

УДК 578.834.1+616-002:092
<https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.38.14.001>

ОТДАЛЕННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ COVID-19 С ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ

© Сергей Григорьевич Щербак^{1, 2}, Дмитрий Александрович Вологжанин^{1, 2},
Станислав Вячеславович Макаренко^{1, 2}, Александр Сергеевич Голота¹,
Татьяна Аскарровна Камилова¹

¹ Городская больница № 40, 197706, г. Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, лит. Б, Российская Федерация

² Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9, Российская Федерация

Контактная информация: Александр Сергеевич Голота — к.м.н., доцент, начальник клинично-исследовательского сектора организационно-методического отдела по медицинской реабилитации СПб ГБУЗ «Городская больница № 40». E-mail: golotaa@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0002-5632-3963>; SPIN: 7234-7870

Для цитирования: Щербак С.Г., Вологжанин Д.А., Макаренко С.В., Голота А.С., Камилова Т.А. Отдаленные осложнения COVID-19 с поражением легких. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(4):7–32.
<https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.38.14.001>.

Поступила: 09.06.2025

Одобрена: 27.06.2025

Принята к печати: 01.09.2025

РЕЗЮМЕ. Фиброз легких является одним из наиболее опасных долгосрочных осложнений COVID-19, особенно у пациентов с тяжелым течением заболевания. У части пациентов, перенесших тяжелый COVID-19, сохранялись снижение диффузионной емкости легких, нарушения вентиляции, фиброзоподобные изменения легочной ткани, хроническая одышка и хроническая усталость. Механизмы развития легочного фиброза включают в себя активацию нескольких сигнальных путей (TGF- β , Wnt/ β -catenin, YAP/TAZ) и процесс эпителиально-мезенхимального перехода. Трансформирующий фактор роста (TGF- β) играет центральную роль в развитии фиброза. Усиление TGF- β -сигналинга связано с апоптозом клеток альвеолярного эпителия, активацией фибробластов и образованием миофибробластов, индукцией эпителиально-мезенхимального перехода, развитием фиброзных изменений легких и является мощным стимулятором фиброза. Частота возникновения фиброза легких после COVID-19 положительно коррелирует с тяжестью заболевания в острой фазе. Ранняя диагностика, комплексное лечение и реабилитация играют важную роль в улучшении прогноза для пациентов с этими осложнениями. Имеются данные о том, что противовоспалительная и антифибротическая терапия, направленная на подавление TGF- β , может быть эффективной для профилактики и снижения выраженности фиброза. В нашем обзоре приведены методы профилактики, диагностики и лечения пост-COVID-легочного фиброза. Однако в связи с распространенностью и высокой летальностью COVID-19-индуцированного легочного фиброза и низкой эффективностью антифибротических препаратов актуальна разработка таргетных методов лечения, основанных на биомаркерах и молекулярных механизмах заболевания. Для лучшего понимания патогенеза, выявления и использования специфических биомаркеров для диагностики, прогноза, новых методов лечения и профилактики пост-COVID-легочного фиброза необходимы дальнейшие исследования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: легочные осложнения после COVID-19, пост-COVID-синдром, длинный COVID, пост-COVID-легочный фиброз, интерстициальные заболевания легких, факторы риска пост-COVID-легочного фиброза, радиологические признаки пост-COVID-легочного фиброза, реабилитация пациентов с пост-COVID-легочным фиброзом

LONG-TERM COMPLICATIONS OF COVID-19 WITH LUNG INJURY

© Sergey G. Shcherbak^{1, 2}, Dmitry A. Vologzhanin^{1, 2}, Stanislav V. Makarenko^{1, 2}, Aleksandr S. Golota¹, Tatyana A. Kamilova¹

¹ City Hospital No. 40, 9 Borisova str., Sestroretsk, Saint Petersburg, 191024, Russian Federation

² Saint Petersburg State University, Faculty of Medicine, 7–9 Universitetskaya emb., Saint Petersburg, 199034, Russian Federation

Contact information: Aleksandr S. Golota — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Clinical Research Sector of the Organizational and Methodological Department for Medical Rehabilitation of City Hospital No. 40. E-mail: golotaa@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0002-5632-3963>; SPIN: 7234-7870

For citation: Shcherbak S.G., Vologzhanin D.A., Makarenko S.V., Golota A.S., Kamilova T.A. Long-term complications of COVID-19 with lung injury. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(4):7–32. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.38.14.001>.

Received: 09.06.2025

Revised: 27.06.2025

Accepted: 01.09.2025

ABSTRACT. Pulmonary fibrosis is one of the most dangerous long-term complications of COVID-19, especially in patients with severe disease. Some patients who survived severe COVID-19 experienced decreased lung diffusion capacity, ventilation disorders, fibrosis-like changes in lung tissue, chronic dyspnea, and chronic fatigue. The mechanisms of pulmonary fibrosis development include activation of several signaling pathways (TGF- β , Wnt/ β -catenin, YAP/TAZ) and the process of epithelial-mesenchymal transition. Transforming growth factor TGF- β plays a central role in the development of fibrosis. Increased TGF- β signaling is associated with alveolar epithelial cell apoptosis, fibroblast activation and myofibroblast formation, induction of epithelial-mesenchymal transition, development of fibrotic changes in the lungs, and is a powerful stimulator of fibrosis. The incidence of pulmonary fibrosis after COVID-19 positively correlates with the severity the acute phase of the disease. Early diagnosis, comprehensive treatment, and rehabilitation play an important role in improving the prognosis for patients with these complications. There is evidence that anti-inflammatory and antifibrotic therapy aimed at suppressing TGF- β may be effective in preventing and reducing the severity of fibrosis. Our review provides methods for the prevention, diagnosis, and treatment of post-COVID pulmonary fibrosis. However, due to the prevalence and high mortality of COVID-19-induced pulmonary fibrosis and the low efficacy of antifibrotic drugs, the development of targeted therapies based on biomarkers and molecular mechanisms of the disease is relevant. Further research is needed to better understand the pathogenesis, identify and use specific biomarkers for diagnosis, prognosis, new treatments, and prevention of post-COVID pulmonary fibrosis.

KEYWORDS: pulmonary complications after COVID-19, post-COVID syndrome, long COVID, post-COVID lung fibrosis, interstitial lung disease, post-COVID lung fibrosis risk factors, radiological features of post-COVID pulmonary fibrosis, post-COVID-19 lung fibrosis rehabilitation

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 привела к развитию у значительного числа людей легочного фиброза (ЛФ) — необратимого повреждения легких. Не все пациенты, выжившие после COVID-19, полностью выздоравливают: многие испытывают разнообразные стойкие симптомы, которые со временем усиливаются или ослабевают. После перенесенной острой инфекции коронавируса SARS-CoV-2 у значительного числа пациентов наблюдаются длительные последствия, известные как

пост-COVID-синдром или «длинный COVID» (long COVID). «Длинный COVID» — это гетерогенное мультисистемное расстройство, которое может поражать большинство органов и тканей, что приводит к спектру изнурительных симптомов. Этот многофакторный клинический синдром характеризуется множеством симптомов, включая утомляемость, затуманенность сознания, ортостатическую гипотензию с тахикардией и постнагрузочное недомогание. Одними из наиболее распространенных и тяжелых являются отдаленные респираторные осложнения, связанные с по-

вреждением легочной ткани: интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ), пневмофиброз, бронхоэктазы, легочная гипертензия, облитерирующий бронхит. Легочную форму пост-COVID-синдрома характеризуют одышка, кашель, непереносимость физической нагрузки, интерстициальная пневмония или фиброз легких, особенно после тяжелых случаев COVID-19 со значительным повреждением легких. Это неудивительно, поскольку интенсивная терапия и искусственная вентиляция легких (ИВЛ) тесно связаны с длительными последствиями, при этом у половины пациентов наблюдается снижение легочных функций через год после выписки из больницы.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПОСТ-COVID-ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА

Частота ЛФ после COVID-19-ассоциированной пневмонии широко варьирует в разных исследованиях, на нее влияют такие факторы, как тяжесть первичной инфекции и изучаемая популяция [1]. Уже в ранних сообщениях во время пандемии показана высокая распространенность «длинного COVID» как среди госпитализированных, так и изолированных дома пациентов с легкой формой COVID-19, даже молодых людей и подростков [2]. Более 30% лиц, сообщивших о симптомах через 60 дней и более после заражения, не имели симптомов во время острой фазы инфекции SARS-CoV-2 [3]. Среди пациентов, получавших лечение с ИВЛ во время госпитализации из-за COVID-19, ЛФ был обнаружен у 67%; через 4 месяца у 75% пациентов с эндотрахеальной интубацией и у 58% без интубации все еще были фиброзные поражения, а у 19% такие поражения обнаружены преимущественно в плевре [4]; через 6 месяцев у 35% пациентов с тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонией был выявлен ЛФ в виде тракционных бронхоэктазов и/или «сотового легкого» [5].

Одним из наиболее значимых долгосрочных респираторных последствий COVID-19 является пневмофиброз (легочный фиброз) [6]. Пост-COVID-ЛФ может быть результатом пролиферативной фазы острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) с гиперплазией клеток альвеолярного эпителия и пневмонии во время острой фазы COVID-19, особенно у пациентов с имевшимися до заражения коронавирусом интерстициальными заболеваниями легких [7]. В исследовании Q. Wang и соавт. [8] частота развития легоч-

ного фиброза (ЛФ) составила 2,1% у пациентов с легким течением COVID-19 и 8,2% — у пациентов с тяжелым течением, что свидетельствует о прямой зависимости частоты ЛФ от тяжести острой фазы инфекции. И поэтому крайне важно снизить тяжесть острой фазы заболевания. В тяжелых случаях ЛФ может прогрессировать до жизнеугрожающей дыхательной недостаточности и ассоциирован с повышенным риском ранней смерти [9].

ПАТОГЕНЕЗ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОСТ-COVID-ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА

Патогенез пост-COVID-ЛФ сложен и включает в себя различные молекулярные механизмы. Пост-COVID-ЛФ может быть вызван неспособностью восстановить легочные ткани, поврежденные инфекцией, и последующими иммунопатологическими эффектами. Факторы риска формирования пост-COVID-ЛФ делятся на присущие самому пациенту и характеризующие течение острой фазы COVID-19, отдельно рассматривают лабораторные показатели и данные компьютерной томографии (КТ) [10]:

- характеристики пациента: пожилой возраст, активное табакокурение, хронический алкоголизм, коморбидные заболевания (сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, хронические болезни легких, хронические болезни печени), отсутствие вакцинации против COVID-19 или уже перенесенной ранее инфекции SARS-CoV-2;
- характеристики течения COVID-19: необходимость кислородной поддержки, инвазивной или неинвазивной ИВЛ, лечение в отделении интенсивной терапии (ОИТ), длительная противовирусная и глюкокортикостероидная (ГКС) терапия, нестабильные клинические показатели в период госпитализации (тахикардия, гипертермия, тахипноэ), развитие ОРДС, сохраняющаяся к моменту выписки одышка;
- лабораторные показатели: лейкоцитоз, соотношение нейтрофилов/лимфоцитов, повышение скорости оседания эритроцитов, гипоальбуминемия, высокие уровни С-реактивного белка, активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), содержания прокальцитонина, D-димера, мозгового натрийуретического гормона NT-pro-BNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide),

интерлейкина-6 (IL-6), ферритина. Вирусное повреждение приводит к выбросу профибротических медиаторов, таких как TGF- β (transforming growth factor β), ингибитор урокиназы PAI-1 (plasminogen activator inhibitor 1);

- данные КТ-исследований: значительный объем поражения легочной ткани в остром периоде инфекции, протяженные участки консолидации, ретикулярные изменения, паренхиматозные тяжи, утолщение междольковых перегородок, диспнея, плевральный выпот.

Анализируя изменения в легких, выявляемые с помощью биопсии у пациентов, перенесших COVID-19, у которых сохраняется респираторная симптоматика, С. Ravaglia и соавт. [11] выделяют 3 кластера клинических, рентгенологических и патоморфологических признаков: 1) «предшествующий фиброз» характеризуется прогрессированием после инфекции уже имевшихся фиброзных изменений типа интерстициальной пневмонии; 2) «острое/подострое повреждение» подразумевает паттерны от организующейся пневмонии или неспецифической интерстициальной пневмонии до диффузного альвеолярного повреждения со снижением диффузионной способности легких по монооксиду углерода (diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, DLCO) и выраженными отклонениями на КТ-изображениях легких; 3) «сосудистый» кластер, для которого типичны умеренные изменения данных КТ и функционального исследования, гистологически отмечаются расширение просвета альвеолярных капилляров и венул, гиперплазия капилляров, а респираторные симптомы сочетаются с системными. Патология при пост-COVID-ЛФ отличается от идиопатического ЛФ (ИЛФ): при ИЛФ преобладают интерстициальные изменения с характерным «обызвествлением» альвеол, а после COVID-19 чаще встречается сосудистый фиброз с выраженным повреждением эндотелия и микроангиопатией [12]. Таким образом, пост-COVID-ЛФ формируется в силу различных патогенетических механизмов, триггером которых является вирусное повреждение клеток респираторного эпителия и эндотелия.

Факторами риска респираторных проблем при «длинном COVID» и развития пост-COVID-ЛФ являются пожилой возраст [6, 10, 13–15], сопутствующие заболевания легких (хроническая обструктивная болезнь легких, астма, интерстициальное заболевание легких)

[10, 11, 14], тяжелое течение острой фазы COVID-19 с обширным поражением легких и лечение с помощью ИВЛ (инвазивной или неинвазивной) или высокопоточной носовой канюли во время госпитализации по поводу COVID-19, потребность в кислородной поддержке после выписки из стационара [1, 4, 13, 14, 16] и наличие генетических полиморфизмов, ассоциирующихся с риском развития ИЛФ и тяжелым течением COVID-19 [6]. ЛФ может развиваться из-за неадекватного разрешения поражения легких или сверхактивного процесса заживления. Этот путь может быть активирован продукцией цитокинов клетками легочного эпителия и макрофагами [1]. Цитокиновый шторм во время острой фазы тяжелого COVID-19 с активацией сигнальных путей и возникающее в результате гиперактивное воспаление приводят к пролиферации, миграции и дифференцировке фибробластов в миофибробласты, что является причиной чрезмерного рубцевания [17]. Обычно этот профибротический процесс выключается, когда ткань заживает. Однако у пациента с тяжелой формой COVID-19 усиление активности фибробластов формирует хроническую воспалительную среду с массивной секрецией провоспалительных и профибротических цитокинов, стимулируя сигнальные пути, связанные с фиброзом, в основном TGF-, WNT- и YAP/TAZ19-зависимые сигнальные пути [18]. Хроническое воспаление в легких после выздоровления от COVID-19 также приводит к повреждению альвеолярного эпителия и активации фибробластов [10].

Высокие уровни интерферона и провоспалительных цитокинов IL-6, IL-1 β , TNF α (цитокиновый шторм) способствуют индукции и поддержанию фиброгенеза, активируя воспалительные и фиброгенные сигнальные пути. Чрезмерная активность интерферона приводит к потере жизненно важных органелл — пероксисом альвеолярных макрофагов и нарушению процесса регенерации альвеол и восстановления легких после вирусной инфекции. Таким образом, дисфункция пероксисом макрофагов способствует хронической патологии легких и фиброзу после инфекции SARS-CoV-2 [19]. Воспалительные процессы и повреждение альвеол, которые лежат в основе патогенеза пост-COVID-ЛФ, активируют несколько ключевых сигнальных путей [7, 20].

1. Сигнальный путь TGF- β . Усиление TGF- β -сигналинга является мощным стимулятором фиброза. При COVID-19 уровень фактора TGF- β и регулируемых

им генов значительно возрастает, что связано с апоптозом клеток альвеолярного эпителия и высвобождением этого цитокина макрофагами, активацией фибробластов и образованием миофибробластов, индукцией эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП). В поврежденных вирусом альвеолярных эпителиоцитах активируется TGF- β -зависимый сигнальный путь, который в свою очередь активирует в фибробластах коллагеновые гены *COL1A1*, *COL1A3*, *TIMP1*, ответственные за фиброгенез, что увеличивает продукцию и отложение коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ). Это увеличивает жесткость матрикса и повреждение капилляров, вызывающее утечку плазменного белка, что подразумевает неизбежный риск ОРДС и создает характерную картину хронического сосудистого поражения, указывающую на легочный фиброз. Значительно увеличенное при ЛФ отложение ВКМ раздражает паренхиму легких, еще больше способствуя расширению интерстициального матрикса, что ослабляет капилляры, приводит к быстрому и массивному отеку, дыхательной недостаточности и увеличивает риск смерти пациента.

2. Сигнальный путь Wnt/ β -катенин. Усиление экспрессии белка Wnt и активация Wnt-зависимого сигнального пути в присутствии TGF- β участвует в регуляции пролиферации и дифференцировки фибробластов и фиброгенезе, усиливает продукцию ВКМ, матриксных металлопротеиназ (MMP2 и MMP8 [1], MMP7 и MMP14 [7]) и провоспалительных факторов, что способствует деградации базальной мембраны и фиброзу remodelированию легких.
3. YAP/TAZ-зависимый сигнальный путь. Сигнальный путь YAP/TAZ, активируемый фактором TGF- β , способствует репликации коронавируса SARS-CoV-2, подавляет противовирусные защитные механизмы и участвует в активации фибробластов. Повышение уровня транскрипционного фактора YAP (Yes-associated protein) наблюдалось в образцах легочной ткани пациентов, перенесших COVID-19. Активация YAP-сигналинга приводит к усилению экспрессии генов-мишеней, связанных с отложением

ВКМ, и прогрессированию фиброза. Для ингибирования YAP использовался противораковый химиотерапевтический и адъювантный препарат вертепорфин, снижающий репликацию вируса [21].

Между этими сигнальными путями существуют сложные сети взаимодействия [18], в частности между сигнальными путями Wnt/ β -catenin и TGF- β существует положительная обратная взаимосвязь, которая вызывает ОРДС и усиливает фиброгенные процессы у пациентов с COVID-19. Это делает комбинированную терапию, воздействующую на оба пути, потенциально более эффективной.

ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЙ ПЕРЕХОД

Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) играет важную роль в remodelировании легочной ткани. В условиях воспаления и оксидативного стресса эпителиальные клетки теряют свою специфичность и приобретают мезенхимальные признаки (повышение уровней виментина и других маркеров мезенхимальных клеток). Этот процесс нарушает альвеолярную структуру и усиливает фиброгенез [20].

Альвеолярное повреждение коронавирусом приводит к снижению экспрессии клеточных рецепторов ACE2 (angiotensin converting enzyme 2) на альвеолярных эпителиальных клетках типа II и повреждению альвеолярного эпителия, индуцирует увеличение экспрессии TGF- β и перепрограммирование гена *ZEB-1* (Zinc-finger E-box-binding homeobox 1), кодирующего транскрипционный фактор, который играет ключевую роль в процессе ЭМП и развитии ряда заболеваний. Генетическое перепрограммирование изменяет функции факторов роста и заживления, снижает экспрессию эпителиально-специфичных генов, увеличивает подвижность эпителиальных клеток и способствует их трансформации в мезенхимальный фенотип, что в конечном счете увеличивает риск развития легочного фиброза. ЭМП играет важную роль в заживлении тканей, но в патологических условиях нарушает барьерную функцию эпителия и становится причиной фиброза [22]. В контексте патогенеза пост-COVID-ЛФ активация ЭМП под действием TGF- β является центральным моментом этого процесса с увеличением клеточной подвижности и разрушением альвеолярного эпителиального барьера, вызывает глубокие повреждения и в итоге приводит к агрессивному прогрессированию легочного фиброза [7, 23].

Роль ACE2

Пост-COVID-ЛФ может возникать через ингибирование клеточного рецептора ACE2, которое снижает клиренс ангиотензина II в легких, активируя повышенный уровень факторов TGF- β и CTGF (connective tissue growth factor). После связывания вируса SARS-CoV-2 с рецептором ACE2 развивается дисбаланс в ренин-ангиотензиновой системе с повышением уровня ангиотензина II, провоспалительными и профибротическими эффектами, реализующимися через повышение синтеза провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8), продукцию в инфицированных клетках активных форм кислорода и TGF- β . Все это ведет к пролиферации, миграции и дифференцировке фибробластов в миофибробласты с накоплением в ВКМ коллагена и фибронектина. В большинстве случаев этот процесс способствует восстановлению поврежденных тканей, но при чрезмерной продукции цитокинов приводит к развитию фиброза [7]. В каждом отдельном случае остается без ответа вопрос, являются эти изменения долгосрочными или могут разрешиться спонтанно [16]. Для снижения вероятности развития ЛФ возможно профилактическое использование противofiброзных препаратов на острой стадии COVID-19 (табл. 1) [1].

Тромбоэмболические осложнения в микроциркуляторном русле

Этиопатогенезу пост-COVID-ЛФ способствует микротромбоз с последующим воспалением сосудов или гипоперфузией в тканях. Коронавирус SARS-CoV-2 инфицирует клетки альвеолярного эпителия типа II в легких, что вызывает прямое повреждение эндотелиальных клеток и приводит к активации коагуляционного каскада, формированию микротромбов, хроническому воспалению, диффузному альвеолярному повреждению, ремоделированию тканей и развитию фиброза [1, 12]. Белки коронавируса SARS-CoV-2 могут вызывать гиперкоагуляцию. E. Pretorius и соавт. [24] обнаружили устойчивые к фибринолизу амилонидные микросгустки в плазме пациентов с COVID-19 и пост-COVID-синдромом. Исследование образцов легочной ткани пациентов, умерших от осложнений тяжелого COVID-19, выявило тромбоз мелких сосудов, утолщение стенок капилляров, деструкцию альвеол и соединительнотканые изменения (фиброз), особенно в зонах затемнений типа «матового стекла» [12].

Иммуногистохимический, электронно-микроскопический и молекулярный анализ аутопсийного материала из различных тканей позволил установить, что характерным паттерном повреждения пораженных органов у пациентов с COVID-19 является интуссусцепционный ангиогенез — динамический внутрисосудистый процесс ремоделирования сосудов, который изменяет структуру микроциркуляции и нарушает гемодинамику. Интуссусцепционный ангиогенез, возникающий из-за ишемии, вызванной тромбозом, является фактором образования дополнительных микротромбов в легких, сердце, печени, почках, головном мозге и плаценте пациентов с COVID-19. Эти изменения способствуют патогенезу интерстициальных фиброзных изменений органов и клинической картине «длинного COVID» [25]. Нарушения микроциркуляции более 50% нормы служат предиктором изменений в паренхиме легких и развития ЛФ [26].

Генетические факторы

У лиц с мутациями в гене *TERT* (telomerase reverse transcriptase), кодирующем каталитическую субъединицу теломеразы, наблюдается повышенный риск развития ИЛФ и COVID-ассоциированного ЛФ [27]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что клеточное старение и/или гибель альвеолярных стволовых клеток и клеток альвеолярного эпителия, вызванные дисфункцией теломер, связаны с ЛФ [28]. Было также замечено, что у пациентов с ИЛФ — носителей мутации *TERT* терапия пирфенидоном не улучшила форсированную жизненную емкость легких (forced vital capacity, FVC) и DLCO [29]. Полногеномные исследования выявили еще несколько генетических ассоциаций с риском развития ИФЛ [30], наиболее значимым генетическим фактором риска ($OR > 4$) является вариант rs35705950 в гене *MUC5B* (mucin 5B). Т-аллель rs35705950, связанный с повышенной экспрессией *MUC5B* в легочной ткани и пятикратно повышенным риском семейной интерстициальной пневмонии и ИЛФ вследствие мукоцилиарной дисфункции, парадоксальным образом оказался защитным от тяжелого течения COVID-19 [31]. Кроме того, с пост-COVID-ЛФ ассоциированы гены *DPP9* (serine dipeptidyl peptidase 9, ингибитор активации инфламмасом) и *ATP11A* (ATPase 11A, дефицит связан с хроническими воспалительными состояниями) [32].

В качестве биомаркера при пост-COVID-ЛФ предложена экспрессия длинных некодирующих РНК (днРНК). Г.Ф. Корытина

Таблица 1

Комплексная терапия пост-COVID-легочного фиброза на основе клинических испытаний [1]

Table 1

Multidimensional therapy of post-COVID pulmonary fibrosis based on clinical trials [1]

Лекарственное средство / Drug	Механизм действия / Mechanism of action	Клинический результат / Clinical outcome
Пирфенидон / Pirfenidone	• Ингибирует TGF-β. / Inhibit TGF-β. • Противовоспалительный эффект. / Anti-inflammatory effect. • Регулирует фибробласты. / Regulate fibroblasts. • Редуцирует оксидативный стресс. / Reduce oxidative stress. • Регулирует матриксные металло-протеиназы (ММП). / Regulate matrix metalloproteinases (MMPs). • Редуцирует активность профибротических факторов. / Reduce regulation of fibrotic factors. • Иммуномодулирующий эффект. / immunomodulatory effect/	Ингибирование фиброза при заболеваниях легких, включая инфекцию SARS-CoV-2 / Inhibiting of fibrosis in lung diseases, including SARS-CoV-2 infection
Нинтеданиб / Nintedanib	• Ингибирует тирозинкиназы. / Inhibit tyrosine kinase. • Ингибирует рецепторы. / Inhibits receptors. • Редуцирует активность фибробластов. / Reduced fibroblast activity. • Антиангиогенный эффект. / Anti-angiogenic effect. • Противовоспалительный эффект / Anti-inflammatory effect	Ингибирование путей легочного фиброза, в том числе связанных с инфекцией SARS-CoV-2 / Inhibiting of pulmonary fibrosis pathways, including those associated with SARS-CoV-2 infection
Ингибиторы интерлейкинов / interleukin inhibitors	• Ингибиторы IL-6 (тоцилизумаб). / IL-6 inhibitors (tocilizumab) • Ингибиторы IL-1 (анакинра) / IL-1 inhibitors (anakinra)	Изучение влияния IL-6 и IL-1 на пост-COVID ЛФ продолжается / Ongoing research to explore the effects of IL-6 and IL-1 on PF postCOVID
Иммуносупрессивные лекарства / Immunosuppressive drugs	Такролимус, циклоспорин, микофенолат мопетил ингибируют пролиферацию иммунных клеток / Tacrolimus, cyclosporine and mycophenolate mofetil inhibit the proliferation of immune cells	Микофенолат мопетил улучшает FVC и DLCO при пост-COVID интерстициальных заболеваниях легких. Необходимы дальнейшие исследования / Mycophenolate mofetil improves FVC and DLCO in post-COVID-19 interstitial lung disease. Further studies are needed
Мезенхимальные стволовые клетки / Mesenchymal stem cells	• Регенерация тканей. / Tissue repair. • Противовоспалительное действие. / Anti-inflammatory effect. • Антифиброзное действие / Anti-fibrosis effect	Исследования продолжаются / Research is ongoing
Таргетная терапия / Targeted therapy	• Ингибиторы Rho-киназы. / Rho-kinase inhibitors. • Ингибиторы галектина-3. / Galectin-3 inhibitors	Исследования продолжаются / Research is ongoing
Безлекарственная терапия / drug-free therapy	• Реабилитация восстанавливает респираторную функцию. / Rehabilitation restores respiratory function. • Изменение привычек и поведения, влияющих на здоровье. / Change health habits and behaviors. • Оксигенотерапия улучшает сатурацию / Oxygen therapy improves blood oxygenation	• Улучшает респираторную функцию и повышает физическую активность. / Improve respiratory function and physical activities • Улучшает оксигенацию. / Improve oxygenation. • Улучшает качество сна и качество жизни / Improve sleep quality and quality of life

и соавт. [33] выбрали для анализа экспрессии в легочной ткани и моноклеарных клетках крови больных ИЛФ и пост-COVID-19-ЛФ гены, кодирующие днРНК, вовлеченные в регуляцию активации легочных фибробластов, ЭМП и старение клеток легочного эпителия при ЛФ различной этиологии. Установлен сходный профиль экспрессии днРНК TP53TG1 и MALAT1 в моноклеарах крови больных ИЛФ и пост-COVID-ЛФ. Снижение экспрессии днРНК TP53TG1 (TP53 target 1) выявлено в моноклеарных клетках крови больных ИЛФ в 2 раза ($p=0,03$) и у больных пост-COVID-19-ЛФ — в 5 раз ($p=0,0003$). В легочной ткани больных с пост-COVID-19-ЛФ показано снижение экспрессии днРНК TP53TG1 в 5 раз ($p=0,024$). Повышение экспрессии днРНК MALAT1 (metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1) обнаружено в моноклеарных клетках крови: у больных ИЛФ в 3 раза ($p=0,0005$) и у больных пост-COVID-19-ЛФ почти в 10 раз ($p=0,0003$). Повышение экспрессии DNM3OS в моноклеарах крови ($p=0,002$) и легочной ткани ($p=0,0001$), LINC00342 ($p=0,03$) в моноклеарах крови установлено только у больных ИЛФ. Таким образом, профиль экспрессии днРНК TP53TG1, LINC00342, MALAT1 и DNM3OS в моноклеарах крови может быть использован в качестве информативного биомаркера при ИЛФ и пост-COVID-19-ЛФ.

Изучение роли генетических факторов в развитии ЛФ может проложить путь к разработке новых агентов для таргетной терапии и персонализированного лечения.

Дисрегуляция иммунного ответа

Длительная дисрегуляция иммунной системы после заражения коронавирусом SARS-CoV-2 лежит в основе многих стойких симптомов у людей с «длинным COVID» [34] и может способствовать развитию пост-COVID-ЛФ [10].

В двух исследованиях установлено, что изменения популяционного состава иммунных клеток при «длинном COVID» респираторного типа связаны с одышкой [35, 36]. Сетевой анализ определил, что дифференциально экспрессируемые белки сосредоточены вокруг CD40. CD40 — это рецептор клеточной поверхности, экспрессируемый иммунными клетками; взаимодействие CD40 с его лигандом CD40L регулирует иммунные функции и гомеостаз. Повышение уровня CD40 в плазме отражает иммунную дисрегуляцию [35]. G. Canderan и соавт. описали признаки

ЛФ через 20 месяцев после выздоровления от COVID-19 [36]. Фенотипирование иммунных клеток выявило в легких этих пациентов специфические изменения, в частности увеличение популяций Т-клеток CD8+, экспрессирующих хемокиновый рецептор CCR5 и проапоптотический рецептор FAS, а у пациентов с наиболее тяжелой формой заболевания — повышенную экспрессию ингибитора иммунитета PD-1, эффектора Wnt-сигналинга транскрипционного фактора TCF-1 и хемокиновых рецепторов CXCR3 и CXCR5. Профиль Т-клеток CD8+ дыхательных путей аналогичен профилю этих клеток в кровотоке. Это означает, что у пациентов с более тяжелым заболеванием большее количество Т-клеток CD8+ мигрирует из кровотока в легкие. Кроме того, G. Canderan и соавт. обнаружили, что с наиболее тяжелым течением связано значительное повышение уровней хемокинов CXCL13 и CXCL10. Хемокин CXCL13, лиганд рецептора CXCR5, является основным хемоаттрактантом В-клеток, уровень которого повышен при ЛФ, тогда как уровень хемокина CXCL10, лиганда рецептора CXCR3, сильно повышается при вирусных инфекциях и связан с привлечением иммунных клеток в дыхательные пути, что указывает на общность изменений миграции Т- и В-лимфоцитов в острой фазе тяжелой инфекции и при пост-COVID-ЛФ. Эти два исследования предоставляют доказательства продолжающегося нарушения иммунного ландшафта у лиц с «длинным COVID». Авторы идентифицировали биомаркеры, связанные с более тяжелыми респираторными симптомами.

ПРОФИЛАКТИКА ПОСТ-COVID-ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА

В настоящее время нет единой точки зрения по поводу того, какая терапия и в какой степени предотвращает формирование и прогрессирование пост-COVID-пневмофиброза. Профилактика пост-COVID-ЛФ основана на эффективном лечении острой фазы вирусной инфекции. По некоторым данным, своевременное начало неинвазивной вентиляционной поддержки уменьшает вероятность последующего формирования ЛФ [37]. Для улучшения состояния легких у пациентов с тяжелым COVID-19 можно использовать противовоспалительные препараты (ибупрофен, напроксен). Ограниченность знаний о патогенезе пост-COVID-ЛФ препятствует решению о профилактическом назначении антифиброз-

ной терапии. Поскольку инфекция COVID-19 затрагивает несколько сигнальных путей, вовлеченных в патогенез, сосредоточение внимания на одном из них может быть не лучшим подходом к лечению пост-COVID-ЛФ. Наличие сопутствующих заболеваний усложняет и без того сложное патологическое явление [7].

Применение ГКС и генно-инженерных биологических препаратов (ингибиторов IL-1, IL-6 и их рецепторов, JAK-киназ) в остром периоде COVID-19 предотвращает развитие ЛФ и уменьшает летальность [38]. Непродолжительные курсы системных ГКС с успехом используются при пост-COVID-организуемой пневмонии [39], однако при наличии на КТ «сотового легкого» и тракционных бронхоэктазов противовоспалительная терапия не имеет смысла [10]. В одном исследовании выяснилось, что назначение ГКС больным COVID-19 вдвое повышает риск развития пневмофиброза [40], но можно предположить, что основную роль здесь играет не применение системных ГКС, а тяжелое течение вирусной инфекции, в связи с чем эти препараты и применяются: известно, что ГКС-терапия сопровождается более быстрым регрессом интерстициальных изменений в легких в пост-COVID-периоде [41].

Считается более обоснованным и перспективным применение антифибротических препаратов нинтеданиба и пирфенидона, которые снижают риск развития фиброза и уменьшают пораженные фиброзом участки легочной ткани. В небольших ранних исследованиях дополнение пирфенидона [42] или нинтеданиба [43] к стандартной терапии улучшило клинико-функциональные результаты и данные КТ-исследований.

Для предотвращения потенциальных осложнений COVID-19 предложено использование ингибиторов ACE2. Например, соединение BIO101 оказывает противовоспалительное, антитромботическое и антифибротическое действие у пациентов с COVID-19 [44]. Однако ингибиторы ACE2 следует использовать с осторожностью, так как они повышают уровень ангиотензина I в плазме (провоспалительный эффект), нарушая тем самым баланс ренин-ангиотензиновой системы, и могут вызвать множественное повреждение органов [45].

Нейропептид окситоцин оказывает широкий спектр полезных и укрепляющих иммунную систему эффектов во всем организме. Снижение уровня эндогенного окситоцина в плазме вследствие инфекции SARS-CoV-2 может усилить тяжесть COVID-19 и стать ча-

стью феномена «длинного COVID» [46]. Ингаляционный экзогенный окситоцин может достигать легких и способствует уменьшению легочной патологии [47].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКА

Снижение функции легких у выздоровевших от COVID-19 может длиться месяцами или даже годами. У большинства пациентов с пост-COVID-синдромом легочного типа с течением времени улучшаются функции легких и регрессируют рентгенологические отклонения. Однако примерно у трети пациентов наблюдаются стойкие респираторные симптомы (хронический кашель, затрудненное дыхание, постоянная одышка, тахипноэ, зависимость от кислорода, снижение функции легких, сниженная DLCO, ЛФ) и снижение толерантности к физической нагрузке. Эти симптомы неспецифичны, что затрудняет раннюю диагностику. КТ с высоким разрешением (КТВР) является основным инструментом для обнаружения фиброзных поражений. Однако крайне сложно отличить обратимые воспалительные поражения от необратимого фиброза. Наиболее распространенными нарушениями функции легких, выявленными через 0,5–2 года после COVID-19, считаются уменьшение DLCO в диапазоне частот 15,5–43,6% и уменьшение общей емкости легких (5,2–10,9%) [1, 10], а также уменьшение объема функциональной легочной ткани и дыхательная недостаточность [10].

Описаны три типа патологии, найденные при гистологическом исследовании легочной ткани пациентов с легочными осложнениями COVID-19 [11, 48]: 1) хронический фиброзирующий тип (прогрессирование интерстициальной пневмонии); 2) острые/субострые повреждения (организующаяся пневмония, фиброзная неспецифическая интерстициальная пневмония и диффузное альвеолярное повреждение; 3) сосудистые изменения (расширение и деформация капилляров и венул).

В исследовании А.Ф. Беляева и соавт. [49] установлено снижение дыхательного объема легких, что указывает на нарушение бронхиальной проходимости. У всех пациентов наблюдалась прямая зависимость степени выраженности одышки и величины индекса Тиффно (FEV1/FVC, forced expiratory volume in 1 second / forced vital capacity (объем форсированного выдоха за первую секунду/форсированная жизненная емкость легких)). Снижение функции внешнего дыхания связано с уменьшением эластичности

легочных тканей и нарушением бронхиальной проходимости [50].

У пациентов с пост-COVID-ЛФ наблюдались такие проявления острой фазы, как высокое отношение нейтрофилов к лимфоцитам, повышенная активность ЛДГ через 4 месяца после выздоровления от COVID-19 [51] и низкая сывороточная концентрация альбумина, консолидация легочной ткани, затемнения типа «матового стекла» и ретикулярные поражения — независимые ранние признаки пост-COVID-ЛФ [8]. Сывороточный альбумин обладает гемореологическими и противовоспалительными свойствами, которые предотвращают активацию и агрегацию тромбоцитов, тогда как системное воспаление и повышенная секреция воспалительных цитокинов подавляют выработку альбумина. Необходимо проводить регулярный мониторинг этих биомаркеров, наряду с количественной КТ-визуализацией [8].

Объем неповрежденных легких $\leq 80\%$ во время острой фазы COVID-19 предсказывает развитие фиброзных поражений через 6 месяцев [52]. Объем ретикулярных поражений и степень консолидации легких коррелируют с вероятностью развития фиброза легких. Эти радиологические параметры выделены как независимые факторы развития пост-COVID-ЛФ, их увеличение связано со снижением функции легких и нарушением газообмена. Однако эти параметры не являются абсолютными прогностическими инструментами, поскольку на развитие фиброза влияет множество факторов, включая исходное состояние здоровья, ответ на лечение и генетическую предрасположенность [8].

Функциональные исследования дыхательной системы при легочном фиброзе как отдаленном последствии COVID-19

В течение 12-месячного периода наблюдения у пациентов с пост-COVID-фиброзоподобными поражениями легких происходит значительное улучшение параметров функции легких, включая FVC, FEV1 и DLCO [8]. Другие авторы описали в результате двухлетнего наблюдения стойкие фиброзоподобные изменения, такие как искажение макроструктуры легочной ткани, тракционные бронхоэктазы и бронхиальную дилатацию [53]. Пациенты с длительной одышкой после перенесенного COVID-19 должны быть обследованы на наличие фиброза с помощью спирометрии, измерения объема легких и DLCO. Эти легочные тесты позволяют оце-

нить степень функциональных нарушений и выявить рестриктивный тип нарушения вентиляции — основную характеристику фиброза легких [54].

Спирометрия — основной метод оценки вентиляционной функции легких. Оцениваются следующие параметры:

- FEV1 — объем форсированного выдоха за первую секунду;
- FVC — форсированная жизненная емкость легких;
- индекс Тиффно (FEV1/FVC, %) — отношение, позволяющее определить тип нарушения (обструктивный или рестриктивный).

У большинства пациентов с фиброзом наблюдается рестриктивный тип нарушения, проявляющийся снижением FVC и нормальным или повышенным соотношением FEV1/FVC [55].

Диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DLCO) — чувствительный маркер поражения альвеолярно-капиллярной мембраны, снижается уже на ранних этапах развития фиброза и коррелирует с тяжестью радиологических изменений (по данным КТБП) [56]. У пациентов с пост-COVID-ЛФ наблюдается снижение FVC и DLCO, что указывает на нарушение газообмена из-за утолщения альвеолярно-капиллярной мембраны.

Тест шестиминутной ходьбы (six-minute walk test, 6MWT) позволяет оценить физическую работоспособность, толерантность к нагрузке и выявить гипоксемию при нагрузке. У пациентов с фиброзом отмечается снижение пройденного расстояния по сравнению с нормативными показателями для здоровых лиц, сопоставимых по возрасту, полу и антропометрическим данным, а также по сравнению с их собственными исходными значениями до заболевания [57]. У пациентов с пост-COVID-ЛФ наблюдалась значимая негативная корреляция между биомаркерами воспаления/тромбоза, снижением DLCO и расстоянием, пройденным в тесте 6-минутной ходьбы, что указывает на стойкий хронический провоспалительный и протромботический статус [58]. А.Ф. Беляев и соавт. также обнаружили негативную корреляцию между степенью выраженности одышки и результатами теста 6MWT [49].

Функциональные исследования сердечно-сосудистой системы при легочном фиброзе как отдаленном последствии COVID-19

Эндотелиальная дисфункция

У пациентов после тяжелого течения COVID-19 часто сохраняется эндотелиальная

дисфункция, которая проявляется повышением уровней D-димеров и С-реактивного белка (СРБ), а также риска тромбозов и микроангиопатий. Сохраняющаяся эндотелиальная дисфункция после тяжелого течения COVID-19 может усиливать микрососудистое повреждение и способствовать развитию легочной гипертензии и пост-COVID-ЛФ в связи с персистирующим воспалением и протромботическим статусом у таких пациентов [59].

Легочная гипертензия

Вторичная легочная гипертензия, определяемая как давление в легочной артерии >35 мм рт.ст., развивается после COVID-19 вследствие воспалительного повреждения сосудов, гипоксии и ремоделирования легочных артерий и рассматривается как одно из возможных осложнений у пациентов с пост-COVID-ЛФ [60], особенно при значительном снижении DLCO [61]. Диагностируется с помощью эхокардиографии, а при необходимости — катетеризации правых отделов сердца. По данным эхокардиографии давление в малом круге кровообращения повышено у 20–30% пациентов с пост-COVID-ЛФ [55].

Миокардиальная дисфункция и вегетативные нарушения

У части пациентов с пост-COVID-ЛФ выявлены признаки миокардита или кардиомиопатии, особенно у тех, кто перенес тяжелую форму COVID-19. Для диагностики рекомендовано определение уровня мозгового натрийуретического пептида / концевой фрагмента мозгового натрийуретического пептида (BNP/NT-proBNP) и проведение эхокардиографии. Наблюдаются увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) >100 уд./мин и колебания артериального давления, что связано с вегетативной дисрегуляцией. На электрокардиограмме (ЭКГ) отмечается удлинение интервала $Q-T_s$, которое связано с вегетативной дисрегуляцией и риском аритмий [60, 62, 63].

Компьютерная томография

Решающую роль в диагностике и мониторинге прогрессирования ЛФ играет КТВР [1, 8, 10]. КТ-исследования показали наличие зон «матового стекла», ретикулярных изменений, тракционной бронхоэктазии, типичных для фиброзирующих заболеваний легких. Однако распределение поражений при пост-COVID-ЛФ отличалось от классического ИЛФ, с более выраженной локализацией в периферических и базальных отделах [12].

В случаях тяжелого течения COVID-19 у пациентов клинически развивается ОРДС, ко-

торый проявляется на КТ диффузным альвеолярным повреждением. При визуализации наиболее распространенными признаками являются затемнения по типу «матового стекла», которые обычно разрешаются со временем, а также субплевральные фиброзные тяжи в паренхиме и ретикуляция. ЛФ — в целом редкое осложнение COVID-19 с характерными признаками, включая искажения макроструктуры и тракционные бронхоэктазы [1, 64]. Количественный анализ первоначальных и последующих изображений КТ грудной клетки выявил значительные изменения объема консолидации легких, объема матово-стеклянной непрозрачности и объема ретикулярного рисунка, которые указывают на то, что воспалительные и фиброзные процессы, вызванные COVID-19, постепенно уменьшаются с течением времени. Интересно, что доля объема сотовых структур существенно не изменялась, возможно, потому, что эти структуры представляют собой необратимые фиброзные изменения [65].

Анализ изменений на КТ грудной клетки, микроциркуляции и функциональных показателей легких у пациентов с остаточными явлениями через год и более после COVID-19 выявил у 17% пациентов участки «матового стекла», у 24% пациентов — мозаичность вентиляции и воздушные ловушки, у 67% — уплотнение междолькового интерстиция небольшой протяженности, у 38% — зоны консолидации, у 57% — зоны пневмосклероза разной протяженности, у 39% — дисковидные ателектазы, у 26% — бронхоэктазы, у 36% — легочную гипертензию. Обнаружены также функционально-значимое снижение DLCO и значительные нарушения микроциркуляции с дефицитом перфузии $>50\%$. Наблюдаемые рентгенологические и функциональные изменения соответствуют поствирусному интерстициальному заболеванию легких. Независимо от тяжести течения острой фазы COVID-19 пациенты, у которых более года сохраняются жалобы со стороны органов дыхания, нуждаются в комплексном обследовании и мониторинге [26].

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) является высокочувствительным методом диагностики патологических изменений легочной ткани в отдаленный период после выздоровления от COVID-19. Сравнительный анализ данных МСКТ органов грудной клетки пациентов с диагнозом COVID-19-ассоциированной пневмонии и данных двухлетнего МСКТ-мониторинга этих

же пациентов [66] выявил остаточные изменения макроструктуры легочной ткани в виде фиброзных тяжей, ретикулярных изменений и участков уплотнения («матовое стекло», «булыжная мостовая»), а также локальные уплотнения плевры, утолщение стенок бронхов и бронхоэктазы. По данным МСКТ-мониторинга легких через 2 года после выздоровления от COVID-19-ассоциированной пневмонии распространенность и степень тяжести пост-COVID-изменений легких зависят от возраста пациента и тяжести острой фазы заболевания (степени и характера поражения легочной паренхимы): чем больше в острый период заболевания распространенность изменений в легких с присоединением организуемой пневмонии как проявления COVID-19, тем выше вероятность развития необратимых изменений легочной ткани в отдаленный период наблюдения. В исследовании П.М. Котлярова и соавт. [66] восстановление макроструктуры легкого у пациентов после перенесенной COVID-19-ассоциированной пневмонии коррелировало со степенью тяжести ее дезорганизации. К концу 2-го года наблюдения число обследованных без признаков патологических изменений легких превысило 60%, кроме лиц с атипичным и необратимым проявлением COVID-19-ассоциированной пневмонии в виде «булыжной мостовой». Эти данные подтверждают результаты других исследований, в которых продолжительность наблюдения ограничена годом [67, 68]. В случаях необратимого повреждения структур легочной ткани наблюдались ретикулярные изменения (пневмосклероз, фиброзные тяжи, патологии бронхов) [50, 69, 70]. Ячеистость, весьма характерная для фиброза, почти никогда не наблюдается после COVID-19, и ее наличие указывает на коморбидное фиброзное ИЗЛ [71, 72].

Таким образом, КТ-мониторинг макроструктуры легких у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию, необходимо проводить в отдаленном периоде после выздоровления при наличии клинико-функциональных нарушений легочной функции, а также при дифференциальной диагностике патологии легких в дальнейшей жизни пациента.

В настоящее время в Нидерландах проводится рандомизированное клиническое исследование «68Ga-FAPI PET/CT to Detect Ongoing Fibroblast Activity in Post-acute COVID-19 (FAPI CLIMATE)» с использованием нового типа сканирования — 68Ga-FAPI

позитронно-эмиссионной томографии / компьютерной томографии, способной визуализировать активированные фибробласты, участвующие в ремоделировании тканей после повреждения, для определения активности фиброзного процесса. Исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov (идентификационный номер NCT05981885)¹. Цель исследования — установить связь активности легочных фибробластов через 3 месяца и более после выздоровления от COVID-19 с интерстициальными аномалиями легких, выявленными на КТБР в тот же момент времени у пациентов, которые находились во время острой фазы COVID-19 в ОИТ. Результаты исследования еще не опубликованы.

Возможность разрешения пост-COVID-легочного фиброза

Спектр фиброзных заболеваний легких, наблюдаемых при COVID-19, варьирует от организуемой пневмонии до тяжелого острого повреждения легких с прогрессированием в распространенные фиброзные изменения. Эти наблюдения аналогичны наблюдениям за предыдущими коронавирусными вспышками SARS и MERS. Однако классифицировать изменения легких на КТ во всех случаях как свидетельства необратимого фиброза преждевременно. Данные за длительный период о выживших после SARS показывают улучшение или стабилизацию изменений легочной ткани по типу «матового стекла» [73].

Развившийся после COVID-19 ЛФ, по-видимому, носит саморазрешающийся характер без необходимости антифибротического лечения (пирфенидоном и нинтеданибом). Ретикуляция и субплевральные полосы часто обнаруживаются после первого месяца [53, 72]. Их не следует называть фиброзными изменениями, если они не сохраняются более 6–12 месяцев, поскольку они нередко являются обратимыми [72]. Кроме того, субплевральные полосы, особенно без других признаков фиброза, вряд ли будут иметь клиническое значение [53]. Отличить острые и хронические симптомы, сохраняющиеся после острой фазы COVID-19 и выявляемые на КТ, проблематично: например, изменения по

¹ 68Ga-FAPI PET/CT to Detect Ongoing Fibroblast Activity in Post-acute COVID-19 (FAPI CLIMATE). Доступно по: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05981885?cond=pulmonary%20fibrosis%20%20post%20covid-19&page=2&rank=16> (дата обращения: 28.09.2025).

типу «матового стекла», которые у большинства пациентов регрессируют в течение нескольких недель, могут оказаться стойкими и указывать на развитие ЛФ [10].

Метаанализы исследований отдаленных последствий COVID-19 через год после госпитализации показали, что частота выявления воспалительных изменений в легких («матовое стекло», консолидация) снижалась с 92 до 44%, а фибротических — с 32 до 26% [74]. Между 4–7 и 12 месяцами после выздоровления от COVID-19 частота выявления зон «матового стекла» снижалась с 33 до 21%, а фиброзных — с 24 до 21% [75]. Даже если изменения, которые считались фибротическими, сохранялись, у части пациентов их протяженность через год уменьшалась. Суждение о возможности обратного развития пост-COVID-ЛФ представляется весьма спорным. Более вероятно, что регрессирующие в ходе наблюдения изменения в ткани легких являются все же воспалительными. В связи с этим предложено использовать в пост-COVID-периоде вместо термина «пневмофиброз» термин «фиброзоподобный паттерн» [76].

Ретроспективное исследование 420 пациентов с тяжелыми формами COVID-19 обнаружило фиброз легких у 68% пациентов через 3 месяца и у 42% пациентов через 2 года после получения отрицательных результатов тестов на вирус SARS-CoV-2. Риск развития фиброза пропорционален возрасту, продолжительности пребывания в больнице, показателям воспалительных маркеров (скорости оседания эритроцитов, фибриноген), цитолитических маркеров (ЛДГ, аспартатаминотрансферазы) и D-димеров. Самые сильные корреляции с развитием фиброза легких зарегистрированы для интерстициального поражения легких в острой фазе COVID-19 (при оценке через 3 месяца) и общего поражения легких в острой фазе COVID-19 (при оценке через 2 года). Таким образом, зарегистрировано значительное общее снижение тяжести фиброза легких при 2-летней оценке по сравнению с 3-месячной оценкой. Авторы считают степень интерстициального поражения легких оптимальным параметром для оценки риска развития фиброза легких после COVID-19 [15].

У пациентов, которых наблюдали в течение 3 лет после COVID-19, обращая внимание на результаты визуализации и респираторные симптомы, фиброзные изменения определялись как искажения макроструктуры, тракционные бронхоэктазы и сотовое

легкое [55]. К концу наблюдения фиброзоподобные изменения наблюдались только у 0,9% пациентов, болевших легкой формой COVID-19, и у 47% пациентов, нуждавшихся в ИВЛ. Таким образом, общая заболеваемость ЛФ после COVID-19, вероятно, относительно низка и коррелирует с тяжестью острой фазы COVID-19. R. Tcheroyan и соавт. считают, что термин «легочный фиброз» следует использовать только при наличии определенных КТ-признаков, таких как тракционные бронхоэктазы / бронхиолэктазия и сотовая структура. Зоны «матового стекла» и ретикуляция являются фиброзными, если сохраняются более 6–12 месяцев [64].

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПОСТ-COVID-ЛЕГОЧНЫМ ФИБРОЗОМ

До сих пор не существует универсального, общепринятого определения ЛФ, развивающегося из-за повреждения легких, вызванного тяжелой инфекцией SARS-CoV-2. Пост-COVID-ЛФ можно определить как наличие стойких фиброзных изменений, связанных с функциональным ухудшением, таких как искажения макроструктуры, паренхиматозные полосы, матово-стеклянные помутнения, ретикуляция, тракционные бронхоэктазы и сотовая структура, выявленные при последующих КТ-сканированиях. Однако остаются пробелы в знаниях относительно естественной эволюции ЛФ после COVID-19 и вопрос, регрессируют ранние признаки фиброза естественным образом с течением времени или усилятся и потребуют лечения. Несмотря на то что у некоторых пациентов фиброз со временем регрессирует, у других он может прогрессировать, в связи с чем необходимо длительное наблюдение и, возможно, трансплантация легких [41].

Консенсус относительно лечения пациентов с интерстициальным повреждением легких из-за COVID-19 отсутствует. Клиническая практика в настоящее время в значительной степени основана на опыте и знаниях, полученных при лечении других интерстициальных заболеваний легких [77]. Однако сходство между поражением легких при тяжелом COVID-19 и легочными проявлениями аутоиммунного заболевания соединительной ткани указывает на то, что аутоиммунные механизмы могут определять как клиническое течение, так и долгосрочные последствия после COVID-19 [1].

На данный момент нет единой стратегии лечения пост-COVID-пневмофиброза. Однако предлагаются следующие подходы [7]:

- назначение антифибrotиов (например, пирфенидон и нинтеданиб), используемые при ИЛФ;
- применение противовоспалительных препаратов, таких как ибупрофен, напроксен и целекоксиб, которые могут снижать активность воспалительных медиаторов и замедлять развитие фиброза;
- проведение реабилитационных программ, включающих в себя дыхательную гимнастику и физическую активность.

Передовые методы лечения пост-COVID-ЛФ сосредоточены на сложной и многофакторной природе прогрессирования заболевания во время длительной и/или тяжелой острой фазы COVID-19, которая включает в себя гипervоспаление, активацию фибробластов и чрезмерное отложение ВКМ, приводящее к жесткости и фиброзу легочной ткани. В настоящее время используют как традиционные антифибротические препараты с нинтеданибом и пирфенидоном [48], так и новые методы лечения пациентов с пост-COVID-ЛФ с ингибиторами цитокинов, мезенхимальными стволовыми клетками и ингибиторами протеинкиназ [1].

Лечение отдаленных осложнений COVID-19 с поражением легких направлено на [10, 49]:

- уменьшение воспаления: ГКС и другие противовоспалительные препараты;
- замедление прогрессирования фиброза: антифибротические препараты;
- улучшение функции легких: бронходилататоры и другие препараты для расширения дыхательных путей.

Терапия N-ацетилцистеином (НАС) и мезенхимальными стволовыми клетками (МСК) показала потенциал в качестве адъювантного лечения COVID-индуцированного ЛФ. НАС восполняет уровень глутатиона [78], а МСК обладают противовоспалительными и регенеративными свойствами [79]. Ингибиторы дипептидилпептидазы DPP4 (dipeptidyl peptidase IV) и статины, обычно используемые для контроля сахарного диабета и уровня холестерина соответственно, также могут предотвратить фиброз [80]. Анакинра (ингибитор IL-1) и нимотузумаб (моноклональное антитело против рецептора эпидермального фактора роста EGFR) [81] показали многообещающие результаты в лечении пост-COVID-ЛФ.

Препараты нинтеданиб и пирфенидон, обычно используемые в лечении ИЛФ и прогрессирующего ЛФ, ингибируют патогенетические механизмы фиброза, такие

как TGF- β -сигналинг, пролиферация фибробластов и высвобождение цитокинов (см. табл. 1) [1]. Пирфенидон и нинтеданиб в настоящее время одобрены для лечения ИЛФ и показали эффективность при пост-COVID ЛФ. Пирфенидон ингибирует пролиферацию фибробластов и отложение ВКМ, в то время как нинтеданиб замедляет развитие фиброза. У пациентов с пост-COVID ЛФ, получавших нинтеданиб или пирфенидон ($n=2500$ в каждой группе), наблюдалась стабилизация процесса [82]. R.H. Sansores и соавт. [83] также представили неубедительные данные об эффективности пирфенидона в лечении пациентов с пост-COVID пневмофиброзом. В исследованиях R. Choudhary и соавт. [82] и R.H. Sansores и соавт. [83] отсутствовали группы плацебо. Кроме того, у антифибротических препаратов отмечены гепатотоксичность и другие серьезные побочные эффекты [84].

Нинтеданиб — это низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназ (ИТК), используемый в лечении пневмофиброза, включая пост-COVID ЛФ. Нинтеданиб ингибирует рецепторы ростовых факторов VEGFR1-3 (vascular endothelial growth factor receptor), GFR1-3 (fibroblast growth factor receptor) и PDGFR α - β (platelet-derived growth factor receptor). Эти рецепторы играют решающую роль в пролиферации, миграции и дифференцировке фибробластов — клеток, ответственных за секрецию коллагена и выработку ВКМ. Блокируя эти рецепторы, нинтеданиб снижает активацию и пролиферацию фибробластов, тем самым ограничивая чрезмерное отложение ВКМ и развитие фиброза в легких. Хотя нинтеданиб не является прямым ингибитором TGF- β , он опосредованно снижает TGF- β -сигналинг, подавляет активность эффекторных киназ этого пути. Рекомендуемая доза нинтеданиба для лечения ИЛФ составляет 150 мг два раза в день (максимальная суточная доза — 300 мг). Возможные побочные эффекты: диарея (62%), тошнота (24%), рвота (12%) и повышение активности печеночных ферментов (14%) — обычно слабо выражены и исчезают в течение первых 3 месяцев [1].

Пирфенидон — это антифибротическое средство, используемое в лечении ЛФ, включая пост-COVID-ЛФ. Он действует на несколько путей, вовлеченных в фиброзный процесс, замедляя прогрессирование заболевания путем ингибирования TGF- β и предотвращения пролиферации фибробластов. Пирфенидон обладает противовоспалительными свойствами за счет снижения продукции

провоспалительных цитокинов TNF α , IL-1 β и IL-6. Это уменьшает воспаление в легочной ткани, способствующее фибротическому процессу. Пирфенидон угнетает пролиферацию фибробластов, ограничивает расширение фиброзной ткани и поддерживает структурную целостность легких. Пирфенидон также ингибирует продукцию активных форм кислорода. Окислительный стресс является фактором патогенеза ЛФ. Снижая окислительный стресс, пирфенидон защищает легочную ткань от повреждения. Клинические исследования показали, что пирфенидон может стабилизировать или замедлить снижение FVC у пациентов с ИЛФ и другими фиброзными заболеваниями легких, включая пост-COVID-ЛФ, уменьшая выработку провоспалительных цитокинов и хроническое воспаление в легких, которое может усугубить фиброз [77]. Доза пирфенидона для взрослых с ИЛФ или пост-COVID-ЛФ начинается с 267 мг три раза в день (всего 801 мг в день) в течение первой недели. В течение второй недели доза увеличивается до 534 мг три раза в день (всего 1602 мг в день) и с третьей недели — до поддерживающей дозы 801 мг три раза в день (всего 2403 мг в день). Распространенные побочные эффекты пирфенидона включают желудочно-кишечные расстройства (тошнота, диарея, рвота, диспепсия), кожные реакции (сыпь или свето-

чувствительность), изменения функции печени, усталость и потерю веса [1].
Оптимальное время назначения лекарств для лечения COVID-ассоциированного ЛФ остается темой дискуссий между сторонниками ранних и профилактических подходов и сторонниками использования антифибротических препаратов только при наличии явных признаков прогрессирующего ЛФ с обострениями. В табл. 2 приведены рекомендуемые дозы для некоторых лекарственных препаратов, применяемых в настоящее время.
Пирфенидон и нинтеданиб в настоящее время являются основными лекарственными средствами, в то время как другие препараты служат в качестве потенциальных адъювантных методов лечения. Рациональное использование ингибиторов DPP4, статинов, NAC, анакинры, витамина D и нимотузумаба может предотвратить или контролировать прогрессирование ЛФ, вызванного COVID-19. Традиционная китайская медицина и другие экспериментальные лекарственные средства требуют дальнейших исследований и клинических испытаний для оценки их эффективности и безопасности. Необходимы дополнительные исследования для усиления фармакотерапевтических вмешательств, направленных на контроль COVID-ассоциированного ЛФ и разработку персонализированных подходов

Рекомендуемые дозы некоторых антифибротических препаратов для лечения пост-COVID-легочного фиброза [17]

Таблица 2

Table 2

Recommended dosages of some antifibrotic drugs for the treatment of post-COVID lung fibrosis [17]

Лекарства / Drug	Рекомендуемые дозы / Recommended doses
Пирфенидон / Pirfenidone	2400 мг/сут в течение 12–24 недель / 2400 mg/d for 12–24 week
Нинтеданиб / Nintedanib	150 мг или 100 мг (для пациентов с легкой печеночной недостаточностью) два раза в сутки / 150 mg or 100 mg (for patients with mild hepatic impairment) twice daily
N-ацетилцистеин / N-acetylcysteine	Перорально 600 мг каждые 8 ч, перорально 600 мг два раза в сутки в течение 14 дней или внутривенно 40 мг/кг в сутки в течение 3 дней / Oral 600 mg every 8 h, oral 600 mg twice daily for 14 d, or intravenous 40 mg/kg per day for 3 day
Анакинра / Anakinra	Общая доза 600 мг (нагрузочная доза 200 мг два раза в день, затем 100 мг один раз в день в течение 2 дней) / A total dose of 600 mg (a loading dose of 200 mg twice daily, followed by 100 mg once daily for 2 d)
Нимотузумаб / Nimotuzumab	Внутривенное введение: 2–3 раза с интервалом 72 ч, включая нагрузочную дозу 200 мг, затем 100 мг / Intravenous administration: 2–3 times with an interval of 72 h, including a loading dose of 200 mg, followed by 100 mg
Витамин D / Vitamin D	Пациенты с COVID-19 с уровнем 25-гидрооксивитамина D в сыворотке крови ниже 20 нг/мл: перорально 6000–7000 МЕ/сут в течение первых 6–8 недель для коррекции дефицита и перорально от 2000 до 3000 МЕ/день для поддержания / COVID-19 patients with 25-hydrodroxyvitamin D serum levels under 20 ng/mL: 6000–7000 oral IU/d for the first 6–8 week for correction of deficiency and 2000 to 3000 oral IU/d for maintenance

к лечению, с учетом соответствующих фармакологических факторов и оптимизацией времени и дозы введения лекарств.

Терапия моноклональными антителами против провоспалительных цитокинов IL-6 (тоцилизумаб) и IL-1 (анакинра) подавляет цитокиновый шторм и прогрессирование фиброза легких. Тоцилизумаб, моноклональное антитело блокирует рецептор IL-6, предотвращая проявление его провоспалительного и фиброгенного эффектов. Режим дозирования тоцилизумаба при ЛФ не установлен окончательно. Типичная доза составляет 8 мг/кг в виде внутривенной инфузии, максимальная доза — 800 мг. В зависимости от ответа вторая доза может быть введена через 12–24 часа. Профиль побочных эффектов тоцилизумаба включает повышенный риск бактериальных, вирусных и грибковых инфекций, дисфункцию печени, риск перфорации желудочно-кишечного тракта (особенно у пациентов с дивертикулитом или другими предрасполагающими факторами), нейтропению и тромбоцитопению, реакции гиперчувствительности (анафилаксия и ангионевротический отек), повышенный липидный профиль [85].

Анакинра, модифицированный вариант белка-антагониста рецептора IL-1 (IL-1RA), предложен для лечения ЛФ, особенно пост-COVID-ЛФ [85]. Конкурируя с рецепторами цитокина IL-1, анакинра уменьшает хроническое воспаление, предотвращает или уменьшает активацию фибробластов, тем самым ослабляя образование и прогрессирование фиброзной ткани в легких. У пациентов с тяжелыми респираторными осложнениями COVID-19 ранний контроль воспаления с помощью анакинры может уменьшить степень повреждения легких и снизить риск развития фиброза. Таким образом, анакинру можно рассматривать как средство профилактики или лечения пост-COVID-ЛФ. Доза для взрослых составляет 100 мг инъекцией (подкожно) один раз в день. Однако конкретная дозировка и продолжительность лечения варьируются в зависимости от состояния пациента. Распространенные побочные эффекты анакинры — реакции в месте инъекции (покраснение, отек и боль), головные боли, тошнота, диарея и повышенный риск инфекций.

У пациентов с пост-COVID-ИЗЛ иммунодепрессанты используют для подавления чрезмерного иммунного ответа, который способствует повреждению тканей и развитию фиброза. Препараты такролимус, циклоспорин и микофенолата мофетил ингибируют

пролиферацию Т- и В-лимфоцитов и других иммунных клеток, увеличивают FVC легких и DLCO. Обычно начальная доза микофенолата мофетил для лечения взрослых с пост-COVID-ЛФ составляет 1–1,5 г в день в зависимости от тяжести состояния легких. Доза может быть скорректирована в зависимости от реакции на лечение и побочных эффектов (желудочно-кишечные расстройства, нейтропения, повышенная восприимчивость к инфекциям и нарушение функции печени) [85].

Терапия стволовыми клетками — перспективный терапевтический подход благодаря их противовоспалительным, иммуномодулирующим и регенеративным свойствам. МСК снижают выработку провоспалительных цитокинов и способствуют высвобождению противовоспалительных факторов. Трансплантация МСК помогает контролировать чрезмерную воспалительную реакцию, которая способствует повреждению легких и развитию ЛФ. Кроме того, МСК могут замещать поврежденный альвеолярный эпителий и подавлять пролиферацию фибробластов. Они также секретируют факторы роста, которые способствуют регенерации тканей и восстановлению поврежденной легочной ткани [86].

Таргетная терапия пост-COVID-ЛФ ингибиторами Rho-киназы находится в стадии исследований. Фермент Rho-киназа (ROCK) участвует в важнейших клеточных процессах, таких как сокращение, подвижность, пролиферация и апоптоз. Две изоформы, ROCK-1 (ROCK-β) и ROCK-2 (ROCK-α), являются эффекторами ГТФазы RhoA (белки из семейства ферментов гидролаз). При легочном фиброзе ROCK регулирует активность фибробластов, продукцию ВКМ и воспалительную реакцию, которые имеют центральное значение для развития и прогрессирования фиброза. Ингибиторы Rho-киназы продемонстрировали терапевтический потенциал в лечении пост-COVID-ЛФ [87].

Галектины, особенно галектин-1, -3, -8 и -9, участвуют в патогенезе фиброзных заболеваний посредством интенсивного воспаления. Среди них галектин-3 привлек внимание как потенциальная терапевтическая мишень при пост-COVID-ЛФ. Ингибиторы галектина-3 блокируют его связывание с лигандами, подавляя тем самым воспаление, активацию фибробластов и продукцию ВКМ. Ингибиторы галектина-3 в комбинации с другими противифиброзными или противовоспалительными методами лечения могут повысить их эффективность [1].

Кислородную терапию назначают пациентам, которые испытывают гипоксемию в состоянии покоя, что влияет на качество жизни, связанное со здоровьем. Пациентам с пост-COVID-ЛФ кислородная терапия полезна для поддержания адекватной сатурации и уменьшения одышки и является неотъемлемой частью лечения этих пациентов [63].

Постоянное положительное давление в дыхательных путях (ППД) следует использовать у пациентов с пост-COVID-ЛФ при наличии обструктивного апноэ сна. Как и во время острой фазы тяжелого COVID-19, ППД поддерживает уровень кислорода, уменьшая эпизоды десатурации кислорода (прерывистую гипоксию) и улучшая общее качество сна и качество жизни. Однако не все пациенты хорошо переносят ППД, особенно пациенты с тяжелой формой ЛФ или значительной дыхательной недостаточностью [88].

В рандомизированном клиническом исследовании фазы II «Pilot Study to Assess Efficacy and Safety of Treamid in the Rehabilitation of Patients After COVID-19 Pneumonia» («Пилотное исследование по оценке эффективности и безопасности треамида в реабилитации пациентов после пневмонии, вызванной COVID-19») (зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov под идентификационным номером NCT04527354), проведенном в восьми медицинских центрах России, изучали эффективность треамида для облегчения отдаленных респираторных последствий COVID-19. Треамид (производное дикарбоновой кислоты) оказывает противовоспалительное и антифибротическое действие на животных моделях ЛФ. В исследовании приняли участие пациенты с COVID-19 в анамнезе (не менее двух месяцев до скрининга), имеющие фиброзные изменения в легких, снижение функции легких ($<80\%$ должной FVC и/или DLCO) и умеренную или тяжелую одышку. В группе треамида 41% пациентов достигли клинически значимого улучшения FVC и/или DLCO по сравнению с 17% пациентов в группе плацебо ($p=0,036$). Отмечено значительное уменьшение одышки у пациентов, получавших треамид ($p=0,018$) [89]. Авторы считают полученные данные перспективными для разработки нового потенциального препарата для лечения симптомов «длинного COVID» легочного типа.

В настоящее время основой для планирования лечения является использование принятых на данный момент руководств, относящихся к заболеваниям органа, затронутого

определенным типом пост-COVID-синдрома. Принципы обеспечения качественной помощи при «длинном COVID» включают в себя научно обоснованное обследование и лечение, непрерывность лечения, междисциплинарную реабилитацию, а также проведение дальнейших исследований и разработку соответствующих доказательных методов терапии. Целостная и методичная программа, предлагающая малоинвазивные процедуры и стратегии лечения, должна увести пациентов от высокорискованных, дорогостоящих и/или инвазивных методов лечения, преимущества которых не доказаны.

РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОСТ-COVID-ЛЕГОЧНЫМ ФИБРОЗОМ

Необходимым элементом помощи пациентам с пост-COVID-пневмофиброзом является респираторная реабилитация, включающая в себя методики лечебной физкультуры, дыхательные упражнения, образовательные программы, изменение образа жизни, в том числе отказ от табакокурения. Реабилитация улучшает состояние функции внешнего дыхания, толерантность к физической нагрузке, качество жизни и прогноз. Тяжелые случаи пост-COVID-ЛФ, как и других интерстициальных заболеваний легких, могут потребовать длительной кислородотерапии на дому и трансплантации легких [10].

Согласно последним клиническим рекомендациям, легочная реабилитация может улучшить физическое и психологическое состояние пациентов даже в тяжелых случаях пост-COVID-ЛФ [90]. Для успешной легочной реабилитации требуются изменения в поведении пациента. Эти корректировки могут включать в себя регулярные упражнения, в том числе дыхательные, стратегии энергосбережения и обучение правильному использованию лекарств, дополнительного кислорода и соответствующего оборудования. Индивидуальная легочная реабилитация для пациентов с пост-COVID-ЛФ может увеличить мышечную силу, уменьшить одышку и утомляемость, улучшить кислородный обмен в легких и качество сна, поддержать психическое здоровье. Правильно структурированные и контролируемые физические упражнения вмешиваются в это воспалительное состояние, способствуют восстановлению антиоксидантной защиты.

Для «длинного COVID» отсутствуют проверенные и официально одобренные методы лечения и реабилитации, тем не менее

физическая реабилитация считается полезной [2]. Особое внимание следует уделить кардиореабилитации пациентов с любым типом пост-COVID-синдрома. Изменение или отмена реабилитационных упражнений показаны в следующих случаях (во время выполнения упражнений): пульсе ≥ 120 ударов в минуту; систолическом артериальном давлении ≥ 180 мм рт.ст.; температуре тела $\geq 37,2$ °C; усилении респираторных симптомов и утомляемости во время физической нагрузки, которые не исчезают после отдыха; стеснении или боли в груди; затрудненном дыхании; сильном кашеле; головокружении; головной боли; нечетком зрении; учащенном сердцебиении; потливости. Профилактика физической слабости и перенапряжения и реабилитация с помощью физических упражнений требуют тщательного индивидуального подбора дозы, поскольку чрезмерные физические нагрузки могут замедлить прогресс и даже вызвать ухудшение состояния. Общее эмпирическое правило реабилитации пациентов с пост-COVID-синдромами заключается в следующем: если пациент чувствует чрезмерную усталость на следующий день после тренировки, программу необходимо отменить, чтобы не переусердствовать. Решающее значение имеют контролируемые дыхательные упражнения, тщательно подобранный темп, упражнения низкой интенсивности и снижение стресса [91].

Пациентам с пост-COVID-ЛФ рекомендуется реабилитационное лечение, основанное на физических и дыхательных упражнениях, которое обычно используется при фиброзе легких [1, 60].

- Тренировки на выносливость можно проводить с использованием велоэргометра, беговой дорожки или обычной ходьбы. Рекомендуется продолжительность тренировки 5–30 минут на сеанс с интенсивностью 50–80% максимальной. Целевым показателем обычно является 60% максимальной ЧСС с поправкой на возраст или 80% скорости ходьбы, полученной в тесте 6-минутной ходьбы (с мониторингом сатурации).
- Силовая тренировка включает в себя упражнения для рук и ног по 10 повторений каждое с частотой 1–3 занятия в неделю.
- Медленное глубокое дыхание через сжатые губы, используемое у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) для лечения одышки. Ме-

ханизм действия обеспечивает положительное давление в конце выдоха, полезность заключается в контроле частоты дыхания и гипервентиляции.

- Диафрагмальное дыхание: этот метод направлен на контроль частоты дыхания, уменьшение гипервентиляции и излишней дыхательной работы.
- Расширение грудной клетки: метод может быть полезен для уменьшения ригидности грудной клетки, связанной с фиброзом легких.
- Тренировка грудных мышц (вспомогательных дыхательных мышц) может помочь снизить респираторную слабость у пациентов с фиброзом легких.

Программы легочной реабилитации, предназначенные для пациентов с интерстициальными болезнями легких, ХОБЛ и ЛФ, предусматривают их постоянное использование пациентами с пост-COVID-ЛФ за пределами острой фазы COVID-19. Тренировки с упражнениями считаются основой легочной реабилитации и проводятся не менее двух раз в неделю по 20 минут и более под наблюдением врача ЛФК. Наиболее часто используют упражнения на выносливость верхних и нижних конечностей, силовые упражнения и упражнения на растяжение/гибкость. Интенсивность тренировок определяется индивидуальными пороговыми значениями рабочих нагрузок при одновременном мониторинге ЧСС, сатурации и артериального давления. Постепенное увеличение физических нагрузок должно основываться на мониторинге симптомов и результатов обследования (КТ, функциональные легочные тесты и тест 6-минутной ходьбы) [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отдаленные респираторные осложнения COVID-19 надолго стали актуальной проблемой современной медицины. Они требуют междисциплинарного подхода, включающего пульмонологию, физическую реабилитацию и наблюдение в динамике. Научные исследования продолжают, и ежедневно появляются новые данные.

Фиброз легких — одно из наиболее опасных долгосрочных осложнений COVID-19, особенно у пациентов с тяжелым течением заболевания. Пост-COVID-ЛФ вызывает стойкие и тяжелые хронические респираторные осложнения у больных. Частота возникновения ЛФ после COVID-19 положительно коррелирует

лирует с тяжестью острой фазы заболевания. Пост-COVID-19-ЛФ приводит к снижению функции легких и качества жизни, рентгенологически характеризуется такими признаками, как ретикулярные тени, паренхиматозные полосы, структурные искажения с участками «сотового легкого» и «матового стекла», тракционные бронхоэктазы. Патогенез ЛФ после COVID-19 включает в себя сложные взаимодействия между вирус-индуцированным повреждением легких, иммунным ответом и последующими фиброзными процессами. Повышенные уровни биомаркеров воспаления и более высокие степени ретикуляции и консолидации ткани легких идентифицированы как независимые факторы риска развития пост-COVID-ЛФ. У многих выживших после COVID-19-ассоциированного ОРДС развивается фибропролиферативный ответ с накоплением фибробластов, отложением коллагена и других компонентов легочного ВКМ, интенсивность которого связана с продолжительностью острой фазы заболевания. Кроме того, повреждение легких, вызванное инвазивной ИВЛ, вносит значительный вклад в развитие пневмофиброза у пациентов, выживших после COVID-19-ассоциированного ОРДС. Клинические методы лечения основаны на антифибротических препаратах, антицитокиновой терапии и иммунодепрессантах. Схемы лечения в основном эмпирические и требуют точной оценки и оптимизации эффективности. Современные представления о механизмах действия лекарств неполны и не детализированы. Для разработки эффективной терапии необходимы дальнейшие исследования, включая долгосрочные наблюдения за выжившими пациентами и испытания новых антифибротических средств. Пост-COVID-ЛФ имеет уникальные патофизиологические особенности, отличающие его от других фиброзирующих заболеваний легких: преобладающим патогенетическим механизмом являются эндотелиальная дисфункция и сосудистые изменения, которые могут быть важными терапевтическими мишенями.

Остается без ответа множество вопросов о пост-COVID-ЛФ. Отсутствуют четкие критерии определения пост-COVID-пневмофиброза и длительности периода после острой фазы COVID-19, когда следует констатировать такое состояние. Это затрудняет отбор пациентов, у которых наличие пневмофиброза (а не продолжающихся воспалительных изменений) не вызывает сомнений, для клинических исследований, изучения патогенеза и фено-

типов, факторов риска, генетических и молекулярных маркеров, разработки программ эффективной терапии и реабилитации. Таким образом, стандартизация диагностических критериев пост-COVID-легочного фиброза остается насущной необходимостью для улучшения качества научных данных и оказания своевременной медицинской помощи.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Duong-Quy S., Nguyen Hai C., Huynh-Anh T., Nguyen-Nhu V. Tackling pulmonary fibrosis risks in post-COVID-19: cutting-edge treatments. *Expert Opin Pharmacother.* 2025;26(1):75–84.
2. Blomberg B., Cox R.J., Langeland N. Long COVID: A growing problem in need of intervention. *Cell Rep Med.* 2022;3(3):100552.
3. Huang Y., Pinto M.D., Borelli J.L. et al. COVID symptoms, symptom clusters, and predictors for becoming a long-hauler: looking for clarity in the haze of the pandemic. *Clin Nurs Res.* 2022;1(8):1390–1398.
4. Writing Committee for the COMEBAC Study Group. Morin L., Savale L. et al. Four-month clinical status of a cohort of patients after hospitalization for COVID-19. *JAMA.* 2021;325(15):1525–1534.
5. Huang L., Yao Q., Gu X. et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet.* 2021;398(10302):747–758.

6. Allen R.J., Guillen-Guio B., Croot E. et al. Genetic overlap between idiopathic pulmonary fibrosis and COVID-19. *Eur Respir J.* 2022;60(1):2103132.
7. Hirawat R., Jain N., Aslam Saifi M. et al. Lung fibrosis: post-COVID-19 complications and evidences. *Int Immunopharmacol.* 2023;116:109418.
8. Wang Q., Zhou Y., Jing F. et al. Effects of acute-phase COVID-19-related indicators on pulmonary fibrosis and follow-up evaluation. *Eur J Med Res.* 2024;29(1):585.
9. Zheng Z., Peng F., Zhou Y. Pulmonary fibrosis: A short- or long-term sequelae of severe COVID-19? *Chin Med J Pulm Crit Care Med.* 2023;1(2):77–83.
10. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Козырев А.Г. Пневмофиброз после COVID-19: накопленные знания и сохраняющиеся вопросы. *PMЖ.* 2024;1:25–29.
11. 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.
12. Kamp J.C., Werlein C., Plucinski E.K.J. et al. Novel insight into pulmonary fibrosis and long COVID. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;207(8):1105–1107.
13. Lee I., Kim J., Yeo Y. et al. Prognostic factors for pulmonary fibrosis following pneumonia in patients with COVID-19: a prospective study. *J Clin Med.* 2022;11(19):5913.
14. Alrajhi N.N. Post-COVID-19 pulmonary fibrosis: an ongoing concern. *Ann Thorac Med.* 2023;18(4):173–181.
15. Lazar M., Barbu E.C., Chitu C.E. et al. Surviving COVID-19 and battling fibrosis: a retrospective cohort study across three pandemic waves. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(24):2811.
16. Oatis D., Simon-Repolski E., Balta C. et al. Cellular and molecular mechanism of pulmonary fibrosis post-COVID-19: focus on galectin-1. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8210–8219.
17. Liu Y.M., Zhang J., Wu J.J. et al. Strengthening pharmacotherapy research for COVID-19-induced pulmonary fibrosis. *World J Clin Cases.* 2024;12(5):875–879.
18. Zhang C., Wu Z., Li J-W. et al. Discharge may not be the end of treatment: pay attention to pulmonary fibrosis caused by severe COVID-19. *J. Med. Virol.* 2021;93(3):1378–1386.
19. Wei X., Qian W., Narasimhan H. et al. Macrophage peroxisomes guide alveolar regeneration and limit SARS-CoV-2 tissue sequelae. *Science.* 2025;387(6738):eadq2509.
20. Pi P., Zeng Z., Zeng L. et al. Molecular mechanisms of COVID-19-induced pulmonary fibrosis and epithelial-mesenchymal transition. *Front Pharmacol.* 2023;14:1218059.
21. Garcia G.Jr., Jeyachandran A.V., Wang Y. et al. Hippo signaling pathway activation during SARS-CoV-2 infection contributes to host antiviral response. *PLoS Biol.* 2022;20(11):e3001851.
22. Stewart C.A., Gay C.M., Ramkumar K. et al. SARS-CoV-2 infection induces EMT-like molecular changes, including ZEB1-mediated repression of the viral receptor ACE2, in lung cancer models. *bioRxiv.* 2021;28:2020.05.28.122291.
23. Walensky R.P., Walke H.T., Fauci A.S. SARS-CoV-2 Variants of Concern in the United States — Challenges and Opportunities. *JAMA.* 2021;325(11):1037–1038.
24. Pretorius E., Vlok M., Venter C. et al. Persistent clotting protein pathology in long COVID/post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):172.
25. Jonigk D., Werlein C., Lee P.D. et al. Pulmonary and systemic pathology in COVID-19. *Dtsch Arztebl Int.* 2022;119(25):429–435.
26. Золотницкая В.П., Амосова О.В., Сперанская А.А., Амосов В.И. Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) после COVID-19: новое фиброзно-воспалительное заболевание? Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023;22(1):34–40.
27. Yetkin N.A., Kiraz A., Baran Ketencioglu B. et al. Are MUC5B and TERT mutations genetic risk factors for pulmonary fibrosis in individuals with severe COVID-19? *Tuberk Toraks.* 2023;71(1):34–40.
28. Zhang L., Wang Y., Wu G. et al. Macrophages: friend or foe in idiopathic pulmonary fibrosis? *Respir. Res.* 2018;19:170.
29. Ma H., Wu X., Li Y., Xia Y. Research progress in the molecular mechanisms, therapeutic targets, and drug development of idiopathic pulmonary fibrosis. *Front Pharmacol.* 2022;13:963054.
30. Allen R.J., Stockwell A., Oldham J.M., et al. Genome-wide association study across five cohorts identifies five novel loci associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax.* 2022;77(8):829–833.
31. Fadista J., Kraven L.M., Karjalainen J. et al. Shared genetic etiology between idiopathic pulmonary fibrosis and COVID-19 severity. *EBioMedicine.* 2021;65:103277.
32. Patrucco F., Solidoro P., Gavelli F. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and post-COVID-19 lung fibrosis: links and risks. *Microorganisms.* 2023;11(4):895.
33. Корытина Г.Ф., Гибадуллин И.А., Зулкарнеев Ш.Р., и др. Анализ профиля экспрессии длинных некодирующих РНК у больных с идиопатическим и COVID-19-индуцированным легочным фиброзом. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(4):284–291.
34. Harker J.A., Thwaites R.S. Unravelling the interplay between respiratory disease and the immune landscape in long COVID. *Nat Immunol.* 2025;26(5):640–641.
35. Gao Y., Cai C., Adamo S. et al. Identification of soluble biomarkers that associate with distinct manifestations of long COVID. *Nat Immunol.* 2025;26(5):692–705.
36. Canderan G., Muehling L.M., Kadl A. et al. Distinct type 1 immune networks underlie the severity of restrictive lung disease after COVID-19. *Nat Immunol.* 2025;26(4):595–606.

37. Patil S.V., Gondhali G., Patil R. Post-COVID-19 lung fibrosis: study of 600 cases in tertiary care setting in India. *Eur Resp J*. 2021;59(2):PA3776.
38. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group; Shankar-Hari M. et al. Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2021;326(6):499–518.
39. Hong K.W., Yang J.W., Kim J.D. et al. Persistent pneumonic consolidations due to secondary organizing pneumonia in a patient recovering from COVID-19 pneumonia: a case report and literature review. *Infect Chemother*. 2023;55(1):121–127.
40. Hama Amin B.J., Kakamad F.H., Ahmed G.S. et al. Post COVID-19 pulmonary fibrosis; a meta-analysis study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;77:103590.
41. Myall K.J., Mukherjee B, Castanheira AM. et al. Persistent post-COVID-19 interstitial lung disease: An observational study of corticosteroid treatment. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(5):799–806.
42. Acat M., Yildiz Gulhan P., Oner S., Turan M.K. Comparison of pirfenidone and corticosteroid treatments at the COVID-19 pneumonia with the guide of artificial intelligence supported thoracic computed tomography. *Int J Clin Pract*. 2021;75(12):e14961.
43. Umemura Y., Mitsuyama Y., Minami K. et al. Efficacy and safety of nintedanib for pulmonary fibrosis in severe pneumonia induced by COVID-19: An interventional study. *Int J Infect Dis*. 2021;108:454–460.
44. Dioh W., Chabane M., Tourette C. et al. Testing the efficacy and safety of BIO101, for the prevention of respiratory deterioration, in patients with COVID-19 pneumonia (COVA study): a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2021;22(1):42.
45. Ni W., Yang X., Yang D. et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit Care*. 2020;24(1):422.
46. Liu J., Liu S., Zhang Z. et al. Association between the nasopharyngeal microbiome and metabolome in patients with COVID-19. *Synth Syst Biotech*. 2021;6(3):135–143.
47. Diep P.T., Chaudry M., Dixon A. et al. Oxytocin, the panacea for long-COVID? A review. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2022;43(3):363–371.
48. Hatabu H., Kaye K.M., Christiani D.C. Viral infection, pulmonary fibrosis, and long COVID. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207(6):647–649.
49. Беляев А.Ф., Фотина О.Н., Харьковская Т.С., Кондрашова Н.М. Оценка функции внешнего дыхания пациентов, перенесших коронавирусную пневмонию (COVID-19), для медицинской реабилитации. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2023;4:37–41.
50. Биличенко Т.Н. Постковидный синдром: факторы риска, патогенез, диагностика и лечение пациентов с поражением органов дыхания после COVID-19 (обзор исследований). *Русский медицинский журнал*. 2022;6(7):367–375.
51. McGroder C.F., Zhang D., Choudhury M.A. et al. Pulmonary fibrosis 4 months after COVID-19 is associated with severity of illness and blood leucocyte telomere length. *Thorax*. 2021;76(12):1242–5.
52. 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.
53. Cha M.J., Solomon J.J., Lee J.E. et al. Chronic lung injury after COVID-19 pneumonia: clinical, radiologic, and histopathologic perspectives. *Radiology*. 2024;310(1):e231643.
54. Tran S., Ksajikian A., Overbey J. et al. Pathophysiology of pulmonary fibrosis in the context of COVID-19 and implications for treatment: a narrative review. *Cells*. 2022;11(16):2489.
55. Han X., Chen L., Guo L. et al. Long-term radiological and pulmonary function abnormalities at 3 years after COVID-19 hospitalisation: a longitudinal cohort study. *Eur Respir J*. 2024;64(1):2301612.
56. Lalwani R., Taksande B. Pulmonary Function Test as a diagnostic tool for post-COVID-19 effects. *Cureus*. 2023;15(3):e36752.
57. Liu W., Feng Q., Yuan X. et al. Diagnostic value of lung function tests in long COVID: analysis of positive bronchial provocation test outcomes. *Front Med (Lausanne)*. 2025;11:1512658.
58. Cojocaru D.C., Mitu F., Leon M.M. et al. Beyond the acute phase: long-term impact of COVID-19 on functional capacity and prothrombotic risk — a pilot study. *Medicina*. 2023;60(1):51.
59. Patton M.J., Benson D., Robison S.W. et al. Characteristics and determinants of pulmonary long COVID. *JCI Insight*. 2024;9(7):e177518.
60. Oliveira M.R., Hoffman M., Jones A.W. et al. Effect of pulmonary rehabilitation on exercise capacity, dyspnea, fatigue, and peripheral muscle strength in patients with post-COVID-19 syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2024;105(8):1559–1570.
61. Toh M.R., Teo Y.R., Poh L.C.R. et al. Impact of COVID infection on lung function test and quality of life. *Sci Rep*. 2023;13(1):17275.
62. Gluckman T.J., Bhav N.M., Allen L.A. et al. Writing Committee. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Cardiovascular Sequelae of COVID-19 in adults: myocarditis and other myocardial involvement, post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection, and return to play. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(17):1717–1756.
63. Duong-Quy S., Vo-Pham-Minh T., Tran-Xuan Q. et al. Post-COVID-19 pulmonary fibrosis: facts-challenges and futures: a narrative review. *Pulm Ther*. 2023;9(3):295–307.

64. Tcheroyan R., Sibblis J., Liou J., Sewatsky T. An updated review of pulmonary radiological features of acute and chronic COVID-19. *Curr Opin Pulm Med.* 2025;31(3):183–195.
65. Eizaguirre S., Sabater G., Belda S. et al. Long-term respiratory consequences of COVID-19 related pneumonia: a cohort study. *BMC Pulm Med.* 2023;23(1):439.
66. Котляров П.М., Солдатов Д.Г., Лагуева И.Д., Цаллагова З.С., Солодкий В.А. Макроструктура легких в отдаленный период после COVID-19-ассоциированной пневмонии по данным мультиспиральной компьютерной томографии. *Пульмонология.* 2023;33(6):772–780.
67. Chohan A., Choudhury S., Dadhwal R. et al. Follow-up computed tomography scan in post-COVID-19 pneumonia. *World J. Radiol.* 2022;14(4):104–106.
68. Luger A.K., Sonnweber T., Gruber L. et al. Chest CT of lung injury 1 year after COVID-19 pneumonia: the CovILD study. *Radiology.* 2022;304(2):462–470.
69. Золотницкая В.П., Сперанская А.А., Кузубова Н.А. и др. Долгосрочные последствия COVID-19 у пациентов по данным функционально-лучевых исследований легких. *Русский медицинский журнал.* 2022;6(7):360–366.
70. Han X., Chen L., Fan Y. et al. Longitudinal assessment of chest CT findings and pulmonary function after COVID-19 infection. *Radiology.* 2023;307(2):e222888.
71. Bocchino M., Rea G., Capitelli L. et al. Chest CT lung abnormalities 1 year after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Radiology.* 2023;308(1):e230535.
72. Simpson S., Hershman M., Nachiappan C.A. et al. The short and long of COVID-19. *Clin Chest Med.* 2024;45(2):383–403.
73. D'Cruz R.F., Perrin F., Birring S.S. et al. Provision of holistic care after severe COVID-19 pneumonia: anticipating clinical need and managing resources. *Lancet Respir Med.* 2020;8(12):1175–1176.
74. Fabbri L., Moss S., Khan F.A. et al. Parenchymal lung abnormalities following hospitalisation for COVID-19 and viral pneumonitis: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2023;78(2):191–201.
75. Vijayakumar B., Tonkin J., Devaraj A. et al. Lung abnormalities after COVID-19 at 3 months and 1 year after hospital discharge. *Radiology.* 2022;303(2):444–454.
76. Yoon H.Y., Uh S.T. Post-Coronavirus Disease 2019 pulmonary fibrosis: wait or needs intervention. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2022;85(4):320–331.
77. Lissan S., Tesar T., Tisonova J. et al. Pharmacological approaches to pulmonary fibrosis after COVID-19. *Front Pharmacol.* 2023;14:1143158.
78. Micheletto C., Izquierdo J.L., Avdeev S.N. et al. N-acetylcysteine as a therapeutic approach to post-COVID19 pulmonary fibrosis adjunctive treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(13):4872–4880.
79. Chen L., Qu J., Kalyani F.S. et al. Mesenchymal stem cell-based treatments for COVID-19: status and future perspectives for clinical applications. *Cell Mol Life Sci.* 2022;79(3):142.
80. Sadeghdoust M., Aligolighasemabadi F., Dehesh T. et al. The Effects of statins on respiratory symptoms and pulmonary fibrosis in COVID-19 patients with diabetes mellitus: a longitudinal multicenter study. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2023;71(1):8.
81. Londres H.D., Armada J.J., Martínez A.H. et al. Blocking EGFR with nimotuzumab: a novel strategy for COVID-19 treatment. *Immunotherapy.* 2022;14(7):521–530.
82. Choudhary R., Kumar A., Ali O., Pervez A. Effectiveness and safety of pirfenidone and nintedanib for pulmonary fibrosis in COVID-19-induced severe pneumonia: An Interventional Study. *Cureus.* 2022;14(9):e29435.
83. Sansores R.H., Ramírez-Venegas A., Montiel-Lopez F. et al. Prolonged-release pirfenidone in patients with pulmonary fibrosis as a phenotype of post-acute sequelae of COVID-19 pneumonia. Safety and efficacy. *Respir Med.* 2023;217:107362.
84. Jena A., Aggarwal T., Mitra S., Singh A.K. Nintedanib-induced liver injury: Not every liver injury is virus or vaccine-induced in the era of COVID-19. *Liver Int.* 2022;42(5):1210–1211.
85. Cojocaru E., Cojocaru T., Pinzariu G.M. et al. Perspectives on post-COVID-19 pulmonary fibrosis treatment. *J Pers Med.* 2023;14(1):51.
86. Qin L., Liu N., Bao C.M. et al. Mesenchymal stem cells in fibrotic diseases — the two sides of the same coin. *Acta Pharmacol Sin.* 2023;44(2):268–287.
87. Mohamed R.H., Abdel Hay N.H., Fawzy N.M. et al. Targeting mevalonate pathway by zoledronate ameliorated pulmonary fibrosis in a rat model: promising therapy against post-COVID-19 pulmonary fibrosis. *Fundam Clin Pharmacol.* 2024;38(4):703–717.
88. Duong-Quy S., Huynh-Truong-Anh D., Nguyen-Thi-Kim T. et al. Predictive factors of mortality in patients with severe COVID-19 treated in the intensive care unit: a single-center study in Vietnam. *Pulm Ther.* 2023;9(3):377–394.
89. Bazdyrev E., Panova M., Brachs M. et al. Efficacy and safety of Treamid in the rehabilitation of patients after COVID-19 pneumonia: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Transl Med.* 2022;20(1):506.
90. Visca D., Centis R., Pontali E. et al. Clinical standards for diagnosis, treatment and prevention of post-COVID-19 lung disease. *Int J Tuberc Lung Disease.* 2023;27(10):729–741.
91. Sierpina V.S., Seashore J., Kamprath S. Kusm-W. Medical Practice Association. Post-Covid Syndrome. In: *Conn's Current Therapy 2022.* Ed. by R.D. Kellerman, D. Rakel. Elsevier Health Sciences; 2021:644–650.

REFERENCES

1. Duong-Quy S., Nguyen Hai C., Huynh-Anh T., Nguyen-Nhu V. Tackling pulmonary fibrosis risks in post-COVID-19: cutting-edge treatments. *Expert Opin Pharmacother.* 2025;26(1):75–84.
2. Blomberg B., Cox R.J., Langeland N. Long COVID: A growing problem in need of intervention. *Cell Rep Med.* 2022;3(3):100552.
3. Huang Y., Pinto M.D., Borelli J.L. et al. COVID symptoms, symptom clusters, and predictors for becoming a long-hauler: looking for clarity in the haze of the pandemic. *Clin Nurs Res.* 2022;1(8):1390–1398.
4. Writing Committee for the COMEBAC Study Group. Morin L., Savale L. et al. Four-month clinical status of a cohort of patients after hospitalization for COVID-19. *JAMA.* 2021;325(15):1525–1534.
5. Huang L., Yao Q., Gu X. et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet.* 2021;398(10302):747–758.
6. Allen R.J., Guillen-Guio B., Croot E. et al. Genetic overlap between idiopathic pulmonary fibrosis and COVID-19. *Eur Respir J.* 2022;60(1):2103132.
7. Hirawat R., Jain N., Aslam Saifi M. et al. Lung fibrosis: post-COVID-19 complications and evidences. *Int Immunopharmacol.* 2023;116:109418.
8. Wang Q., Zhou Y., Jing F. et al. Effects of acute-phase COVID-19-related indicators on pulmonary fibrosis and follow-up evaluation. *Eur J Med Res.* 2024;29(1):585.
9. Zheng Z., Peng F., Zhou Y. Pulmonary fibrosis: A short- or long-term sequelae of severe COVID-19? *Chin Med J Pulm Crit Care Med.* 2023;1(2):77–83.
10. Titova O. N., Kuzubova N. A., Kozyrev A. G. Pneumofibrosis after COVID-19: accumulated knowledge and remaining questions. *RMJ.* 2024;1:25–29. (In Russian).
11. 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.
12. Kamp J.C., Werlein C., Plucinski E.K.J. et al. Novel insight into pulmonary fibrosis and long COVID. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;207(8):1105–1107.
13. Lee I., Kim J., Yeo Y. et al. Prognostic factors for pulmonary fibrosis following pneumonia in patients with COVID-19: a prospective study. *J Clin Med.* 2022;11(19):5913.
14. Alrajhi N.N. Post-COVID-19 pulmonary fibrosis: an ongoing concern. *Ann Thorac Med.* 2023;18(4):173–181.
15. Lazar M., Barbu E.C., Chitu C.E. et al. Surviving COVID-19 and fighting fibrosis: a retrospective cohort study across three pandemic waves. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(24):2811.
16. Oatis D., Simon-Repolski E., Balta C. et al. Cellular and molecular mechanism of pulmonary fibrosis post-COVID-19: focus on galectin-1. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8210–8219.
17. Liu Y.M., Zhang J., Wu J.J. et al. Strengthening pharmacotherapy research for COVID-19-induced pulmonary fibrosis. *World J Clinical Cases.* 2024;12(5):875–879.
18. Zhang C., Wu Z., Li J-W. et al. Discharge may not be the end of treatment: pay attention to pulmonary fibrosis caused by severe COVID-19. *J Med Virol.* 2021;93(3):1378–1386.
19. Wei X., Qian W., Narasimhan H. et al. Macrophage peroxisomes guide alveolar regeneration and limit SARS-CoV-2 tissue sequelae. *Science.* 2025;387(6738):eadq2509.
20. Pi P., Zeng Z., Zeng L. et al. Molecular mechanisms of COVID-19-induced pulmonary fibrosis and epithelial-mesenchymal transition. *Front Pharmacol.* 2023;14:1218059.
21. Garcia G. Jr, Jeyachandran A. V., Wang Y. et al. Hippo signaling pathway activation during SARS-CoV-2 infection contributes to host antiviral response. *PLoS Biol.* 2022;20(11):e3001851.
22. Stewart C.A., Gay C.M., Ramkumar K. et al., SARS-CoV-2 infection induces EMT-like molecular changes, including ZEB1-mediated repression of the viral receptor ACE2, in lung cancer models. *bioRxiv.* 2021;28:2020.05.28.122291.
23. Walensky R.P., Walke H.T., Fauci A.S. SARS-CoV-2 Variants of Concern in the United States — Challenges and Opportunities. *JAMA.* 2021;325(11):1037–1038.
24. Pretorius E., Vlok M., Venter C. et al. Persistent clotting protein pathology in long COVID/post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):172.
25. Jonigk D., Werlein C., Lee P.D. et al. Pulmonary and systemic pathology in COVID-19. *Dtsch Arztebl Int.* 2022;119(25):429–435.
26. Zolotnitskaya V.P., Amosova O.V., Speranskaya A.A., Amosov V.I. Interstitial lung disease (ILD) after COVID-19: a new fibro-inflammatory disease? Regional circulation and microcirculation. 2023;22(1):34–40. (In Russian).
27. Yetkin N.A., Kiraz A., Baran Ketencioğlu B. et al. Are MUC5B and TERT mutations genetic risk factors for pulmonary fibrosis in individuals with severe COVID-19? *Tuberk Toraks.* 2023;71(1):34–40.
28. Zhang L., Wang Y., Wu G. et al. Macrophages: friend or foe in idiopathic pulmonary fibrosis? *Respir. Res.* 2018;19:170.
29. Ma H., Wu X., Li Y., Xia Y. Research progress in the molecular mechanisms, therapeutic targets, and drug development of idiopathic pulmonary fibrosis. *Front Pharmacol.* 2022;13:963054.
30. Allen R.J., Stockwell A., Oldham J.M. et al. Genome-wide association study across five cohorts identifies five novel loci associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax.* 2022;77(8):829–833.

31. Fadista J., Kraven L.M., Karjalainen J. et al. Shared genetic etiology between idiopathic pulmonary fibrosis and COVID-19 severity. *EBioMedicine*. 2021;65:103277.
32. Patrucco F., Solidoro P., Gavelli F. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and post-COVID-19 lung fibrosis: links and risks. *Microorganisms*. 2023;11(4):895.
33. Korytina G.F., Gibadullin I.A., Zulkarneev Sh.R. et al. Analysis of the expression profile of long non-coding RNAs in patients with idiopathic and COVID-19-induced pulmonary fibrosis. *Creative surgery and oncology*. 2023;13(4):284–291.
34. Harker J.A., Thwaites R.S. Unravelling the interplay between respiratory disease and the immune landscape in long COVID. *Nat Immunol*. 2025;26(5):640–641.
35. Gao Y., Cai C., Adamo S. et al. Identification of soluble biomarkers that associate with distinct manifestations of long COVID. *Nat Immunol*. 2025;26(5):692–705. (In Russian).
36. Canderan G., Muehling L.M., Kadl A. et al. Distinct type 1 immune networks underlie the severity of restrictive lung disease after COVID-19. *Nat Immunol*. 2025;26(4):595–606.
37. Patil S.V., Gondhali G., Patil R. Post-COVID-19 fibro lungsis: study of 600 cases in tertiary care setting in India. *Eur Resp J*. 2021;59(2):PA3776.
38. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group; Shankar-Hari M. et al. Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2021;326(6):499–518.
39. Hong K.W., Yang J.W., Kim J.D. et al. Persistent pneumonic consolidations due to secondary organizing pneumonia in a patient recovering from COVID-19 pneumonia: a case report and literature review. *Infect Chemother*. 2023;55(1):121–127.
40. Hama Amin B.J., Kakamad F.H., Ahmed G.S. et al. Post COVID-19 pulmonary fibrosis; a meta-analysis study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;77:103590.
41. Myall K.J., Mukherjee B., Castanheira AM. et al. Persistent post-COVID-19 interstitial lung disease: An observational study of corticosteroid treatment. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(5):799–806.
42. Acat M., Yildiz Gulhan P., Oner S., Turan M.K. Comparison of pirfenidone and corticosteroid treatments at the COVID-19 pneumonia with the guide of artificial intelligence supported thoracic computed tomography. *Int J Clin Pract*. 2021;75(12):e14961.
43. Umemura Y., Mitsuyama Y., Minami K. et al. Efficacy and safety of nintedanib for pulmonary fibrosis in severe pneumonia induced by COVID-19: An interventional study. *Int J Infect Dis*. 2021;108:454–460.
44. Dioh W., Chabane M., Tourette C. et al. Testing the efficacy and safety of BIO101, for the prevention of respiratory deterioration, in patients with COVID-19 pneumonia (COVA study): a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2021;22(1):42.
45. Ni W., Yang X., Yang D. et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit Care*. 2020;24(1):422.
46. Liu J., Liu S., Zhang Z. et al. Association between the nasopharyngeal microbiome and metabolome in patients with COVID-19. *Synth Syst Biotech*. 2021;6(3):135–143.
47. Diep P.T., Chaudry M., Dixon A. et al. Oxytocin, the panacea for long-COVID? A review. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2022;43(3):363–371.
48. Hatabu H., Kaye K.M., Christiani D.C. Viral infection, pulmonary fibrosis, and long COVID. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207(6):647–649.
49. Belyaev A.F., Fotina O.N., Kharkovskaya T.S., Kondrashova N.M. Evaluation of external respiratory function of patients who have had coronavirus pneumonia (COVID-19) for medical rehabilitation. *Pacific Medical Journal*. 2023;4:37–41. (In Russian).
50. Bilichenko T.N. Post-COVID syndrome: risk factors, pathogenesis, diagnosis and treatment of patients with respiratory damage after COVID-19 (review of studies). *Russian Medical Journal*. 2022;6(7):367–375. (In Russian).
51. McGroder C.F., Zhang D., Choudhury M.A. et al. Pulmonary fibrosis 4 months after COVID-19 is associated with severity of illness and blood leucocyte telomere length. *Thorax*. 2021;76(12):1242–5.
52. 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.
53. Cha M.J., Solomon J.J., Lee J.E. et al. Chronic lung after injury COVID-19 pneumonia: clinical, radiologic, and histopathologic perspectives. *Radiology*. 2024;310(1):e231643.
54. Tran S., Ksajikian A., Overbey J. et al. Pathophysiology of pulmonary fibrosis in the context of COVID-19 and implications for treatment: a narrative review. *Cells*. 2022;11(16):2489.
55. Han X., Chen L., Guo L. et al. Long-term radiological and pulmonary function abnormalities at 3 years after COVID-19 hospitalization: a longitudinal cohort study. *Eur Respir J*. 2024;64(1):2301612.
56. Lalwani R., Taksande B. Pulmonary Function Test as a diagnostic tool for post-COVID-19 effects. *Cureus*. 2023;15(3):e36752.
57. Liu W., Feng Q., Yuan X. et al. Diagnostic value of lung function tests in long COVID: analysis of positive bronchial provocation test outcomes. *Front Med (Lausanne)*. 2025;11:1512658.
58. Cojocaru D.C., Mitu F., Leon M.M. et al. Beyond the acute phase: long-term impact of COVID-19 on functional capacity and prothrombotic risk — a pilot study. *Medicina*. 2023;60(1):51.

59. Patton M.J., Benson D., Robison S.W. et al. Characteristics and determinants of pulmonary long COVID. *JCI Insight*. 2024;9(7):e177518.
60. Oliveira M.R., Hoffman M., Jones A.W. et al. Effect of pulmonary rehabilitation on exercise capacity, dyspnea, fatigue, and peripheral muscle strength in patients with post-COVID-19 syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2024;105(8):1559–1570.
61. Toh M.R., Teo Y.R., Poh L.C.R. et al. Impact of COVID infection on lung function test and quality of life. *Sci Rep*. 2023;13(1):17275.
62. Gluckman T.J., Bhavne N.M., Allen L.A. et al. Writing Committee. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Cardiovascular Sequelae of COVID-19 in adults: myocarditis and other myocardial involvement, post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection, and return to play. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(17):1717–1756.
63. Duong-Quy S., Vo-Pham-Minh T., Tran-Xuan Q. et al. Post-COVID-19 pulmonary fibrosis: facts-challenges and futures: a narrative review. *Pulm Ther*. 2023;9(3):295–307.
64. Tcheroyan R., Sibblis J., Liou J., Sewatsky T. An updated review of pulmonary radiological features of acute and chronic COVID-19. *Curr Opin Pulm Med*. 2025;31(3):183–195.
65. Eizaguirre S., Sabater G., Belda S. et al. Long-term respiratory consequences of COVID-19 related pneumonia: a cohort study. *BMC Pulm Med*. 2023;23(1):439.
66. Kotlyarov P.M., Soldatov D.G., Lagkueva I.D., Tsallagova Z.S., Solodkiy V.A. Lung macrostructure in the late period after COVID-19-associated pneumonia according to multislice computed tomography data. *Pulmonology*. 2023;33(6):772–780. (In Russian).
67. Chohan A., Choudhury S., Dadhwal R. et al. Follow-up computed tomography scan in post-COVID-19 pneumonia. *World J. Radiol*. 2022;14(4):104–106.
68. Luger A.K., Sonnweber T., Gruber L. et al. Chest CT of lung injury 1 year after COVID-19 pneumonia: the CovILD study. *Radiology*. 2022;304(2):462–470.
69. Zolotnitskaya V.P., Speranskaya A.A., Kuzubova N.A. et al. Long-term consequences of COVID-19 in patients according to functional radiological studies of the lungs. *Russian Medical Journal*. 2022;6(7):360–366. (In Russian).
70. Han X., Chen L., Fan Y. et al. Longitudinal assessment of chest CT findings and pulmonary function after COVID-19 infection. *Radiology*. 2023;307(2):e222888.
71. Bocchino M., Rea G., Capitelli L. et al. Chest CT lung abnormalities 1 year after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2023;308(1):e230535.
72. Simpson S., Hershman M., Nachiappan C.A. et al. The short and long of COVID-19. *Clin Chest Med*. 2024;45(2):383–403.
73. D'Cruz R.F., Perrin F., Birring S.S. et al. Provision of holistic care after severe COVID-19 pneumonia: anticipating clinical need and managing resources. *Lancet Respir Med*. 2020;8(12):1175–1176.
74. Fabbri L., Moss S., Khan F.A. et al. Parenchymal lung abnormalities following hospitalization for COVID-19 and viral pneumonitis: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2023;78(2):191–201.
75. Vijayakumar B., Tonkin J., Devaraj A. et al. Lung abnormalities after COVID-19 at 3 months and 1 year after hospital discharge. *Radiology*. 2022;303(2):444–454.
76. Yoon H.Y., Uh S.T. Post-Coronavirus Disease 2019 pulmonary fibrosis: wait or needs intervention. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2022;85(4):320–331.
77. Lassan S., Tesar T., Tisonova J. et al. Pharmacological approaches to pulmonary fibrosis after COVID-19. *Front Pharmacol*. 2023;14:1143158.
78. Micheletto C., Izquierdo J.L., Avdeev S.N. et al. N-acetylcysteine as a therapeutic approach to post-COVID19 pulmonary fibrosis adjunctive treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(13):4872–4880.
79. Chen L., Qu J., Kalyani F.S. et al. Mesenchymal stem cell-based treatments for COVID-19: status and future perspectives for clinical applications. *Cell Mol Life Sci*. 2022;79(3):142.
80. Sadeghdoust M., Aligolighasemabadi F., Dehesh T. et al. The Effects of statins on respiratory symptoms and pulmonary fibrosis in COVID-19 patients with diabetes mellitus: a longitudinal multicenter study. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2023;71(1):8.
81. Londres H.D., Armada J.J., Martínez A.H. et al. Blocking EGFR with nimotuzumab: a novel strategy for COVID-19 treatment. *Immunotherapeutics*. 2022;14(7):521–530.
82. Choudhary R., Kumar A., Ali O., Pervez A. Effectiveness and safety of pirfenidone and nintedanib for pulmonary fibrosis in COVID-19-induced severe pneumonia: An Interventional Study. *Cureus*. 2022;14(9):e29435.
83. Sansores R.H., Ramírez-Venegas A., Montiel-Lopez F. et al. Extended-release pirfenidone in patients with pulmonary fibrosis as a phenotype of post-acute sequelae of COVID-19 pneumonia. Safety and efficacy. *Respir Med*. 2023;217:107362.
84. Jena A., Aggarwal T., Mitra S., Singh A.K. Nintedanib-induced liver injury: Not every liver injury is virus or vaccine-induced in the era of COVID-19. *Liver Int*. 2022;42(5):1210–1211.
85. Cojocaru E., Cojocaru T., Pinzariu G.M. et al. Perspectives on post-COVID-19 pulmonary fibrosis treatment. *J Pers Med*. 2023;14(1):51.
86. Qin L., Liu N., Bao C.M. et al. Mesenchymal stem cells in fibrotic diseases — the two sides of the same coin. *Acta Pharmacol Sin*. 2023;44(2):268–287.
87. Mohamed R.H., Abdel Hay N.H., Fawzy N.M. et al. Targeting mevalonate pathway by zoledronate ameliorated

- pulmonary fibrosis in a rat model: promising therapy against post-COVID-19 pulmonary fibrosis. *Fundam Clin Pharmacol.* 2024;38(4):703–717.
88. Duong-Quy S., Huynh-Truong-Anh D., Nguyen-Thi-Kim T. et al. Predictive factors of mortality in patients with severe COVID-19 treated in the intensive care unit: a single-center study in Vietnam. *Pulm Ther.* 2023;9(3):377–394.
89. Bazdyrev E., Panova M., Brachs M. et al. Efficacy and safety of Treamid in the rehabilitation of patients after COVID-19 pneumonia: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Transl Med.* 2022;20(1):506.
90. Visca D., Centis R., Pontali E. et al. Clinical standards for diagnosis, treatment and prevention of post-COVID-19 lung disease. *Int J Tuberc Lung Disease.* 2023;27(10):729–741.
91. Sierpina V.S., Seashore J., Kamprath S. Kusm-W Medical Practice Association. Post-Covid Syndrome. In: *Conn's Current Therapy 2022*. Ed. by R.D. Kellerman, D. Rakel. Elsevier Health Sciences; 2021:644–650.