVID-19, морфологическое подтверждение прогрессирования диффузного повреждения альвеол в фиброзирующий паттерн отмечено в 43% образцов [30].

В недавних исследованиях установлено несколько факторов, связанных с доказательствами прогрессирования ПКПФ у пациентов с COVID-19. К ним относятся пожилой возраст [41, 42], выраженная одышка и/или тахипноэ [28, 41], сопутствующая артериальная гипертензия [41, 42] и пребывание в отделении интенсивной терапии [41]. Лабораторными факторами риска развития фиброзных изменений являются высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) и более низкое количество лимфоцитов [41, 42]. Среди выживших от COVID-19 при последующем наблюдении ПКПФ был диагностирован на основании фиброзных изменений, выявленных при КТ. Группа высокого риска состояла преимущественно из мужчин, у которых клиническое течение инфекции характеризовалось длительным периодом лихорадки и дыхательной недостаточностью, требующей кислородной поддержки, с лабораторными показателями лейкоцитоза, нейтрофилии, эозинопении и повышенным уровнем D-димера. С большим объемом ПФ при выписке ассоциировались более низкие уровни интерферона-гамма (IFN-γ) и моноцитарного хемоаттрактантного белка 3 (MCP-3) при поступлении в больницу.

Кроме того, при исследовании аутопсийного материала изученные образцы морфологически нередко классифицировались как преимущественно фиброзирующее диффузное альвеолярное повреждение или организующееся диффузное альвеолярное повреждение. Образцы фиброзирующего диффузного альвеолярного повреждения были получены от умерших в более молодом возрасте, длительно находившихся на ИВЛ.

Представленные результаты коррелируют с факторами риска развития ПФ, связанными с предыдущими вирусными инфекциями. Последующее обследование выживших после MERS показало, что те, у кого имелись рентгенологические признаки легочного фиброза, были старше и дольше находились в отделении интенсивной терапии. Факторами риска развития фиброза после SARS также являлись более старший возраст и нахождение в отделении интенсивной терапии [36].

Из-за отсутствия эффективных методов лечения ПФ крайне важно сосредоточиться на стратегии снижения риска развития ПКПФ. Такой подход направлен на минимизацию влияний, связанных с самовоспроизведением цикла, приводящего к длительной воспалительной реакции, стойкому повреждению легких и фиброзу внеклеточного матрикса [35].

В настоящее время ингибитор РНК-полимеразы ремдесивир является одобренным для клинического применения противовирусным средством при лечении SARS-CoV-2. Первоначальные данные демонстрируют определенные перспективы с точки зрения улучшения клинического течения и разрешения симптомов заболевания, однако, поскольку не

известно, является ли вирусный клиренс защитным от последствий инфекции, протективная роль ремдесивира еще не определена [43, 44].

Чрезмерная воспалительная реакция, возникающая при тяжелом COVID-19, тоже является мишенью для различных препаратов и методов терапии. Так, в настоящее время в стандартах лечения рекомендуется использовать иммуносупрессивные средства. Протокол RECOVERY показал, что назначение средних доз дексаметазона в течение 10 дней снижает риск иммуноопосредованного повреждения легких [45]. В дополнение к методам лечения, специально направленным на вирусные и иммуноопосредованные механизмы патогенеза, следует уделять внимание снижению влияния других изменяемых факторов риска, повышающих вероятность развития легочного фиброза.

Заключение. Всестороннее понимание последствий вирусной инфекции SARS-CoV-2 в настоящее время еще ограничено, но становится приоритетным направлением для изучения медицинским сообществом. Значительное число больных имеют риск долгосрочных осложнений после тяжелого COVID-19, о чем свидетельствует распространенность постковидного синдрома, при котором пациенты испытывают стойкие симптомы спустя более чем четыре недели после их начального появления [32]. Современными исследованиями установлено, что наиболее часто сохраняющимися среди прочих симптомами являются: одышка, боль в груди, усталость или мышечная слабость и нарушения сна [24, 32, 46]. Представленные данные свидетельствуют о том, что пациенты, которым потребовалась первоначальная госпитализация по поводу COVID-19, особенно те, которые нуждались в поддерживающей оксигенотерапии, в большей степени подвержены риску долгосрочных легочных осложнений из-за нарушения диффузионной способности легких, наводящего на мысль о развитии ПКПФ.

Больным, испытывающим долговременные сердечно-легочные и неврологические расстройства после острой фазы заболевания, несомненно, потребуется долгосрочная, в том числе и специализированная онкологическая, помощь. Торакальные онкологи особенно заинтересованы в изучении легочного фиброза после COVID-19 с целью повышения безопасности радикального лечения РЛ и выявления возможных клинических факторов снижения риска развития ПКПФ, чтобы защитить пациентов от прогрессирования обоих заболеваний.

Список литературы

1. Polak S.B., Van Gool I.C., Cohen D., Von der Thüsen J.H., Van Paassen J. A systematic review of pathological findings in COVID-19: A pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Modern pathology*. 2020. vol. 33. no. 11. P. 2128–2138.
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A cancer journal for clinicians*. 2021. vol. 71. no. 3. P. 209-249.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М.: Изд-во МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2019. 236 с.
4. Владимирова Л.Ю., Кит О.И., Шолохова Е.А. Роль гистологического и молекулярного анализа в выборе метода лечения немелкоклеточного рака легкого поздних стадий // *Фарматека*. 2012. Т. 8. № 241. С. 9-22.
5. Wang A., Chang S.H., Kim E.J., Bessich J.L., Sabari J.K., Cooper B., Geraci T.C., Cerfolio R.J. Dynamic Management of Lung Cancer Care During Surging COVID-19. *Frontiers in surgery*. 2021. vol. 8. P. 1-8.
6. Round T., L'Esperance V., Bayly J., Brain K., Dallas L., Edwards J. G., Haswell T., Hiley C., Lovell N., McAdam J., McCutchan G., Nair A., Newsom-Davis T., Sage E. K., Navani N. COVID-19 and the multidisciplinary care of patients with lung cancer: an evidence-based review and commentary. *British journal of cancer*. 2021. vol. 125. no. 5. P. 629-640.
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. vol. 8. no. 8. P. 807-815.
8. Kalchiem-Dekel O., Galvin J.R., Burke A.P., Atamas S. P., Todd N. W. Interstitial lung disease and pulmonary fibrosis: A practical approach for general medicine physicians with focus on the medical history. *Journal of clinical medicine*. 2018. vol. 7. no. 12. P. 1-27.
9. Lechowicz K., Drozdal S., Machaj F., Rosik, J., Szostak B., Zegan-Barańska M., Biernawska J., Dabrowski W., Rotter I., Kotfis K. COVID-19: The potential treatment of pulmonary fibrosis associated with SARS-CoV-2 infection. *Journal of clinical medicine*. 2020. vol. 9. no. 1917. P. 1-20.
10. Todd N.W., Luzina I.G., Atamas S.P. Molecular and cellular mechanisms of pulmonary fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2012. vol. 5. no. 11. P. 1-24.
11. Gao J.-W., Rizzo S., Ma L.-H. Qiu X.Y., Warth A., Seki N., Hasegawa M., Zou J.W, Li Q., Femia M., Lv T..F, Song Y. Pulmonary ground-glass opacity: Computed tomography features, histopathology, and molecular pathology. *Translational lung cancer research*. 2017. vol. 6. no. 68. P. 68-75.

12. Azadeh N., Limper A.H., Carmona E.M., Ryu, J.H. The role of infection in interstitial lung diseases: A review. *Chest*. 2017. vol. 152. no. 4. P. 842-852.
13. Sheng G., Chen P., Wei Y., Yue H., Chu J., Zhao J., Wang Y., Zhang W., Zhang H.L. Viral infection increases the risk of idiopathic pulmonary fibrosis: A meta-analysis. *Chest*. 2020. vol.157. no. 5. P. 1175-1187.
14. Wong A.W., Fidler L., Marcoux V., Johansson K.A., Assayag D., Fisher J.H., Hambly N., Kolb M., Morisset J., Shapera S., Ryerson C.J. Practical considerations for the diagnosis and treatment of fibrotic interstitial lung disease during the coronavirus disease 2019 pandemic. *Chest*. 2020. vol. 158. no. 3. P. 1069-1078.
15. Antoniou K.M., Raghu G., Tzilas, V., Bouros D. Management of patients with interstitial lung disease in the Midst of the COVID-19 pandemic. *Respiration*. 2020. vol. 99. no. 8. P. 625-627.
16. Wang Y., Dong C., Hu Y., Li C., Ren Q., Zhang X., Shi H., Zhou M. Temporal changes of CT findings in 90 patients with COVID-19 pneumonia: A longitudinal study. *Radiology*. 2020. vol. 296. no. 2. P. 55-64.
17. Deng L., Khan A., Zhou W., Dai. Y., Eftekhar M., Chen R., Cheng G. Follow-up study of clinical and chest CT scans in confirmed COVID-19 patients. *Radiology of infectious diseases*. 2020. vol. 7. no. 3. P. 106-113.
18. George P.M., Barratt S.L., Condliffe R., Desai S.R., Devaraj A., Forrest I., Gibbons M.A., Hart N., Jenkins R.G., McAuley D.F., Patel B.V., Thwaite E., Spencer L.G. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax*. 2020. vol. 75. no. 11. P. 1009-1016.
19. Tale S., Ghosh S., Meitei S.P. Kolli M., Garbhapu A.K., Pudi S. Post COVID-19 pneumonia pulmonary fibrosis. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*. 2020. vol. 113. no.11. P. 837-838.
20. Spagnolo P., Balestro E., Aliberti S., Cocconcelli E., Biondini D., Casa G.D., Sverzellati N., Maher T.M. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: A call to arms? *The Lancet. Respiratory medicine*. 2020. vol. 8. no. 8. P. 750-752.
21. Otoupalova E., Smith S., Cheng G., Thannickal V.J. Oxidative stress in pulmonary fibrosis. *Comprehensive Physiology*. 2020. vol. 10. no. 2. P. 509-547.
22. Shah R.D., Wunderink R.G. Viral pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Clinics in chest medicine*. 2017. vol. 38. no. 1. P. 113-125.
23. Senga M., Arabi Y.M., Fowler R.A. Clinical spectrum of the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). *Journal of infection and public health*. 2017. vol. 10. no. 2. P. 191-194.
24. Arnold D.T., Hamilton F.W., Milne A., Morley A.J., Viner J., Attwood M., Noel A., Gunning S., Hatrick J., Hamilton S., Elvers K.T., Hyams C., Bibby A., Moran E., Adamali H.I., Dodd J.W.,

Maskell N.A., Barratt S.L. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: Results from a prospective UK cohort. *Thorax*. 2021. vol. 76. no. 4. P. 399-401.

25. Venkataraman T., Coleman C.M., Frieman M.B. Overactive epidermal growth factor receptor signaling leads to increased fibrosis after severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *Journal of virology*. 2017. vol. 91. no. 12. P. 1-17.

26. Abou-Ismaïl M.Y., Diamond A., Kapoor S., Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thrombosis research*. 2020. no. 194. P. 101-115.

27. Grosse C., Grosse A., Salzer H.J.F. et al. Analysis of cardiopulmonary findings in COVID-19 fatalities: High incidence of pulmonary artery thrombi and acute suppurative bronchopneumonia. *Cardiovascular pathology*. 2020. no. 49. P. 1-11.

28. Radermecker C., Detrembleur N., Guiot, J., Cavalier E., Henket M., d'Emal C., Vanwinge C., Cataldo D., Oury C., Delvenne P., Marichal T. Neutrophil extracellular traps infiltrate the lung airway, interstitial, and vascular compartments in severe COVID-19. *The Journal of experimental medicine*. 2020. vol. 217. no. 12. P. 1-11.

29. Costela-Ruiz V.J., Illescas-Montes R., Puerta-Puerta J.M., Ruiz C., Melguizo-Rodríguez L. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Reviews*. 2020. no. 54. P. 62-75.

30. Sun X., Wang T., Cai D., Hu Z., Chen J., Liao H., Zhi L., Wei H., Zhang Z., Qiu Y., Wang J., Wang A. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine Growth Factor Reviews*. 2020. no. 53. P. 38-42.

31. McElvaney O.J., McEvoy N.L., McElvaney O.F., Carroll T.P., Murphy M.P., Dunlea D.M., Ní Choileáin O., Clarke J., O'Connor E., Hogan G., Ryan D., Sulaiman I., Gunaratnam C., Branagan P., O'Brien M.E., Morgan R.K., Costello R.W., Hurley K., Walsh S., de Barra E., McNally C., McConkey S., Boland F., Galvin S., Kiernan F., O'Rourke J., Dwyer R., Power M., Geoghegan P., Larkin C., O'Leary R.A., Freeman J., Gaffney A., Marsh B., Curley G.F., McElvaney N.G. Characterization of the inflammatory response to severe COVID-19 illness. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2020. vol. 202. no. 6. P. 812-821.

32. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta, A., Madhavan M.V., McGroder C., Stevens J.S., Cook J.R., Nordvig A.S., Shalev D., Sehrawat T.S., Ahluwalia N., Bikdeli B., Dietz D., Der-Nigoghossian C., Liyanage-Don N., Rosner G.F., Bernstein E.J., Mohan S., Beckley A.A., Seres D.S., Choueiri T.K., Uriel N., Ausiello J.C., Accili D., Freedberg D.E., Baldwin M., Schwartz A., Brodie D., Garcia C.K., Elkind S.V., Connors J.M., Bilezikian J.P., Landry D.W., Wan E.Y. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature medicine*. 2021. vol. 27. no. 4. P. 601-615.

33. Higgins D.F., Kimura K., Bernhardt W.M., Shrimanker N., Akai Y., Hohenstein B., Saito Y., Johnson R.S., Kretzler M., Cohen C.D., Eckardt K.U., Iwano M., Haase V.H. Hypoxia promotes fibrogenesis in vivo via HIF-1 stimulation of epithelial-to-mesenchymal transition. *The Journal of clinical investigation*. 2007. vol. 117. no. 12. P. 3810-3820.
34. Manresa M.C., Godson C., Taylor C.T. Hypoxia-sensitive pathways in inflammation-driven fibrosis. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2014. vol. 307. no. 12. P. 1369-1380.
35. Tobin M.J. Basing respiratory management of coronavirus on physiological principles. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2020. vol. 201. no. 11. P. 1319-1320.
36. Kuchnicka K., Maciejewski D. Ventilator-associated lung injury. *Anaesthesiology intensive therapy*. 2013. vol. 45. no. 3. P. 164-170.
37. Li X., Goobie G.C., Gregory A.D., Kass D.J., Zhang Y. Toll-interacting protein in pulmonary diseases: Abiding by the goldilocks principle. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2021. vol. 64. no. 5. P. 536-546.
38. Ambardar S.R., Hightower S.L., Huprikar N.A., Chung K.K., Singhal A., Collen J.F. Post-COVID19 Pulmonary Fibrosis: Novel Sequelae of the Current Pandemic. *Journal of clinical medicine*. 2021. vol. 10. no. 11. P. 1-12.
39. Chen J.Y., Qiao K., Liu F., Wu B., Xu X., Jiao G.Q., Lu R.G., Li H.X., Zhao J., Huang J., Yang Y., Lu X.J., Li J.S., Jiang S.Y., Wang D.P., Hu C.X., Wang G.L., Huang D.X., Jiao G.H., Wei D., Ye S.G., Huang J.A., Zhou L., Zhang X.Q., He J.X. Lung transplantation as therapeutic option in acute respiratory distress syndrome for coronavirus disease 2019-related pulmonary fibrosis. *Chinese medical journal*. 2020. vol. 133. no. 12. P. 1390-1396.
40. Zhang P., Li J., Liu H., Han N., Ju J., Kou Y., Chen L., Jiang M., Pan F., Zheng Y., Gao Z., 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. vol. 14. no. 8. P. 1-8.
41. Yu M., Liu Y., Xu D., Zhang R., Lan L., Xu H. Prediction of the development of pulmonary fibrosis using serial thin-section CT and clinical features in patients discharged after treatment for COVID-19 pneumonia. *Korean Journal Radiology*. 2020. vol. 21. no. 6. P. 746-755.
42. Hu Z.J., Xu J., Yin J.M., Hou W., Zhang L.L., Zhou Z., Yu Y.Z., Li H.J., Feng Y.M., Jin R.H. Lower circulating interferon-gamma is a risk factor for lung fibrosis in COVID-19 patients. *Frontiers in immunology*. 2020. no. 11. P. 1-10.
43. Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E., Mehta A.K., Zingman B.S., Kalil A.C., Hohmann E., Chu H.Y., Luetkemeyer A., Kline S., Lopez de Castilla D., Finberg R.W., Dierberg K., Tapson V., Hsieh L., Patterson T.F., Paredes R., Sweeney D.A., Short W.R., Touloumi G., Lye D.C., Ohmagari

N., Oh M.D., Ruiz-Palacios G.M., Benfield T, Fätkenheuer G., Kortepeter M.G., Atmar R.L., Creech C.B., Lundgren J, Babiker A.G., Pett S., Neaton J.D., Burgess T.H., Bonnett T., Green M., Makowski M., Osinusi A., Nayak S., Lane H.C., ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the treatment of Covid-19—Final report. *The New England journal of medicine*. 2020. vol. 383. no. 19. P. 1813-1826.

44. Rochwerg B., Agarwal A., Zeng L., Leo Y.S., Appiah J.A., Agoritsas T., Bartoszko J., Brignardello-Petersen R., Ergon B., Ge L, Geduld H., Gershengorn H.B., Manai H., Huang M., Lamontagne F., Kanda S., Kawano-Dourado L., Kurian L., Kwizera A., Murthy S., Qadir N., Siemieniuk R., Silvestre M.A., Vandvik P.O., Zeraatkar D., Guyatt G. Remdesivir for severe covid-19: A clinical practice guideline. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2020. no. 370. P. 1-10.

45. Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., Mafham M., Bell J.L., Linsell L., Staplin N., Brightling C., Ustianowski A., Elmahi E., Prudon B., Green C., Felton T., Chadwick D., Rege K, Fegan C., Chappell L.C., Faust S.N., Jaki T., Jeffery K., Montgomery A., Rowan K., Juszczak E., Baillie J.K., Haynes R., Landray M.J. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *The New England journal of medicine*. 2021. vol. 384. no. 8. P. 693-704.

46. Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X., Kang L., Guo L., Liu M., Zhou X., Luo J., Huang Z., Tu S., Zhao Y., Chen L., Xu D., Li Y., Li C., Peng L., Li Y., Xie W., Cui D., Shang L., Fan G., Xu J., Wang G., Wang Y., Zhong J., Wang C., Wang J., Zhang D., Cao B. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study. *Lancet (London, England)*. 2021. vol. 397. no. 10270. P. 220-232.