

### 3.6. Респираторные нарушения при постковидном синдроме

И.В. Лещенко, Т.В. Глушкова, Н.А. Эсаулова

#### 3.6. Post-COVID respiratory disorders

Igor V. Leshchenko, Tatyana V. Glushkova, Natalya A. Esaulova

По крайней мере 1 симптом респираторных нарушений регистрируется через 1 мес. после перенесенной инфекции *COronaVirus Disease-2019* (COVID-19) у 54% больных, через 2–5 мес. – у 55%, через  $\geq$  6 мес. – у 54% больных [1]. Респираторные проявления представлены преимущественно жалобами на одышку (14–35% случаев), кашель (5–40%), боль в грудной клетке (5–29%) и отхождение мокроты (2–4%) [2]. Через 4–8 нед. после завершения стационарного лечения COVID-19 одышка регистрировалась у 65,6% больных, ранее помещенных в отделение интенсивной терапии (ОРИТ), и у 42,6% больных, находившихся в общей палате [3]. Учитывая высокий процент частоты регистрируемых жалоб на одышку и усталость, не исключается наличие общих патологических механизмов в патогенезе приведенных жалоб. В частности, у 10% больных после COVID-19 тяжелого течения регистрируется дисфункция диафрагмы на основании данных ультразвукового исследования, а у 24% из 50 больных, нуждавшихся в ОРИТ, и в 48% случаев, по данным другого исследования, определено нарушение силы дыхательных мышц без дисфункции диафрагмы [4, 5].

#### Функциональные респираторные нарушения при постковидном синдроме

Функциональные нарушения респираторной системы являются одними из наиболее часто диагностируемых проявлений постковидного синдрома [6, 7].

#### Обструктивные респираторные нарушения

Респираторные вирусы, в т. ч. коронавирусы, считаются одними из основных факторов, способных вызывать вирус-индуцированный бронхообструктивный синдром (ВИ БОС). Важным патогенетическим механизмом обструктивного поражения ранее интактных нижних дыхательных путей (ДП) при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) является развитие бронхиальной гиперреактивности на фоне повреждения эпителия и повышения чувствительности кашлевых рецепторов трахеобронхиального дерева [8]. Что касается взаимосвязи воздействия коронавируса *Severe acute*

*respiratory syndrome-related coronavirus-2* (SARS-CoV-2) и БОС в постковидном периоде, имеются данные о том, что ассоциация между вирусным заболеванием дыхательных путей и последующей БА зависит от сопутствующего атопического заболевания; при этом предполагается, что на ранних этапах развития БА взаимосвязь между атопией и вирусной инфекцией нижних ДП может иметь решающее значение [9]. По данным эпидемиологических исследований, 75–80% случаев обострения бронхиальной астмы (БА) связаны с острыми респираторными вирусными инфекциями. В 89% случаев вирусная инфекция при БА вызывает обострение последней [10]. Результаты нескольких проспективных исследований свидетельствуют, что бронхолит, вызываемый вирусными инфекциями, является существенным фактором риска развития БА у детей и взрослых [10, 11]. Риск максимален при отягощенном аллергологическом семейном анамнезе и генетической предрасположенности к БА. Подчеркивается, что вирусы могут провоцировать формирование БА и в отсутствие атопии [9–11].

По результатам различных исследований, в т. ч. с выборкой  $> 10\,456$  пациентов, ВИ БОС впервые диагностировали у 71,8% больных в течение 2–8 нед. после перенесенного COVID-19 в тяжелой форме. Выявлена зависимость развития БОС в постковидном периоде между наличием атопии в анамнезе до перенесенной COVID-19, статусом курения на текущее время, числом эозинофилов периферической крови и тяжестью острой фазы заболевания [9].

С учетом частоты развития ВИ БОС особого внимания требуют вопросы диагностики и медикаментозной коррекции данного синдрома. В деятельности врача любой терапевтической специальности могут возникнуть затруднения, связанные с выбором лечебной тактики, так как единого лечебного алгоритма на сегодняшний день не существует. ВИ БОС определяется как универсальный синдром и возникает при наиболее распространенных хронических обструктивных заболеваниях – БА и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Можно предположить, что, будучи типичным для подобных болезней, он требует стандартного подхода

в соответствии с клиническими рекомендациями [9, 11]. Таким образом, пациентам с ВИ БОС показано симптоматическое и патогенетическое лечение бронхолитическими препаратами и ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС), согласно имеющимся рекомендациям [9, 12]. При выборе терапии важно учитывать характеристики молекулы и средства доставки, влияющие на респираторную фракцию, легочную депозицию, противовоспалительную активность и т. д. Не менее важна приверженность пациента лечению (комплаенс) [9, 12–14]. По определению Всемирной организации здравоохранения комплаенс определяется тем, насколько пациент следует назначениям и указаниям врача по применению лекарства, питанию или изменению образа жизни. Предполагается, что степень соответствия между поведением больного и рекомендациями специалиста может влиять на результативность терапии больше, чем повышение эффективности лекарственных препаратов [9, 11–14].

При ВИ БОС оптимальным является алгоритм, включающий бронхолитические и противовоспалительные препараты. Несомненно, небулайзерная терапия представляет собой высокоэффективный и доступный метод при остром проявлении синдрома. Однако длительное (> 2 нед.) использование небулайзера как средства доставки лекарственных средств снижает комплаенс в связи с неудобством применения в повседневной жизни [8, 9, 14].

Применение в качестве лечебной терапии ВИ БОС фиксированной комбинации иГКС + формотерол в режиме MART/ SMART приводит к быстрому купированию симптомов БОС, снижению потребности в ингаляциях «по потребности» и повышает приверженность пациентов терапии «гибкого дозирования» [9].

### Рестриктивные респираторные нарушения

Рестриктивные респираторные нарушения, о чем свидетельствуют снижения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и/или общей емкости легких (ОЕЛ) в целом, не являются часто регистрируемой патологией [15]. По общей оценке метаанализа, включающего 30 исследований и 6 770 пациентов, перенесших COVID-19, частота нарушения ФЖЕЛ и ОЕЛ составила 8 и 14% соответственно [24]. Через 6 и 12 мес. после острого периода COVID-19 показатели ниже должных значений определены в 13 и 5% случаев для ФЖЕЛ и 17 и 11% для ОЕЛ соответственно [15].

У пациентов, которым потребовалась неинвазивная и инвазивная вентиляция легких (НИВЛ или ИВЛ), отмечено снижение уровня ОЕЛ в 13 и 9% случаев на 6 и 12 мес. постковидного периода соответственно [16]. Медиана ФЖЕЛ спустя 12 мес. после инфекции COVID-19, перенесенной в стационарных условиях, составила 111,9 (107,4–116,5)% для пациентов, не нуждавшихся в дополнительной кислородной поддержке и 103,3 (98,7–107,8)%, 110,5

(104,2–116,8)% и 87,4 (80,5–94,3)% для больных, получавших кислородотерапию через назальный катетер, высокопоточную оксигенотерапию (ВПО), НИВЛ и ИВЛ соответственно [17]. Хотя показатели у пациентов, нуждавшихся в кислородной поддержке, находились в пределах должных величин, отмечена тенденция к снижению уровня ФЖЕЛ у больных, которым была необходима ИВЛ [17].

### Нарушения диффузионной способности легких

Наиболее часто регистрируемым функциональным нарушением является снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода ( $DL_{CO}$ ) [16, 17]. При завершении стационарного лечения уровень  $DL_{CO}$  у пациентов, перенесших среднетяжелую и тяжелую формы COVID-19, составил  $79,8 \pm 12,0$  и  $64,8 \pm 14,3\%$  соответственно [18]. По данным 2 метаанализов, распространенность регистрируемых показателей  $DL_{CO} < 80\%$  долж. в постковидном периоде составила 39 и 47%, при этом отмечалась значимость тяжести перенесенной COVID-19, как фактора риска функциональных нарушений [19]. Вероятность снижения  $DL_{CO} < 80\%$  у пациентов, перенесших тяжелую COVID-19, возрастает практически в два раза по сравнению с пациентами, перенесших заболевание в нетяжелой форме (отношение шансов (ОШ) – 1,82; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,32–2,50) [12]. Помимо тяжести заболевания, описаны и другие факторы, предрасполагающие к снижению  $DL_{CO}$  в отдаленном от острых симптомов периоде [20]. Среди них фигурируют женский пол, сохраняющиеся изменения при компьютерной томографии органов грудной клетки (КТВР ОГК), а также лабораторные показатели, такие как уровень D-димера и мочевины [20]. По данным других исследований, подтверждается роль дополнительной кислородной поддержки, пребывание в ОРИТ и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) в формировании функциональных последствий для легочной системы [21, 22].

Спустя 12 мес. после острых симптомов COVID-19 регистрируется постепенное улучшение функциональных показателей, хотя падение  $DL_{CO}$  продолжает определяться у 31,8% больных [18].

### Фиброобразование

В настоящее время изучены некоторые профибротические эффекты SARS-CoV-2, а исследование долговременных эффектов вируса продолжается. Основные пути фиброобразования реализуются за счет активации трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), миофибробластов и образования плотного внеклеточного матрикса. Повреждение альвеолярных эпителиальных клеток приводит к высвобождению и активации ключевых профибротических факторов – TGF- $\beta$  и тромбоцитарного фактора роста (PDGF), способствующих синтезу и накоплению внеклеточного матрикса [22]. TGF- $\beta$ , воздействуя на альвеолярные макрофаги, стимулирует секрецию

интерлейкинов (IL)-4, -6 и -13, активирует внутриклеточные сигнальные пути, ассоциированные с повышением экспрессии генов, связанных с фиброзом (*COL1A1*, *COL3A1*, *TIMP1* и др.), способствует отложению внеклеточного матрикса [23, 24]. Активированные миофибробласты образуют плотный внеклеточный матрикс и приводят к пространственной реорганизации волокон коллагена с последующим формированием жесткого внеклеточного матрикса, аналогичному при идиопатическом легочном фиброзе (ИЛФ) [25].

Известно, что активные формы кислорода оказывают цитопатическое действие на вирусные частицы, но в то же время гипероксия как следствие проводимой дополнительной респираторной поддержки может привести к нарушению окислительно-восстановительного гомеостаза и развитию прогрессирующего разрушения альвеоло-капиллярных мембран, обструкции капилляров, образующих микротромбы, и утечке воздуха через уже поврежденные альвеолы в окружающие ткани [26]. Необходимая для поддержания адекватной оксигенации у больных с COVID-19 и ОРДС гипероксия, возникающая при проведении ВПО и ИВЛ, может оказывать неблагоприятное воздействие на легочную ткань, в т. ч. в виде формирования фибротических изменений [27]. В довершение вышеописанного установлено, что обнаруженные в сыворотке больных COVID-19 биомаркеры, такие как *Krebs von den Lungen-6* (KL-6) и протеин сурфактанта D (SP-D), матриксные металлопротеиназы 1 и 7 (MMP-1 и MMP-7), остеокальцин, периостин, эпидермальный фактор роста (EGFR), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) также свидетельствуют об активации механизмов фиброгенеза [28–32].

### Факторы риска развития респираторных проявлений при постковидном синдроме

Понимание факторов риска постковидных осложнений позволяет прогнозировать отдаленные последствия для здоровья пациента, перенесшего COVID-19, а также определить группы больных, требующих длительного наблюдения с использованием необходимых диагностических исследований.

Результаты метаанализа 41 публикации, включающего 860 073 больных, показали, что женский пол (ОШ – 1,56; 95%-ный ДИ – 1,41–1,73), возраст (ОШ – 1,21; 95%-ный ДИ – 1,11–1,33), повышенный индекс массы тела (ИМТ) (ОШ – 1,15; 95%-ный – 1,08–1,23) и курение (ОШ – 1,10; 95%-ный ДИ – 1,07–1,13) связаны с повышенным риском развития постковидных осложнений [33]. Установлено, что наличие сопутствующих заболеваний (ОШ – 2,48; 95%-ный ДИ – 1,97–3,13) и стационарное лечение или поступление в ОРИТ (ОШ – 2,37; 95%-ный ДИ – 2,18–2,56) также ассоциированы с повышенным риском развития отдаленных симптомов [30]. Определена и положительная роль профилактической вакцинации в отношении дальнейшей частоты

развития постковидного синдрома по сравнению с невакцинированными больными [30].

По данным другого метаанализа, определены следующие факторы риска длительно сохраняющихся нарушений  $DL_{CO}$ : женский пол (ОШ – 4,011; 95%-ный ДИ – 2,928–5,495); персистирующие изменения при КТВР ОГК (ОШ – 3,002; 95%-ный ДИ – 1,319–6,835); возраст  $\geq 60$  лет (ОШ – 1,018; 95%-ный ДИ – 1,007–1,030), а также повышенный уровень D-димера (ОШ – 1,012; 95%-ный ДИ – 1,001–1,023) и мочевины (ОШ – 1,004; 95%-ный ДИ – 1,002–1,007) [20]. В исследовании также обсуждается значимая роль ОРДС как одного из жизнеугрожающих состояний у пациентов с COVID-19 и его известных долговременных респираторных последствий [20].

Исследование отсроченных последствий для здоровья пациентов, перенесших критическую COVID-19 с проведением экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) и ИВЛ, выявило, что только 38% больных вернулись к прежней профессиональной деятельности [34]. Спустя год у 44% пациентов определялась тревожность, у 42% присутствовали симптомы депрессии и риск посттравматических стрессовых расстройств [34]. Функциональные респираторные нарушения характеризовались сниженными показателями  $DL_{CO}$  через 6 и 12 мес. [34].

Определено, что у пациентов с ожирением развиваются нарушение окислительно-восстановительного равновесия, дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами и адипокинами, увеличивается количество жирных кислот, что способствует повреждению эндотелия сосудов, а также нарушению регуляции иммунных клеток и развитию местного и системного воспаления [35]. Диапазон значимого ИМТ колеблется от 24,9 до  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> по данным различных исследований, но преимущественно определен уровень  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> [36, 37].

Ранее упоминалось о значимости тяжести перенесенного заболевания, а также фактов госпитализации в ОРИТ и проведении дополнительной кислородной поддержки в остром периоде заболевания на последствия для респираторной функции. По данным 6-месячного исследования, нарушения  $DL_{CO} < 60\%$  регистрировались у 38,5 и 35,5% больных, преимущественно перенесших COVID-19 в тяжелой форме, через 3 и 6 мес. после острых симптомов соответственно [38]. Среди пациентов, получавших кислородную поддержку, падение  $DL_{CO} < 80\%$  зарегистрировано у 65% чел., ОЕЛ – у 39%, а остаточного объема легких (ООЛ) – у 62% спустя 2 года наблюдения [39]. Жалобы у исследуемой когорты больных регистрировались в 65% случаев, среди них 31% составили жалобы на проблемы со сном и усталость, слабость [39].

О повышении уровня С-реактивного белка (СРБ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) у пациентов с постковидным синдромом сообщается в одном из исследований [40].

Таким образом, наиболее важными факторами риска развития постковидного синдрома являются:

- женский пол;
- возраст > 60 лет;
- анамнез курения;
- ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup>;
- коморбидная патология;
- тяжелое и критическое течение COVID-19;
- респираторная поддержка (ВПО, НИВЛ, ИВЛ, ЭКМО);
- ОРДС;
- увеличение концентрации маркеров воспаления (СРБ, ЛДГ, D-димера), а также повышенный уровень специфических биомаркеров фибротических процессов в легочной ткани.

### Лечение респираторных последствий при постковидном синдроме

В отношении лечения ПКС спектр возможных фармакологических стратегий с учетом появления новых знаний о патогенетических эффектах SARS-CoV-2 продолжает уточняться. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) определена отдельная рубрика для регистрации постковидных состояний: «U09.9. Состояние после COVID-19, неуточненное». Эксперты Центров по контролю и профилактике заболеваний США (*Centers for disease control and prevention* – CDC) ставят основными целями лечения постковидных состояний оптимизацию функционального состояния больного и улучшение качества жизни [41]. Необходимо информировать пациентов и их родственников о разных темпах восстановления утраченных функций и длительности существования симптомов у пациентов, перенесших COVID-19 [41].

Многие состояния, возникшие после COVID-19, можно улучшить с помощью уже установленных подходов к лечению симптомов (например, дыхательных упражнений, облегчающих симптомов одышки) [41]. Для части пациентов следует разработать комплексный план реабилитации, включающий физическую, речевую, профессиональную и трудотерапию, а также неврологическую реабилитацию при когнитивных симптомах [41]. В консервативную программу восстановления стоит включить консультацию физиотерапевта для осторожного начала физических упражнений [41]. Постепенное, по мере переносимости, возвращение к активности может быть полезным для большинства пациентов [41].

Необходимость назначения антифибротической терапии и сроки ее начала продолжают обсуждаться. Группа антифибротических препаратов, представленная нинтеданибом и пирфенидоном, рассматривается в качестве одной из терапевтических стратегий в связи с выявленными патогенетическими особенностями COVID-19. Нинтеданиб ингибирует тирозинкиназу, действует на фактор роста фибробластов (FGF), PDGF и VEGF, а также ингибирует ка-

скады активации фибробластов и миофибробластов [42–44]. Пирфенидон оказывает прямое ингибирующее влияние на один из самых мощных факторов фиброобразования – TGF-β, активация которого запускает каскад фиброобразования как при ИЛФ, так и при COVID-19 [45]. Описаны клинические наблюдения использования антифибротических препаратов на разных стадиях COVID-19, но вопрос о целесообразности их назначения продолжает обсуждаться [46, 47]. Результаты рандомизированных исследований в настоящее время еще не опубликованы, что не позволяет медицинскому сообществу оценить потенциальный эффект препаратов по сравнению с контрольной группой [48].

### Заключение

ВИ БОС в постковидном периоде является синдромом, типичным для таких заболеваний, как БА, и требует стандартного подхода при назначении терапии в соответствии с клиническими рекомендациями [7–9, 12]. С учетом имеющихся рекомендаций по терапии бронхообструктивного синдрома, пациентам с ВИ БОС показано лечение иГКС бронхолитическими препаратами в качестве симптоматической и патогенетической терапии [7–9, 12–13].

Длительность наблюдения пациентов, перенесших COVID-19, определяется наличием и тяжестью симптомов, факторами риска неблагоприятных исходов, выраженностью функциональных респираторных расстройств, а также мотивированностью пациента и поддержкой родственников. Одним из оптимальных по срокам наблюдения и спектру предлагаемых обследований является алгоритм, предложенный *G. Raghu et al.* [49, 50].

### Литература

1. Groff D., Sun A., Ssentongo A.E. et al. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*; 4(10): e2128568. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.28568.
2. Lai C.C., Hsu C.K., Yen M.Y. et al. Long COVID: An inevitable sequela of SARS-CoV-2 infection. *J Microbiol Immunol Infect*; 56(1): 1–9. doi: 10.1016/j.jmii.2022.10.003.
3. Halpin S.J., McIvor C., Whyatt G. et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*; 93(2): 1013–1022. doi: 10.1002/jmv.26368.
4. Bousuges A., Habert P., Chaumet G. et al. Diaphragm dysfunction after severe COVID-19: An ultrasound study. *Front Med (Lausanne)*; 9: 949281. doi: 10.3389/fmed.2022.949281.
5. Núñez-Seisdedos M.N., Valcárcel-Linares D., Gómez-González M.T. et al. Inspiratory muscle strength and function in mechanically ventilated COVID-19 survivors 3 and 6 months after intensive care unit discharge. *ERJ Open Res*; 9(1): 00329–2022. doi: 10.1183/23120541.00329-2022.

6. Wu X., Liu X., Zhou Y. et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9: 747–754. doi:10.1016/S2213-2600(21)00174-0.
7. Chippa V., Aleem A., Anjum F. Post Acute Coronavirus (COVID-19) Syndrome. 2022. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
8. Лещенко И.В., Эсаулова Н.А., Глушкова Т.В., Скорняков С.Н. Респираторные нарушения при постковидном синдроме. *Терапевтический архив.* 2023; 95(3): 203–209. doi: 10.26442/00403660.2023.03.202072.
9. Лещенко И.В., Эсаулова Н.А. Постковидный бронхообструктивный синдром в практике врача-терапевта и пульмонолога: широкомасштабное исследование. *Пульмонология.* 2022; 32 (4): 539–547. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-539-547.
10. Woodruff P., Bhakta N., Fahy J. Asthma: Pathogenesis and phenotypes. In: Broaddus V.C., Robert J., Ernst J.D. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 6th Edn. Elsevier; 2016: 713–730. doi: 10.1016/B978-1-4557-3383-5.00041-5.
11. Oliver B.G., Robinson P., Peters M., Black J. Viral infections and asthma: an inflammatory interface? *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1666–1681. doi: 10.1183/09031936.00047714.
12. Karakioulaki M., Papakonstantinou E., Goulas A., Stolz D. The role of atopy in COPD and asthma. *Front. Med.* 2021; 8: 674742. doi: 10.3389/fmed.2021.674742.
13. Hakim A., Usmani O.S. Structure of the lower respiratory tract. In: Reference Module in Biomedical Sciences. Elsevier; 2014. doi: 10.1016/B978-0-12-801238-3.00215-4.
14. Cramer J.A., Roy A., Burrell A. et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health.* 2008; 11 (1): 44–47. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00213.
15. Lee J.H., Yim J.J., Park J. Pulmonary function and chest computed tomography abnormalities 6–12 months after recovery from COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res;* 23(1): 233. doi: 10.1186/s12931-022-02163-x.
16. Huang L, Yao Q, Gu X, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study [published correction appears in *Lancet.* 2022; 399(10337): 1778. *Lancet;* 398(10302): 747–758. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01755-4.
17. Sperling S., Leth S., Fløe A. et al. Twelve-month follow-up after hospitalization for SARS-COV-2: physiology improves, symptoms remain. *Infect Dis Now;* 24: 104686. doi: 10.1016/j.idnow.2023.104686.
18. Mo X., Jian W., Su Z. et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J.* 2020; 55(6): 2001217. doi: 10.1183/13993003.01217-2020.
19. Long Q., Li J., Hu X. et al. Follow-ups on persistent symptoms and pulmonary function among post-acute COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8: 702635. doi: 10.3389/fmed.2021.702635.
20. Zhi H., Ji X., Zhao Z. et al. Risk factors for impaired pulmonary diffusion function in convalescent COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *EclinicalMedicine* 2022; 49: 101473. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101473.
21. Ekblom E., Frithiof R., Emilsson Öi. et al. Impaired diffusing capacity for carbon monoxide is common in critically ill Covid-19 patients at four months post-discharge. *Respir Med.* 2021; 182: 106394. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106394.
22. Seeble J., Waterboer T., Hippchen T. et al. Persistent symptoms in adult patients 1 year after coronavirus disease 2019 (COVID-19): a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2022; 74(7): 1191–1198. doi: 10.1093/cid/ciab611.
23. Bergantini L., Mainardi A., d'Alessandro M. et al. Common molecular pathways between post-COVID19 syndrome and lung fibrosis: a scoping review. *Front Pharmacol.* 2022; 13: 748931. doi: 10.3389/fphar.2022.748931.
24. Delpino M.V., Quarleri J. SARS-CoV-2 pathogenesis: imbalance in the renin-angiotensin system favors lung fibrosis. *Front Cell Infect Microbiol* 2020; 10: 340. doi: 10.3389/fcimb.2020.00340.
25. Sgalla G., Iovene B., Calvello M. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. *Respir Res.* 2018; 19(1): 32. doi: 10.1186/s12931-018-0730-2.
26. Chernyak A.V., Popova E.N., Prikhodko A.S. et al. COVID-19 and oxidative stress. *Biochemistry (Mosc);* 85(12): 1543–1553. doi: 10.1134/S0006297920120068.
27. Hanidziar D., Robson S.C. Hyperoxia and modulation of pulmonary vascular and immune responses in COVID-19. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2021; 320(1): L12–L16. doi: 10.1152/ajplung.00304.2020.
28. Chinese Research Hospital Association; Respiratory Council. [Expert recommendations for the diagnosis and treatment of interstitial lung disease caused by novel coronavirus pneumonia]. (in Chinese). *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020; 43(10): 827–833. doi: 10.3760/cma.j.cn112147-20200326-00419.
29. Hesselstrand R., Wildt M., Bozovic G. et al. Biomarkers from bronchoalveolar lavage fluid in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease relate to severity of lung fibrosis. *Respir Med* 2013; 107(7): 1079–86. doi: 10.1016/j.rmed.2013.03.015.
30. Sato H., Callister M.E., Mumby S. et al. Evans KL-6 levels are elevated in plasma from patients with acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 2004; 23: 142–145; doi:10.1183/09031936.03.00070303.
31. Eisner M.D., Parsons P., Matthay M. et al. Plasma surfactant protein levels and clinical outcomes in patients with acute lung injury. *Thorax* 2003; 58(11): 983–988. doi:10.1136/thorax.58.11.983.
32. Seafront B., Tarraso J., Rodriguez-Borja E. et al. Lung function, radiological findings and biomarkers of fibrogenesis in a cohort of COVID-19 patients six months

after hospital discharge. *Arch Bronconeumol* 2022; 58(2): 142–149. doi: 10.1016/j.arbres.2021.08.014.

33. Tsampasian V., Elghazaly H., Chattopadhyay R. et al. Risk factors associated with post-COVID-19 condition: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2023; 23: e230750. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.0750.

34. Chommeloux J., Valentin S., Winiszewski H. et al. One-year mental and physical health assessment in survivors after extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19-related acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; 207(2): 150–159. doi: 10.1164/rccm.202206-1145OC.

35. Sudhakar M., Winfred S.B., Meiyazhagan G. et al. Mechanisms contributing to adverse outcomes of COVID-19 in obesity. *Mol Cell Biochem* 2022; 477(4): 1155–1193. doi:10.1007/s11010-022-04356-w.

36. Chiumello D., Pozzi T., Storti E. et al. Body Mass Index and ARDS severity in patients with and without SARS-CoV-2 infection. *Br J Anaesth* 2020; 125: e376–e377. doi: 10.1016/j.bja.2020.07.006.

37. Recalde M., Pistillo A., Fernandez-Bertolin S. et al. BMI and risk of COVID-19 diagnosis, hospitalisation and death; a population based multi state cohort analysis including 2524926 people in Catalonia Spain. *Med Rxiv preprint*.

38. Лещенко И.В., Глушкова Т.В. Клинико-функциональная характеристика постковидного периода (6-месячное наблюдение). *Пульмонология*. 2022; 32 (6): 795–805. doi: 10.18093/0869-0189-2022–32-6-795-805.

39. Huang L., Li X., Gu X. et al. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet Respir Med* 2022; S2213-2600(22)00126-6. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00126-6.

40. Yong S.J., Halim A., Halim M. et al. Inflammatory and vascular biomarkers in post-COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis of over 20 biomarkers. *Rev Med Virol* 2023; 33(2): e2424. doi: 10.1002/rmv.2424.

41. Post-COVID Conditions: Information for Healthcare Providers. 2022. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html> (дата обращения: 16.04.2023).

42. Wollin L. et al. Antifibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental models of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther* 2014; 349: 209–220.

43. Richeldi L. et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2014; 370: 2071–2082. Published online on May 18, 2014.

44. Richeldi L. et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1079–1087.

45. Lin X., Yu M., Wu K. et al. Effects of pirfenidone on proliferation, migration, and collagen contraction of human Tenon's fibroblasts in vitro. *Investigative ophthalmology & visual science* 2009; 50(8): 3763–70.

46. 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. doi: 10.1016/j.ijid.2021.05.055.

47. Ogata H., Nakagawa T., Sakoda S. et al. Nintedanib treatment for pulmonary fibrosis after coronavirus disease-19. *Respir Case Rep* 2021; 9(5): e00744. doi: 10.1002/rcr2.744.

48. Funke-Chambour M., Bridevaux P.O., Clarenbach C.F. et al. Swiss COVID Lung Study Group and the Swiss Society of Pulmonology. Swiss Recommendations for the Follow-Up and Treatment of Pulmonary Long COVID. *Respiration* 2021; 100(8): 826–841. doi: 10.1159/000517255.

49. Raghu G., Wilson K.C. COVID-19 interstitial pneumonia: monitoring the clinical course in survivors. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8(9): 839–842. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30349-0.

50. Raghu G., Wilson K.C. COVID-19 interstitial pneumonia: monitoring the clinical course in survivors. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8(9): 839–842. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30349-0.

### Информация об авторах

**Лещенко Игорь Викторович** — д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО УГМУ «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; главный научный сотрудник Уральского НИИ фтизиопульмонологии — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения РФ; научный руководитель клиники ООО «Медицинское объединение «Новая больница»»; тел.: (343) 246-44-75; e-mail: [leshchenkoiv@yandex.ru](mailto:leshchenkoiv@yandex.ru) (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

**Глушкова Татьяна Валерьевна** — врач-пульмонолог Уральского НИИ фтизиопульмонологии — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (343) 333-44-33; e-mail: [pulmonology@inbox.ru](mailto:pulmonology@inbox.ru) (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-5693-5097>)

**Эсаулова Наталья Александровна** — к. м. н., доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; врач-пульмонолог Уральского НИИ фтизиопульмонологии — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (343) 246-44-75; e-mail: [esanat1@yandex.ru](mailto:esanat1@yandex.ru) (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0001-9565-3570>)