

ОБЗОРЫ

УДК 616.24

DOI 10.34014/2227-1848-2023-4-6-20

ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ ПОСЛЕ COVID-19

С.С. Яшин, Т.А. Федорина, Ю.В. Сердобольская, Е.В. Сергеева

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Самара, Россия

В статье приводится описание основных патогенетических и патоморфологических аспектов возникновения и развития пневмофиброза у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Проанализированы публикации из научной электронной библиотеки eLibrary и базы данных PubMed на русском и английском языках, находящиеся в открытом доступе.

Ключевым аспектом патогенеза пневмофиброза видится активация фибробластов и миофибробластов, что в ответ на повреждение легочной паренхимы приводит к их пролиферации и дифференцировке и запускает каскад цитокиновых реакций. За регуляцию воспалительно-репаративного процесса в легких отвечают популяции Т-хелперов, которые непосредственно или опосредованно запускают процесс ремоделирования легочной паренхимы в пользу фиброзного компонента. Роль цитокинов, по данным литературы, оценивается по-разному, и в настоящее время не существует единого мнения о их влиянии на процесс формирования пневмофиброза. Однако исследования, показывающие возможность профилактики и лечения фиброза антицитокиновыми препаратами, ставят во главу угла именно развитие цитокинового шторма.

Факторы роста, особенно TGF, FGF, PDGF, однозначно являются важными не только в понимании патогенеза, но и в нахождении новых, перспективных точек терапевтического воздействия.

По объективным причинам многие авторы воздерживаются от количественных оценок долгосрочных последствий. Противоречивы и данные о стойкости и возможностях регрессии постковидного пневмофиброза.

Несмотря на широкую освещенность вопросов, связанных с патогенезом новой коронавирусной инфекции и развитием пневмофиброза при ней, многие молекулярные механизмы остаются скрытыми от исследователей, что однозначно открывает новые перспективы в диагностике, профилактике и лечении.

Ключевые слова: пневмофиброз, COVID-19, SARS-CoV-2, MERS-CoV, интерстициальные заболевания легких.

Введение. Первые случаи заражения SARS-CoV-2 были зарегистрированы в декабре 2019 г. в Ухане (Китай). Генетический анализ вирусной последовательности предполагает, что вирус возник у летучих мышей и распространился среди людей через промежуточного хозяина. SARS-CoV-2 – оболочечный вирус, заражающий своего хозяина с помощью серии шиповидных протеинов, которые создают короноподобный вид. Уникальное качество спайк-протеина SARS-CoV-2 заклю-

чается в расщеплении рядом находящихся сериновых протеаз, что способствует его значительной трансмиссивности и инфекционности. Считается, что поражается несколько клеток-мишеней, включая пневмоциты типа II и альвеолярные макрофаги в легких, а также энтероциты в кишечнике и базальные эпителиальные клетки в носовых ходах [1–3].

Термин «пневмофиброз» определяет патологическое состояние, при котором паренхима легкого подвергается необратимому процессу

избыточного роста, склерозирования и/или рубцевания, что связано с избыточным отложением компонентов внеклеточного матрикса, включая коллаген. Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) представляют собой гетерогенную группу, характеризующуюся различными клиническими, рентгенологическими и патологическими паттернами, которые широко поражают паренхиму легких. Для некоторых ИЗЛ характерна разная степень пневмофиброза, в частности идиопатический пневмофиброз (идиопатический легочный фиброз, ИЛФ) считается наиболее репрезентативным типом. ИЛФ имеет наихудший прогноз со средней выживаемостью 2–5 лет после постановки диагноза и действительно представляет собой огромную нерешенную медицинскую проблему. ИЛФ проявляется в старшем возрасте с большей распространенностью у мужчин, чем у женщин, и при отсутствии какой-либо явной провокации. Пневмофиброз также представляет собой терминальную стадию ИЗЛ [4].

Патогенез. Пневмофиброз является одним из известных последствий тяжелого течения COVID-19, а исследования описывают остаточные легочные аномалии у части пациентов и после выздоровления. Известные факторы риска развития пневмофиброза после COVID-19 включают возраст, развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и потребность в искусственной вентиляции легких. Данная патология также является известным последствием тяжелого и/или стойкого повреждения легких по другим причинам, таким как заболевания соединительной ткани, хронические гранулематозные заболевания, воздействие лекарственных препаратов и респираторные инфекции [5].

Фиброз рассматривается как следствие нарушения процесса репарации и напрямую связывается с тяжестью провоцирующего события. Описаны различные механизмы повреждения легких при COVID-19, причем как вирусные, так и иммунные. Дополнительные факторы могут предрасполагать к тяжелому повреждению легких и увеличивать риск смерти или пневмофиброза у выживших [6].

В процессе нормальной репарации легкое восстанавливает свою нормальную структуру

и функцию. Альвеолярные эпителиальные клетки типа 1 (АЕС1) составляют 90 % альвеолярной поверхности [7]. При повреждении АЕС1 альвеолоциты 2-го типа (АЕС2) подвергаются апоптозу или дифференцировке в первый тип для восстановления альвеолярного эпителия [8], однако при обширном повреждении АЕС2 не могут адекватно восстановить эпителий, что приводит к аномальному развитию тканей с последующей активацией фибробластов, отложением коллагена, соединительной ткани и ангиогенезом [9].

Основными типами клеток при идиопатическом легочном фиброзе являются фибробласты и миофибробласты. В аномальной биохимической среде, продуцируемой активированными эпителиальными и эндотелиальными клетками, фибробласты и миофибробласты активируются для дифференцировки и пролиферации [10]. Фибробласты в альвеолярном интерстиции синтезируют основные вещества внеклеточного матрикса – коллаген и фибронектин. FGF, PDGF и TGF- β стимулируют миграцию фибробластов к месту повреждения, и эти фибробласты приобретают профибротический фенотип, устойчивый к апоптозу [11].

Фибробласты играют важную роль в восстановлении тканей, пролиферируя и дифференцируясь в миофибробласты, а также модулируя объем внеклеточного матрикса [12]. Миофибробласты продуцируют более плотный внеклеточный матрикс по сравнению с фибробластами, а наличие актина гладких мышц вызывает пространственную реорганизацию коллагеновых фибрилл [13]. Уплотнение легочной ткани будет препятствовать газообмену и в конечном итоге приведет к снижению функции легких, одышке и непереносимости физической нагрузки.

Предполагается, что тяжелое воспаление и цитокиновый шторм участвуют в патогенезе COVID-19, хотя это предположение продолжает оставаться предметом споров [14, 15] и относительная важность воспалительных цитокинов в развитии COVID-19 до сих пор неясна. Было обнаружено, что маркеры воспаления, особенно IL-6 [16], в тяжелых случаях COVID-19 предсказывают необходимость ис-

кусственной вентиляции легких. В ряде рандомизированных контролируемых исследований сообщалось об использовании моноклональных антител, которые ингибируют как мембраносвязанные, так и растворимые рецепторы IL-6, у пациентов с COVID-19 со смешанными результатами, поскольку в исследовании включались менее тяжелые пациенты и исключались пациенты, получавшие респираторную поддержку [17].

Макрофаги, находящиеся в легких, делятся на два типа популяций в зависимости от их происхождения: резидентные альвеолярные макрофаги и макрофаги, происходящие из моноцитов. Они обладают способностью поляризоваться от M1, провоспалительного фенотипа, к альтернативно активированному статусу M2, который участвует в заживлении и противовоспалительной активности. Эти клетки усиливают фиброз за счет синтеза IL-1 β и CCL18 или ингибируют его, продуцируя матриксные металлопротеиназы (MMP) [18], которые разрушают внеклеточный матрикс. Поляризованные макрофаги M2 ответственны за ингибирование воспалительного процесса и стимулирование фиброза посредством секреции хемокинов, MMP, тканевого ингибитора металлопротеиназ и фибронектина. Более того, макрофаги M2 обладают способностью трансдифференцироваться в фиброцитоподобные клетки, которые экспрессируют коллаген [19].

В регуляции фибротического процесса участвуют иммунокомпетентные клетки, прежде всего CD4⁺-Т-лимфоциты. Они способны образовывать хемокины, цитокины, факторы роста, которые в свою очередь могут стимулировать пролиферацию и дифференцировку фибробластов, а также продуцирование ими коллагена. В настоящее время в качестве регуляторов фиброобразования рассматривают определенные субпопуляции CD4⁺-Т-лимфоцитов, в частности Th1, Th2, Th17 и Th22 [20]. Так, Th1-клетки и связанные с ними цитокины (ИФН γ) способствуют формированию хронического воспалительного процесса и пролиферации фибробластов. Th2 также играют важную роль в процессе формирования фиброзной ткани. Цитокины, которые они продуцируют, а именно IL-4, IL-13 и IL-5, участвуют в

регуляции тканевого ремоделирования (в частности, рецепторы для IL-4 и IL-13 обнаружены на субпопуляциях тканевых фибробластов). Стимуляция IL-4 или IL-13 запускает синтез белков внеклеточного матрикса и дифференцировку миофибробластов. Подавление провоспалительной активности макрофагов этими интерлейкинами может противодействовать воспалению, возникающему при COVID-19, в зависимости от фазы инфекции [21]. И хотя IL-4 и IL-13 в процессе воспаления в легких у больных COVID-19 напрямую не участвуют, опосредованно они могут влиять на развитие цитокинового шторма и последующего фиброобразования в качестве медиаторов, регулирующих иммунные ответы Th1 и Th17. В сыворотке тяжелых пациентов с COVID-19 отмечают значительное повышение уровня цитокинов Th1 и Th2. Цитокины Th2 (IL-4, IL-6 и IL-13) стимулируют синтез иммуноглобулинов В-лимфоцитами, а также продуцирование коллагена фибробластами. В связи с этим повышается риск развития пневмофиброза у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [22].

TGF- β представляет собой многофункциональный цитокин, который играет решающую роль в восстановлении тканей после повреждения, а сигнальный путь TGF- β 1 преимущественно вовлечен в патогенез фиброзного заболевания легких, поскольку он индуцирует пролиферацию и дифференцировку фибробластов. Имеются сообщения о том, что TGF- β 1 индуцирует фиброз легких, активируя SMAD-независимые и SMAD-зависимые пути, увеличивая объем внеклеточного матрикса и отложение коллагена [23, 24].

Из-за цитокинового шторма в месте инфекции может происходить приток макрофагов, нейтрофилов и Т-клеток, вызывая повреждение легких. Презентация антигенов приводит к пролиферации и дифференцировке CD4⁺-Т-клеток в подклассы, такие как Th2. Альтернативно активированные макрофаги фенотипа M2 индуцируются IL-4. Наблюдалась повышенная иммуноэкспрессия сфингозина-1 (макрофаги M2) и IL-4 в группе пациентов с COVID-19, что свидетельствует об активации пути Th2 [25].

Исследования с пациентами, перенесшими COVID-19, показали, что повышенный уровень IL-4 был связан с тяжелыми респираторными симптомами. Кроме того, цитокины, стимулирующие путь Th2, могут препятствовать ответу Th1, поскольку они подавляют активацию макрофагов фенотипа M1. Ответ Th2, помимо того что неэффективен для элиминации вируса, стимулирует выработку цитокинов, таких как TGF- β 1, усугубляя процесс ремоделирования ткани [26].

В дополнение к ответу цитокинов ответ легких на повреждение включает активацию миофибробластов, которые дифференцируются из фибробластов, а затем быстро рекрутируются в легкие для облегчения процессов восстановления [27]. Отложение внеклеточного матрикса также может служить защитой, отгораживая область повреждения и предотвращая распространение воспаления на здоровые участки, однако дисбаланс в отложении этих белков приводит к формированию фиброза. Ослабление дифференцировки миофибробластов и ограничение отложения коллагена может быть хорошей стратегией для замедления прогрессирования пневмофиброза [28].

Патоморфология. При острой стадии инфекции COVID-19 SARS-CoV-2 связывается с альвеолярными эпителиальными клетками II типа, что сопровождается эмиграцией большого количества воспалительных клеток, нарушением целостности альвеол, заполнением полостей альвеол и терминальных бронхиол слизью и отечной жидкостью [29]. В то же время инициируется альвеолярная регенерация и репарация, дифференцируются фибробласты и миофибробласты, начинается процесс фиброза. В период реконвалесценции, по мере прогрессирования заболевания, воспаление в легких постепенно уменьшается, происходит репарация и регенерация поврежденных альвеол. Фиброзная соединительная ткань продолжает разрастаться, и по мере накопления внеклеточного матрикса вторичный пневмофиброз, вызванный SARS-CoV-2, постепенно усугубляется [30].

Гистопатологически различают 3 фазы развития поражения легких при ОРДС: экссу-

дтивную, пролиферативную и фибротическую. В пролиферативной фазе альвеолярные клетки II типа пролиферируют с регенерацией и ремоделированием эпителиальных клеток вместе с пролиферацией фибробластов. Впоследствии у некоторых пациентов прогрессирует фибротическая фаза, включающая отложение коллагена в альвеолярном, сосудистом и интерстициальном руслах, что приводит к необратимому развитию кистозных изменений и ограниченному функциональному восстановлению. Ряд клинических, рентгенологических и гистологических исследований показал, что прогрессирование пневмофиброза, обычно осложняющее тяжелое течение COVID-19, может потенциально снижать выживаемость пациентов [31, 32].

Макроскопически легкие неравномерно уплотненные, тяжелые, безвоздушные, розово-красные на разрезах, при надавливании с поверхности разрезов стекает темно-красная жидкость в повышенном количестве. Гистологически альвеолы неравномерно расширены, местами с разрывом межальвеолярных перегородок, отмечаются участки ателектазов и дистелектазов, в просвете – отечная жидкость, диффузно выявляется серозно-гнойный экссудат с десквамированными альвеолоцитами, на стенках альвеол – гиалиновые мембраны, участки пневмофиброза с нарушением гистоархитектоники, определяется соединительная ткань в альвеолярных ходах, в просветах альвеол [33]. Межальвеолярные перегородки утолщены и склерозированы, местами обильно инфильтрированы клетками лимфоидного ряда. Идентичная инфильтрация отмечается и вокруг сосудов, выявляются также эритроцитарные сладжи и стазы в сосудах. В просвете бронхов – клетки слущенного эпителия и серозно-гнойный экссудат [34].

Путь деформации и ремоделирования легочной архитектуры зависит от фибробластов, реагирующих на повреждение: они мигрируют в альвеолярное пространство, секретуют и регулируют внеклеточный матрикс и могут дифференцироваться в миофибробласты [35, 36].

Клинические аспекты. Диагноз пневмофиброза выставляется на основании клини-

ческих симптомов, рентгенологических данных и истории тяжелого ОРДС, вызванного COVID-19. Клинические симптомы пневмофиброза включают сухой кашель, утомляемость и одышку. При компьютерной томографии легких выявляются следующие признаки: паренхиматозные тяжи, архитектурная деформация и тракционные бронхоэктазы [37–39].

Прогноз у пациентов с легочным фиброзом, вызванным вирусной инфекцией, варьирует. Более чем у трети пациентов, выживших после тяжелой пневмонии COVID-19, выписанных из больницы, развился пневмофиброз. Более того, во многих исследованиях сообщается, что такие вирусы, как ЦМВ, вирус гриппа, вирус птичьего гриппа, SARS-CoV, MERS-CoV, вызывают долговременное повреждение легких и остаются факторами риска пневмофиброза в течение длительного времени после заражения [40–42].

Многочисленные сходства COVID-19 с атипичной пневмонией предрасполагают к сопоставлению риска прогрессирования фиброза легких. В связи с этим могут быть предложены три взаимодополняющие стратегии снижения вероятности развития фиброза легких: более интенсивное и продолжительное ингибирование репликации вируса; длительное торможение воспалительной реакции; введение антифибротических препаратов [43].

В настоящее время нет полностью проверенных вариантов лечения поствоспалительного пневмофиброза COVID-19 [43]. Различные стратегии лечения находятся в стадии оценки. Было предположено, что длительное применение противовирусных, противовоспалительных и антифибротических препаратов снижает вероятность развития фиброза легких [22, 44]. Антифибротические препараты, такие как пирфенидон и нинтеданиб, обладают противовоспалительным действием, поэтому их можно использовать даже в острой фазе пневмонии, вызванной COVID-19. Имеются данные, основанные на историях болезни трех пациентов, об использовании пирфенидона, азитромицина и преднизолона для лечения пневмофиброза после ОРДС, вызванного H1N1. В настоящее время в литературе под-

держивается использование антифибротических средств в первую неделю развития ОРДС для предотвращения таких последствий, как фиброз легких. Имеются данные и о применении с этой целью препаратов биологической терапии [45, 46].

Таким образом, существует острая необходимость в идентификации биомаркеров на ранних стадиях заболевания для выявления пациентов, у которых вероятно развитие пневмофиброза. Обоснование применения антифибротической терапии должно быть персонализированным, а роль прецизионной медицины предполагает прогнозирование групп высокого риска. Реабилитация в острой стадии и особенно в стадии выздоровления является полезной, поскольку она способствует улучшению дыхательной функции, повышению выносливости при физических нагрузках, улучшению самообслуживания в повседневной жизни [47, 48].

Обсуждение. Пневмофиброз может развиться либо после хронического воспаления, либо как первичный, генетически обусловленный и возрастной фибропролиферативный процесс и является признанным последствием ОРДС. Тем не менее большинство последующих исследований, включающих как физиологические измерения, так и КТ грудной клетки, показали, что стойкие рентгенологические отклонения после ОРДС не имеют большого клинического значения и стали менее распространенными в эпоху защитной вентиляции легких. По имеющимся данным, ОРДС развивается примерно у 40 % пациентов с COVID-19, а 20 % случаев ОРДС являются тяжелыми. Следует отметить, что средний возраст пациентов, госпитализированных с тяжелой формой COVID-19, по-видимому, выше, чем у пациентов с MERS или SARS, что, возможно, является следствием более широкого распространения среди населения. Необратимо прогрессирующее интерстициальное повреждение легких характеризуется снижением функции внешнего дыхания, усилением степени фиброза на КТ, ухудшением симптомов и качества жизни, а также ранней смертностью. Кроме того, относительно не-

большая степень остаточного, но непрогрессирующего фиброза может привести к значительной заболеваемости и смертности среди пожилых пациентов с COVID-19 [49].

По данным исследований COMEBAC, при повторной мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) через 4 мес. после госпитализации по поводу COVID-19 изменения по типу «матового стекла» были выявлены у 63 % пациентов, пневмофиброз встречался у 19 %. У пациентов, переживших ОРДС, частота выявления фиброза составляла 39 % и была выше, чем у переболевших в более легкой форме. Однако функциональные тесты оценки дыхательной системы в большинстве случаев были нормальными. В среднем пневмофиброз занимает около 10 % от общего объема легких. Фокусы пневмофиброза описываются более чем у трети больных через 6 мес. после госпитализации по поводу острой коронавирусной инфекции, другие авторы указывают на более высокую распространенность этих изменений – до 72 %. Среди остаточных респираторных симптомов наиболее часто отмечается одышка, хронический кашель и боль в груди, что сопровождается нарушением функции легких. Однако через несколько месяцев, несмотря на сохраняющуюся одышку, функциональные легочные пробы нормализуются. Например, имеются данные о том, что через 3 мес. после госпитализации 71 % больных все еще продолжали жаловаться на одышку, но существенных функциональных отклонений при проведении проб не отмечалось. Возраст, исходная степень поражения легких (по данным МСКТ грудной клетки) и потребность в интубации или инвазивной вентиляции определяют большую вероятность нарушения легочной функции через 3 мес. после перенесенного COVID-19. Участки инфильтрации по типу «матового стекла» визуализируются у 75 % пациентов и ассоциируются с ухудшением функции легких. По данным других авторов, через 12 мес. у большинства больных наблюдалось существенное улучшение состоя-

ния и переносимости физических нагрузок, хотя около 5 % пациентов все еще жаловались на одышку. К этому сроку функциональные легочные тесты были снижены примерно у трети больных, а у 24 % больных при МСКТ выявлялись постковидные изменения [50–52].

Фиброз при SARS встречался редко, а при MERS наблюдался у трети пациентов. Факторы риска включают пожилую возраст, длительное пребывание в отделении интенсивной терапии и большое поражение легких в острой фазе. Гистологическое исследование показало, что развивается двустороннее диффузное альвеолярное повреждение с клеточным фибромиксоидным экссудатом и десквамацией пневмоцитов [53]. Имеются данные о развитии обширного интерстициального фиброза легких с частичной гиалиновой дегенерацией и геморрагическим инфарктом легкого, прогрессирующим внутри- или интерсептальным утолщением, неровными узорами и интерстициальными изменениями. Эти данные свидетельствовали о развитии фиброза, хотя было слишком рано маркировать эти изменения легких как необратимый фиброз в течение 3 нед. [54].

Заключение. Анализ публикаций отечественных и зарубежных авторов позволяет сделать вывод, что пневмофиброз после COVID-19 является одним из наиболее частых осложнений, обусловленным необратимыми процессами избыточного роста компонентов соединительной ткани. Однако необходимы дополнительные исследования, способствующие полному и детальному определению основных патогенетических механизмов развития фиброза легких, вызванного COVID-19. При этом основное предположение заключается в неадекватном разрешении повреждения легких или дисрегуляции репаративного процесса. Несмотря на множество первоначальных легочных или внелегочных поражений, которые приводят к ОРДС, наверняка имеется общий нисходящий путь, который ведет к фиброзу.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Яшин С.С., Сердобольская Ю.В.

Литературный поиск, обработка материала: Сердобольская Ю.В., Сергеева Е.В.

Анализ и интерпретация данных: Яшин С.С., Федорина Т.А.

Написание и редактирование текста: Федорина Т.А., Яшин С.С., Сергеева Е.В.

Литература

1. *McDonald L.T.* Healing after COVID-19: are survivors at risk for pulmonary fibrosis? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2021; 320 (2): L257–L265. DOI: 10.1152/ajplung.00238.2020.
2. *Wang M., Chang W., Zhang L., Zhang Y.* Pyroptotic cell death in SARS-CoV-2 infection: revealing its roles during the immunopathogenesis of COVID-19. *Int J Biol Sci.* 2022; 18 (15): 5827–5848. DOI: 10.7150/ijbs.77561.
3. *Valyaeva A.A., Zharikova A.A., Sheval E.V.* SARS-CoV-2 cellular tropism and direct multiorgan failure in COVID-19 patients: Bioinformatic predictions, experimental observations, and open questions. *Cell Biol Int.* 2023; 47 (2): 308–326. DOI: 10.1002/cbin.11928.
4. *Giacomelli C., Piccarducci R., Marchetti L., Romei C., Martini C.* Pulmonary fibrosis from molecular mechanisms to therapeutic interventions: lessons from post-COVID-19 patients. *Biochem Pharmacol.* 2021; 193: 114812. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114812.
5. *Doane J.J., Hirsch K.S., Baldwin J.O., Wurfel M.M., Pipavath S.N., West T.E.* Progressive Pulmonary Fibrosis After Non-Critical COVID-19: A Case Report. *Am J Case Rep.* 2021; 22: e933458. DOI: 10.12659/AJCR.933458.
6. *Ojo A.S., Balogun S.A., Williams O.T., Ojo O.S.* Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors: Predictive Factors and Risk Reduction Strategies. *Pulm Med.* 2020; 2020: 6175964. DOI: 10.1155/2020/6175964.
7. *Wade H., Duan Q., Su Q.* Interaction between Sars-CoV-2 structural proteins and host cellular receptors: From basic mechanisms to clinical perspectives. *Adv Protein Chem Struct Biol.* 2022; 132: 243–277. DOI: 10.1016/bs.apcsb.2022.05.010.
8. *Bhat S., Rishi P., Chadha V.D.* Understanding the epigenetic mechanisms in SARS CoV-2 infection and potential therapeutic approaches. *Virus Res.* 2022; 318: 198853. DOI: 10.1016/j.virusres.2022.198853.
9. *Li X., Zhang Z., Wang Z., Gutiérrez-Castrellón P., Shi H.* Cell deaths: Involvement in the pathogenesis and intervention therapy of COVID-19. *Signal Transduct Target Ther.* 2022; 7 (1): 186. DOI: 10.1038/s41392-022-01043-6.
10. *Harne R., Williams B., Abdelal H.F.M., Baldwin S.L., Coler R.N.* SARS-CoV-2 infection and immune responses. *AIMS Microbiol.* 2023; 9 (2): 245–276. DOI: 10.3934/microbiol.2023015.
11. *Yim J., Lim H.H., Kwon Y.* COVID-19 and pulmonary fibrosis: therapeutics in clinical trials, repurposing, and potential development. *Arch Pharm Res.* 2021; 44 (5): 499–513. DOI: 10.1007/s12272-021-01331-9.
12. *Gong X., Khan A., Wani M.Y., Ahmad A., Duse A.* COVID-19: A state of art on immunological responses, mutations, and treatment modalities in riposte. *J Infect Public Health.* 2023; 16 (2): 233–249. DOI: 10.1016/j.jiph.2022.12.019.
13. *Chen X., Li H., Song H., Wang J., Zhang X., Han P., Wang X.* Meet changes with constancy: Defence, antagonism, recovery, and immunity roles of extracellular vesicles in confronting SARS-CoV-2. *J Extra-cell Vesicles.* 2022; 11 (12): e12288. DOI: 10.1002/jev2.12288.
14. *Islamuddin M., Mustfa S.A., Ullah S.N.M.N., Omer U., Kato K., Parveen S.* Innate Immune Response and Inflammasome Activation During SARS-CoV-2 Infection. *Inflammation.* 2022; 45 (5): 1849–1863. DOI: 10.1007/s10753-022-01651-y.
15. *Murugan C., Ramamoorthy S., Kuppuswamy G., Murugan R.K., Sivalingam Y., Sundaramurthy A.* COVID-19: A review of newly formed viral clades, pathophysiology, therapeutic strategies and current vaccination tasks. *Int J Biol Macromol.* 2021; 193 (Pt. B): 1165–1200. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2021.10.144.
16. *Purbey P.K., Roy K., Gupta S., Paul M.K.* Mechanistic insight into the protective and pathogenic immune-responses against SARS-CoV-2. *Mol Immunol.* 2023; 156: 111–126. DOI: 10.1016/j.molimm.2023.03.009.
17. *John A.E., Joseph C., Jenkins G., Tatler A.L.* COVID-19 and pulmonary fibrosis: A potential role for lung epithelial cells and fibroblasts. *Immunol Rev.* 2021; 302 (1): 228–240. DOI: 10.1111/imr.12977.

18. Guo X., Cao J., Cai J.P., Wu J., Huang J., Asthana P., Wong S.K.K., Ye Z.W., Gurung S., Zhang Y., Wang S., Wang Z., Ge X., Kwan H.Y., Lyu A., Chan K.M., Wong N., Huang J., Zhou Z., Bian Z.X., Yuan S., Wong H.L.X. Control of SARS-CoV-2 infection by MT1-MMP-mediated shedding of ACE2. *Nat Commun.* 2022; 13 (1): 7907. DOI: 10.1038/s41467-022-35590-x.
19. Oatis D., Simon-Repolski E., Balta C., Mihu A., Pieretti G., Alfano R., Peluso L., Trotta M.C., D'Amico M., Hermenean A. Cellular and Molecular Mechanism of Pulmonary Fibrosis Post-COVID-19: Focus on Galectin-1, -3, -8, -9. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (15): 8210. DOI: 10.3390/ijms23158210.
20. Lin J., Law R., Korosec C.S., Zhou C., Koh W.H., Ghaemi M.S., Samaan P., Ooi H.K., Matveev V., Yue F., Gingras A.C., Estacio A., Buchholz M., Cheatley P.L., Mohammadi A., Kaul R., Pavinski K., Mubareka S., McGeer A.J., Leis J.A., Heffernan J.M., Ostrowski M. Longitudinal Assessment of SARS-CoV-2-Specific T Cell Cytokine-Producing Responses for 1 Year Reveals Persistence of Multicytokine Proliferative Responses, with Greater Immunity Associated with Disease Severity [published correction appears in *J Virol.* 2023 28; 97 (2): e0008023]. *J Virol.* 2022; 96 (13): e0050922. DOI: 10.1128/jvi.00509-22.
21. Silva M.J.A., Ribeiro L.R., Lima K.V.B., Lima L.N.G.C. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 infection: A systematic review. *Front Immunol.* 2022; 13: 1001198. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1001198.
22. Чернявская О.А., Осипов А.В. Патогенетические основы применения антифибротической терапии бовгиалуруонидазы азоксимером у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Медицинский совет.* 2021; (12): 154–160. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-12-154-160.
23. Ramírez-Martínez G., Jiménez-Álvarez L.A., Cruz-Lagunas A., Ignacio-Cortés S., Gómez-García I.A., Rodríguez-Reyna T.S., Choreño-Parra J.A., Zúñiga J. Possible Role of Matrix Metalloproteinases and TGF- β in COVID-19 Severity and Sequelae. *J Interferon Cytokine Res.* 2022; 42 (8): 352–368. DOI: 10.1089/jir.2021.0222.
24. Chiou W.C., Huang G.J., Chang T.Y., Hsia T.L., Yu H.Y., Lo J.M., Fu P.K., Huang C. Ovatodiolide inhibits SARS-CoV-2 replication and ameliorates pulmonary fibrosis through suppression of the TGF- β /T β Rs signaling pathway. *Biomed Pharmacother.* 2023; 161: 114481. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114481.
25. Baker D., Forte E., Pryce G., Kang A.S., James L.K., Giovannoni G., Schmierer K. The impact of sphingosine-1-phosphate receptor modulators on COVID-19 and SARS-CoV-2 vaccination. *Mult Scler Relat Disord.* 2023; 69: 104425. DOI: 10.1016/j.msard.2022.104425.
26. Vaz de Paula C.B., Nagashima S., Liberalesso V., Collete M., da Silva F.P.G., Oricil A.G.G., Barbosa G.S., da Silva G.V.C., Wiedmer D.B., da Silva Dezidério F., Noronha L. COVID-19: Immunohistochemical Analysis of TGF- β Signaling Pathways in Pulmonary Fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2021; 23 (1): 168. DOI: 10.3390/ijms23010168.
27. Cavallieri F., Sellner J., Zedde M., Moro E. Neurologic complications of coronavirus and other respiratory viral infections. *Handb Clin Neurol.* 2022; 189: 331–358. DOI: 10.1016/B978-0-323-91532-8.00004-5.
28. Tran S., Ksajikian A., Overbey J., Li P., Li Y. Pathophysiology of Pulmonary Fibrosis in the Context of COVID-19 and Implications for Treatment: A Narrative Review. *Cells.* 2022; 11 (16): 2489. DOI: 10.3390/cells11162489.
29. Kato T., Asakura T., Edwards C.E., Dang H., Mikami Y., Okuda K., Chen G., Sun L., Gilmore R.C., Hawkins P., De la Cruz G., Cooley M.R., Bailey A.B., Hewitt S.M., Chertow D.S., Borczuk A.C., Salvatore S., Martinez F.J., Thorne L.B., Askin F.B., Ehre C., Randell S.H., O'Neal W.K., Baric R.S., Bouchar R.C. Prevalence and Mechanisms of Mucus Accumulation in COVID-19 Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022; 206 (11): 1336–1352. DOI: 10.1164/gccm.202111-2606OC.
30. Воробьева О.В., Романова Л.П. Изменения органов после инфицирования SARS-CoV-2 у пациентки с системной склеродермией по данным аутопсии. *Современная ревматология.* 2022; 16 (2): 69–73. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-69-73.
31. Zhang C., Wu Z., Li J.W., Tan K., Yang W., Zhao H., Wang G.Q. 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. DOI: 10.1002/jmv.26634.
32. Лутфарахманов И.И., Сырчин Е.Ю., Миронов П.И., Гражданкин А.А., Здорик Н.А., Фаизова А.Р., Какаулин А.Г. Особенности течения ОРДС при тяжелой пневмонии, вызванной новым коронавирусом COVID-19. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2020; 15 (3): 22–27.
33. Зайратьянц О.В., Малявин А.Г., Самсонова М.В., Черняев А.Л., Мишнев О.Д., Михалева Л.М., Крупнов Н.М., Калинин Д.В. Патоморфологические изменения в легких при COVID-19: клинические и терапевтические параллели. *Терапия.* 2020; 6 (5): 35–46. DOI: 10.18565/therapy.2020.5.35-46.

34. Umemura Y., Mitsuyama Y., Minami K., Nishida T., Watanabe A., Okada N., Yamakawa K., Nochioka K., Fujimi S. 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.
35. Mylvaganam R.J., Bailey J.I., Sznajder J.I., Sala M.A. Recovering from a pandemic: pulmonary fibrosis after SARS-CoV-2 infection. *Eur Respir Rev.* 2021; 30 (162): 210194. DOI: 10.1183/16000617.0194-2021.
36. Родионов В.Э., Авдалян А.М., Коновалов Д.М., Борискин Н.В., Тюрин И.Н., Проценко Д.Н., Зайратьянц О.В., Филипенко М.Л., Оскорбин И.П., Корюков М.А. Особенности клеточного состава воспалительного инфильтрата в разные фазы диффузного альвеолярного повреждения легких при COVID-19. *Архив патологии.* 2022; 84 (3): 5–13. DOI: 10.17116/patol2022840315.
37. Rumende C.M. Pulmonary Fibrosis Caused by Severe COVID-19 Infection: Discharge May Not Be The End of Treatment. *Acta Med Indones.* 2021; 53 (2): 141–142.
38. Черноротов В.А., Гришин М.Н., Костенич В.С., Гришин М.М. Анализ компьютерной томографии легких при динамическом наблюдении больных вирусной пневмонией, вызванной COVID-19. *Крымский терапевтический журнал.* 2021; 3: 51–55.
39. Комиссарова К.В., Годзенко А.В., Румянцев Ю.И., Дорошенко Д.А., Гордеев И.Г., Аверков О.В., Вечорко В.И. Динамика КТ-картины у пациентов с критической степенью поражения легочной ткани, вызванной вирусом SARS-COV-2. *REJR.* 2022; 12 (2): 13–20. DOI: 10.21569/2222-7415-2022-12-2-13-20.
40. Huang W.J., Tang X.X. Virus infection induced pulmonary fibrosis. *J Transl Med.* 2021; 19 (1): 496. DOI: 10.1186/s12967-021-03159-9.
41. Ryabkova V.A., Churilov L.P., Shoenfeld Y. Influenza infection, SARS, MERS and COVID-19: Cytokine storm – The common denominator and the lessons to be learned. *Clin Immunol.* 2021; 223: 108652. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108652.
42. Arcangeletti M.C., D'Accolti M., Maccari C., Soffritti I., Conto F., Chezzi C., Calderaro A., Ferri C., Caselli E. Impact of Human Cytomegalovirus and Human Herpesvirus 6 Infection on the Expression of Factors Associated with Cell Fibrosis and Apoptosis: Clues for Implication in Systemic Sclerosis Development. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (17): 6397. DOI: 10.3390/ijms21176397.
43. Gentile F., Aimo A., Forfori F., Catapano G., Clemente A., Cademartiri F., Emdin M., Giannoni A. COVID-19 and risk of pulmonary fibrosis: the importance of planning ahead. *Eur J Prev Cardiol.* 2020; 27 (13): 1442–1446. DOI: 10.1177/2047487320932695.
44. Бонцевич Р.А., Заева А.А., Гаврилов П.В. Случай ведения пациента с длительным персистированием постковидного синдрома и наличием грубых интерстициальных изменений в легких. *Актуальные проблемы медицины.* 2022; 46 (1): 23–37. DOI: 10.52575/2687-0940-2023-46-1-23-37.
45. Авдеев С.Н., Трущенко Н.В. Антифибротическая терапия идиопатического легочного фиброза: соотношение эффективности и безопасности. *Медицинский совет.* 2018; 15: 131–136. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-15-131-136.
46. Михайлова И.Н., Трещалина Е.М., Шубина И.Ж., Манина И.В., Киселевский М.В., Лукашев А.Н. Противоопухолевый ингибитор протеинтирозинкиназ иматиниб как потенциальный корректор пневмофиброза COVID-19. *Успехи молекулярной онкологии.* 2020; 7 (4): 20–28. DOI: 10.17650/2313-805X-2020-7-4-20-28.
47. Жестков А.В., Хамитов Р.Ф., Визель А.А., Золотов М.О. Фиброзные поражения легочной ткани: возможности лечения пациентов, перенесших COVID-19. *Наука и инновации в медицине.* 2022; 7 (2): 81–84. DOI: 10.35693/2500-1388-2022-7-2-81-84.
48. Rai D.K., Sharma P., Kumar R. Post COVID-19 pulmonary fibrosis. Is it real threat? *Indian J Tuberc.* 2021; 68 (3): 330–333. DOI: 10.1016/j.ijtb.2020.11.003.
49. Куликова Н.Г., Кончугова Т.В., Чхеидзе Т., Ткаченко А.С. Физиотерапия в реабилитации пациентов с интерстициальными поражениями легких после COVID-19. *Russian Journal of Environmental and Rehabilitation Medicine.* 2022; 2: 23–36.
50. Spagnolo P., Balestro E., Aliberti S., Cocconcelli E., Biondini D., Casa G.D., Sverzellati N., Maher T.M. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *Lancet Respir Med.* 2020; 8 (8): 750–752. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30222-8.
51. Землянская О.А., Курилина Э.В., Панченко Е.П. Перенесенный COVID-19 и возможность проведения транскатетерного протезирования аортального клапана у больного с тяжелым аортальным

- стенозом (разбор клинического случая). Атеротромбоз. 2021; 11 (2): 122–134. DOI: 10.21518/2307-1109-2021-11-2-122-134.
52. Yang J., Zheng Y., Gou X., Pu K., Chen Z., Guo Q., Ji R., Wang H., Wang Y., Zhou Y. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020; 94: 91–95. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
53. Tanni S.E., Fabro A.T., de Albuquerque A., Ferreira E.V.M., Verrastro C.G.Y., Sawamura M.V.Y., Ribeiro S.M., Baldi B.G. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a narrative review. *Expert Rev Respir Med.* 2021; 15 (6): 791–803. DOI: 10.1080/17476348.2021.1916472.
54. Pannone G., Caponio V.C.A., De Stefano I.S., Ramunno M.A., Meccariello M., Agostinone A., Pedicillo M.C., Troiano G., Zhurakivska K., Cassano T., Bizzoca M.E., Papagerakis S., Buonaguro F.M., Advani S., Muzio L.L. Lung histopathological findings in COVID-19 disease – a systematic review. *Infect Agent Cancer.* 2021; 16 (1): 34. DOI: 10.1186/s13027-021-00369-0.
55. Susanto A.D., Triyoga P.A., Isbaniah F., Fairuz A., Cendikiawan H., Zaron F., Aryanti I., Irbah S.N., Hidayat M. Lung Fibrosis Sequelae After Recovery from COVID-19 Infection. *J Infect Dev Ctries.* 2021; 15 (3): 360–365. DOI: 10.3855/jidc.13686.

Поступила в редакцию 30.05.2023; принята 02.08.2023.

Авторский коллектив

Яшин Сергей Сергеевич – старший преподаватель кафедры общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет». 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: s.s.yashin@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0783-8709>.

Федорина Татьяна Александровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет». 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: t.a.fedorina@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2313-2893>.

Сердобольская Юлия Витальевна – студентка Института педиатрии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет». 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: erishanter@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-4179-0875>.

Сергеева Елена Валериевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет». 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: e.v.sergeeva@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-5236-2535>.

Образец цитирования

Яшин С.С., Федорина Т.А., Сердобольская Ю.В., Сергеева Е.В. Патогенез и патоморфология поражения легких после COVID-19. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 4: 6–20. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-4-6-20.

POST-COVID-19 LUNG PATHOGENESIS AND PATHOMORPHOLOGY

S.S. Yashin, T.A. Fedorina, Yu.V. Serdobol'skaya, E.V. Sergeeva

Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russia

The article describes the main pathogenetic and pathomorphological aspects of pulmonary fibrosis onset and development in patients with COVID-19 in anamnesis.

The authors analyzed open access articles in Russian and English from eLibrary and Pubmed archives.

The key aspect of the pulmonary fibrosis pathogenesis is fibroblast and myofibroblast activation. In response to the lung parenchyma damage, it leads to fibroblast and myofibroblast proliferation and differentiation and triggers a cascade of cytokine reactions. T-helper cells are responsible for the regulation of the inflammatory-reparative process in the lungs. T-helper cells directly or indirectly trigger the remodeling of the pulmonary parenchyma in favor of the fibrous component.

Literature shows that the role of cytokines is assessed differently, and currently there is no consensus on their influence on pulmonary fibrosis formation. However, studies showing the possibility to prevent and treat fibrosis with anti-cytokine drugs place the development of a cytokine storm at the forefront.

Growth factors, especially TGF, FGF, PDGF, are important not only in understanding pathogenesis, but also in finding new, promising therapeutic modalities.

Due to external factors, many authors refrain from quantitative assessments of long-term consequences.

Data on the persistence and regression of post-Covid pulmonary fibrosis are also contradictory.

Despite much information on issues related to COVID-19 pathogenesis and pulmonary fibrosis development, many molecular mechanisms remain hidden from researchers. Thus, there are new prospects in diagnosis, prevention and treatment of the disease.

Key words: pulmonary fibrosis, COVID-19, SARS-CoV-2, MERS-CoV, interstitial lung diseases.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Yashin S.S., Serdobol'skaya Yu.V.

Literature search, data processing: Serdobol'skaya Yu.V., Sergeeva E.V.

Data analysis and interpretation: Yashin S.S., Fedorina T.A.

Text writing and editing: Fedorina T.A., Yashin S.S., Sergeeva E.V.

References

1. McDonald L.T. Healing after COVID-19: are survivors at risk for pulmonary fibrosis? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2021; 320 (2): L257–L265. DOI: 10.1152/ajplung.00238.2020.
2. Wang M., Chang W., Zhang L., Zhang Y. Pyroptotic cell death in SARS-CoV-2 infection: revealing its roles during the immunopathogenesis of COVID-19. *Int J Biol Sci.* 2022; 18 (15): 5827–5848. DOI: 10.7150/ijbs.77561.
3. Valyaeva A.A., Zharikova A.A., Sheval E.V. SARS-CoV-2 cellular tropism and direct multiorgan failure in COVID-19 patients: Bioinformatic predictions, experimental observations, and open questions. *Cell Biol Int.* 2023; 47 (2): 308–326. DOI: 10.1002/cbin.11928.
4. Giacomelli C., Piccarducci R., Marchetti L., Romei C., Martini C. Pulmonary fibrosis from molecular mechanisms to therapeutic interventions: lessons from post-COVID-19 patients. *Biochem Pharmacol.* 2021; 193: 114812. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114812.
5. Doane J.J., Hirsch K.S., Baldwin J.O., Wurfel M.M., Pipavath S.N., West T.E. Progressive Pulmonary Fibrosis After Non-Critical COVID-19: A Case Report. *Am J Case Rep.* 2021; 22: e933458. DOI: 10.12659/AJCR.933458.
6. Ojo A.S., Balogun S.A., Williams O.T., Ojo O.S. Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors: Predictive Factors and Risk Reduction Strategies. *Pulm Med.* 2020; 2020: 6175964. DOI: 10.1155/2020/6175964.
7. Wade H., Duan Q., Su Q. Interaction between Sars-CoV-2 structural proteins and host cellular receptors: From basic mechanisms to clinical perspectives. *Adv Protein Chem Struct Biol.* 2022; 132: 243–277. DOI: 10.1016/bs.apcsb.2022.05.010.
8. Bhat S., Rishi P., Chadha V.D. Understanding the epigenetic mechanisms in SARS CoV-2 infection and potential therapeutic approaches. *Virus Res.* 2022; 318: 198853. DOI: 10.1016/j.virusres.2022.198853.
9. Li X., Zhang Z., Wang Z., Gutiérrez-Castrellón P., Shi H. Cell deaths: Involvement in the pathogenesis and intervention therapy of COVID-19. *Signal Transduct Target Ther.* 2022; 7 (1): 186. DOI: 10.1038/s41392-022-01043-6.
10. Harne R., Williams B., Abdelal H.F.M., Baldwin S.L., Coler R.N. SARS-CoV-2 infection and immune responses. *AIMS Microbiol.* 2023; 9 (2): 245–276. DOI: 10.3934/microbiol.2023015.
11. Yim J., Lim H.H., Kwon Y. COVID-19 and pulmonary fibrosis: therapeutics in clinical trials, repurposing, and potential development. *Arch Pharm Res.* 2021; 44 (5): 499–513. DOI: 10.1007/s12272-021-01331-9.
12. Gong X., Khan A., Wani M.Y., Ahmad A., Duse A. COVID-19: A state of art on immunological responses, mutations, and treatment modalities in riposte. *J Infect Public Health.* 2023; 16 (2): 233–249. DOI: 10.1016/j.jiph.2022.12.019.

13. Chen X., Li H., Song H., Wang J., Zhang X., Han P., Wang X. Meet changes with constancy: Defence, antagonism, recovery, and immunity roles of extracellular vesicles in confronting SARS-CoV-2. *J Extracell Vesicles*. 2022; 11 (12): e12288. DOI: 10.1002/jev2.12288.
14. Islamuddin M., Mustafa S.A., Ullah S.N.M.N., Omer U., Kato K., Parveen S. Innate Immune Response and Inflammation Activation During SARS-CoV-2 Infection. *Inflammation*. 2022; 45 (5): 1849–1863. DOI: 10.1007/s10753-022-01651-y.
15. Murugan C., Ramamoorthy S., Kuppaswamy G., Murugan R.K., Sivalingam Y., Sundaramurthy A. COVID-19: A review of newly formed viral clades, pathophysiology, therapeutic strategies and current vaccination tasks. *Int J Biol Macromol*. 2021; 193 (Pt. B): 1165–1200. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2021.10.144.
16. Purbey P.K., Roy K., Gupta S., Paul M.K. Mechanistic insight into the protective and pathogenic immune-responses against SARS-CoV-2. *Mol Immunol*. 2023; 156: 111–126. DOI: 10.1016/j.molimm.2023.03.009.
17. John A.E., Joseph C., Jenkins G., Tatler A.L. COVID-19 and pulmonary fibrosis: A potential role for lung epithelial cells and fibroblasts. *Immunol Rev*. 2021; 302 (1): 228–240. DOI: 10.1111/imr.12977.
18. Guo X., Cao J., Cai J.P., Wu J., Huang J., Asthana P., Wong S.K.K., Ye Z.W., Gurung S., Zhang Y., Wang S., Wang Z., Ge X., Kwan H.Y., Lyu A., Chan K.M., Wong N., Huang J., Zhou Z., Bian Z.X., Yuan S., Wong H.L.X. Control of SARS-CoV-2 infection by MT1-MMP-mediated shedding of ACE2. *Nat Commun*. 2022; 13 (1): 7907. DOI: 10.1038/s41467-022-35590-x.
19. Oatis D., Simon-Repolski E., Balta C., Mihu A., Pieretti G., Alfano R., Peluso L., Trotta M.C., D'Amico M., Hermenean A. Cellular and Molecular Mechanism of Pulmonary Fibrosis Post-COVID-19: Focus on Galectin-1, -3, -8, -9. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (15): 8210. DOI: 10.3390/ijms23158210.
20. Lin J., Law R., Korosec C.S., Zhou C., Koh W.H., Ghaemi M.S., Samaan P., Ooi H.K., Matveev V., Yue F., Gingras A.C., Estacio A., Buchholz M., Cheatley P.L., Mohammadi A., Kaul R., Pavinski K., Mubareka S., McGeer A.J., Leis J.A., Heffernan J.M., Ostrowski M. Longitudinal Assessment of SARS-CoV-2-Specific T Cell Cytokine-Producing Responses for 1 Year Reveals Persistence of Multicytokine Proliferative Responses, with Greater Immunity Associated with Disease Severity [published correction appears in *J Virol*. 2023 28; 97 (2): e0008023]. *J Virol*. 2022; 96 (13): e0050922. DOI: 10.1128/jvi.00509-22.
21. Silva M.J.A., Ribeiro L.R., Lima K.V.B., Lima L.N.G.C. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 infection: A systematic review. *Front Immunol*. 2022; 13: 1001198. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1001198.
22. Chernyavskaya O.A., Osipov A.V. Patogeneticheskie osnovy primeneniya antifibroticheskoy terapii bov-gialuronidazy azoksimerom u bol'nykh novoy koronavirusnoy infektsiyey COVID-19 [Pathogenetic bases of the use of antifibrotic therapy with Bovhialuronidazum azoximerum in patients with new coronavirus infection COVID-19]. *Meditinskiy sovet*. 2021; (12): 154–160. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-12-154-160 (in Russian).
23. Ramírez-Martínez G., Jiménez-Álvarez L.A., Cruz-Lagunas A., Ignacio-Cortés S., Gómez-García I.A., Rodríguez-Reyna T.S., Choreño-Parra J.A., Zúñiga J. Possible Role of Matrix Metalloproteinases and TGF- β in COVID-19 Severity and Sequelae. *J Interferon Cytokine Res*. 2022; 42 (8): 352–368. DOI: 10.1089/jir.2021.0222.
24. Chiou W.C., Huang G.J., Chang T.Y., Hsia T.L., Yu H.Y., Lo J.M., Fu P.K., Huang C. Ovatodiolide inhibits SARS-CoV-2 replication and ameliorates pulmonary fibrosis through suppression of the TGF- β /T β Rs signaling pathway. *Biomed Pharmacother*. 2023; 161: 114481. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114481.
25. Baker D., Forte E., Pryce G., Kang A.S., James L.K., Giovannoni G., Schmierer K. The impact of sphingosine-1-phosphate receptor modulators on COVID-19 and SARS-CoV-2 vaccination. *Mult Scler Relat Disord*. 2023; 69: 104425. DOI: 10.1016/j.msard.2022.104425.
26. Vaz de Paula C.B., Nagashima S., Liberalesso V., Collete M., da Silva F.P.G., Orçil A.G.G., Barbosa G.S., da Silva G.V.C., Wiedmer D.B., da Silva Dezidério F., Noronha L. COVID-19: Immunohistochemical Analysis of TGF- β Signaling Pathways in Pulmonary Fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2021; 23 (1): 168. DOI: 10.3390/ijms23010168.
27. Cavallieri F., Sellner J., Zedde M., Moro E. Neurologic complications of coronavirus and other respiratory viral infections. *Handb Clin Neurol*. 2022; 189: 331–358. DOI: 10.1016/B978-0-323-91532-8.00004-5.
28. Tran S., Ksajikian A., Overbey J., Li P., Li Y. Pathophysiology of Pulmonary Fibrosis in the Context of COVID-19 and Implications for Treatment: A Narrative Review. *Cells*. 2022; 11 (16): 2489. DOI: 10.3390/cells11162489.

29. Kato T., Asakura T., Edwards C.E., Dang H., Mikami Y., Okuda K., Chen G., Sun L., Gilmore R.C., Hawkins P., De la Cruz G., Cooley M.R., Bailey A.B., Hewitt S.M., Chertow D.S., Borczuk A.C., Salvatore S., Martinez F.J., Thorne L.B., Askin F.B., Ehre C., Randell S.H., O'Neal W.K., Baric R.S., Boucher R.C. Prevalence and Mechanisms of Mucus Accumulation in COVID-19 Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022; 206 (11): 1336–1352. DOI: 10.1164/rccm.202111-2606OC.
30. Vorob'eva O.V., Romanova L.P. Izmeneniya organov posle infitsirovaniya SARS-CoV-2 u patsientki s sistemnoy sklerodermiey po dannym autopsii [Organ changes after SARS-CoV-2 infection in a patient with systemic sclerosis according to autopsy]. *Sovremennaya revmatologiya.* 2022; 16 (2): 69–73. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-69-73 (in Russian).
31. Zhang C., Wu Z., Li J.W., Tan K., Yang W., Zhao H., Wang G.Q. 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. DOI: 10.1002/jmv.26634.
32. Lutfarakhmanov I.I., Syrchin E.Yu., Mironov P.I., Grazhdankin A.A., Zdorik N.A., Faizova A.R., Kaulin A.G. Osobennosti techeniya ORDS pri tyazheloy pnevmonii, vyzvannoy novym koronavirusom COVID-19 [Features of the course of ARDS in severe pneumonia caused by the new COVID-19 coronavirus]. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana.* 2020; 15 (3): 22–27 (in Russian).
33. Zayrat'yants O.V., Malyavin A.G., Samsonova M.V., Chernyaev A.L., Mishnev O.D., Mikhaleva L.M., Krupnov N.M., Kalinin D.V. Patomorfologicheskie izmeneniya v legkikh pri COVID-19: klinicheskie i terapevticheskie paralleli [Pathomorphological changes in lungs in case of COVID-19: Clinical and therapeutic parallels]. *Terapiya.* 2020; 6 (5): 35–46. DOI: 10.18565/therapy.2020.5.35-46 (in Russian).
34. Umemura Y., Mitsuyama Y., Minami K., Nishida T., Watanabe A., Okada N., Yamakawa K., Nochioka K., Fujimi S. 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.
35. Mylvaganam R.J., Bailey J.I., Sznajder J.I., Sala M.A. Recovering from a pandemic: pulmonary fibrosis after SARS-CoV-2 infection. *Eur Respir Rev.* 2021; 30 (162): 210194. DOI: 10.1183/16000617.0194-2021.
36. Rodionov V.E., Avdalyan A.M., Konovalov D.M., Boriskin N.V., Tyurin I.N., Protsenko D.N., Zayrat'yants O.V., Filipenko M.L., Oskorbin I.P., Koryukov M.A. Osobennosti kletochnogo sostava vospalitel'nogo infil'trata v raznye fazy diffuznogo al'veolyarnogo povrezhdeniya legkikh pri COVID-19 [Features of the cell composition of inflammatory infiltrate in different phases of diffuse alveolar lung damage with COVID-19]. *Arkhiv patologii.* 2022; 84 (3): 5–13. DOI: 10.17116/patol2022840315 (in Russian).
37. Rumende C.M. Pulmonary Fibrosis Caused by Severe COVID-19 Infection: Discharge May Not Be The End of Treatment. *Acta Med Indones.* 2021; 53 (2): 141–142.
38. Chernorotov V.A., Grishin M.N., Kostenich V.S., Grishin M.M. Analiz komp'yuternoy tomografii legkikh pri dinamicheskom nablyudenii bol'nykh virusnoy pnevmoniey, vyzvannoy COVID-19 [Analysis of the lungs computed tomography during the follow-up of patients with viral pneumonia caused by COVID-19]. *Krymskiy terapevticheskiy zhurnal.* 2021; 3: 51–55 (in Russian).
39. Komissarova K.V., Godzenko A.V., Rumyantsev Yu.I., Doroshenko D.A., Gordeev I.G., Averkov O.V., Vechorko V.I. Dinamika KT-kartiny u patsientov s kriticheskoy stepen'yu porazheniya legochnoy tkani, vyzvannoy virusom SARS-COV-2 [Dynamics of CT images in patients with critical lung tissue damage caused by the SARS-COV-2 virus]. *REJR.* 2022; 12 (2): 13–20. DOI: 10.21569/2222-7415-2022-12-2-13-20 (in Russian).
40. Huang W.J., Tang X.X. Virus infection induced pulmonary fibrosis. *J Transl Med.* 2021; 19 (1): 496. DOI: 10.1186/s12967-021-03159-9.
41. Ryabkova V.A., Churilov L.P., Shoenfeld Y. Influenza infection, SARS, MERS and COVID-19: Cytokine storm – The common denominator and the lessons to be learned. *Clin Immunol.* 2021; 223: 108652. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108652.
42. Arcangeletti M.C., D'Accolti M., Maccari C., Soffritti I., Conto F., Chezzi C., Calderaro A., Ferri C., Caselli E. Impact of Human Cytomegalovirus and Human Herpesvirus 6 Infection on the Expression of Factors Associated with Cell Fibrosis and Apoptosis: Clues for Implication in Systemic Sclerosis Development. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (17): 6397. DOI: 10.3390/ijms21176397.
43. Gentile F., Aimo A., Forfori F., Catapano G., Clemente A., Cademartiri F., Emdin M., Giannoni A. COVID-19 and risk of pulmonary fibrosis: the importance of planning ahead. *Eur J Prev Cardiol.* 2020; 27 (13): 1442–1446. DOI: 10.1177/2047487320932695.

44. Bontsevich R.A., Zaeva A.A., Gavrilov P.V. Sluchay vedeniya patsienta s dlitel'nym persistirovaniem postkovidnogo sindroma i nalichiem grubyykh interstitsial'nykh izmeneniy v legkikh [A case of management of a patient with long-term persistence of post-covid syndrome and the presence of severe interstitial changes in the lungs]. *Aktual'nye problemy meditsiny*. 2022; 46 (1): 23–37. DOI: 10.52575/2687-0940-2023-46-1-23-37 (in Russian).
45. Avdeev S.N., Trushenko N.V. Antifibroticheskaya terapiya idiopaticeskogo legochnogo fibroza: sootnoshenie effektivnosti i bezopasnosti [Antifibrotic therapy of idiopathic pulmonary fibrosis: Efficiency / safety ratio]. *Meditsinskiy sovet*. 2018; 15: 131–136. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-15-131-136 (in Russian).
46. Mikhaylova I.N., Treshchalina E.M., Shubina I.Zh., Manina I.V., Kiselevskiy M.V., Lukashev A.N. Protiopukholevyy ingibitor proteintirozinkinaz imatinib kak potentsial'nyy korrektor pnevmofibroza COVID-19 [Antitumor protein tyrosine kinase inhibitor imatinib as a potential corrector of COVID-19 pulmonary fibrosis]. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii*. 2020; 7 (4): 20–28. DOI: 10.17650/2313-805X-2020-7-4-20-28 (in Russian).
47. Zhestkov A.V., Khamitov R.F., Vizel' A.A., Zolotov M.O. Fibroznye porazheniya legochnoy tkani: vozmozhnosti lecheniya patsientov, perenesshikh COVID-19 [Fibrous lung tissue lesions: Treatment opportunities for post-COVID-19 patients]. *Nauka i innovatsii v meditsine*. 2022; 7 (2): 81–84. DOI: 10.35693/2500-1388-2022-7-2-81-84 (in Russian).
48. Rai D.K., Sharma P., Kumar R. Post COVID-19 pulmonary fibrosis. Is it real threat? *Indian J Tuberc*. 2021; 68 (3): 330–333. DOI: 10.1016/j.ijtb.2020.11.003.
49. Kulikova N.G., Konchugova T.V., Chkheidze T., Tkachenko A.S. Fizioterapiya v reabilitatsii patsientov s interstitsial'nymi porazheniyami legkikh posle COVID-19 [Physiotherapy in the rehabilitation of patients with interstitial lung lesions after COVID-19]. *Russian Journal of Environmental and Rehabilitation Medicine*. 2022; 2: 23–36 (in Russian).
50. Spagnolo P., Balestro E., Aliberti S., Cocconcelli E., Biondini D., Casa G.D., Sverzellati N., Maher T.M. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *Lancet Respir Med*. 2020; 8 (8): 750–752. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30222-8.
51. Zemlyanskaya O.A., Kurilina E.V., Panchenko E.P. Perenesennyy COVID-19 i vozmozhnost' provedeniya transkateternogo protezirovaniya aortal'nogo klapana u bol'nogo s tyazhelym aortal'nyim stenozom (razbor klinicheskogo sluchaya) [Past COVID-19 infection and feasibility of transcatheter aortic valve replacement in a patient with severe aortic stenosis (a clinical case study)]. *Aterotromboz*. 2021; 11 (2): 122–134. DOI: 10.21518/2307-1109-2021-11-2-122-134 (in Russian).
52. Yang J., Zheng Y., Gou X., Pu K., Chen Z., Guo Q., Ji R., Wang H., Wang Y., Zhou Y. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020; 94: 91–95. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
53. Tanni S.E., Fabro A.T., de Albuquerque A., Ferreira E.V.M., Verrastro C.G.Y., Sawamura M.V.Y., Ribeiro S.M., Baldi B.G. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a narrative review. *Expert Rev Respir Med*. 2021; 15 (6): 791–803. DOI: 10.1080/17476348.2021.1916472.
54. Pannone G., Caponio V.C.A., De Stefano I.S., Ramunno M.A., Meccariello M., Agostinone A., Pedicillo M.C., Troiano G., Zhurakivska K., Cassano T., Bizzoca M.E., Papagerakis S., Buonaguro F.M., Advani S., Muzio L.L. Lung histopathological findings in COVID-19 disease – a systematic review. *Infect Agent Cancer*. 2021; 16 (1): 34. DOI: 10.1186/s13027-021-00369-0.
55. Susanto A.D., Triyoga P.A., Isbaniah F., Fairuz A., Cendikiawan H., Zaron F., Aryanti I., Irbah S.N., Hidayat M. Lung Fibrosis Sequelae After Recovery from COVID-19 Infection. *J Infect Dev Ctries*. 2021; 15 (3): 360–365. DOI: 10.3855/jidc.13686.

Received May 30, 2023; accepted August 02, 2023.

Informatin about the authors

Yashin Sergey Sergeevich, Senior Lecturer, Chair of General and Clinical Pathology: Pathological Anatomy, Pathological Physiology, Samara State Medical University. 443099, Russia, Samara, Chapayevskaya St., 89; e-mail: s.s.yashin@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0783-8709>.

Fedorina Tat'yana Aleksandrovna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of General and Clinical Pathology: Pathological Anatomy, Pathological Physiology, Samara State Medical University. 443099, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 89; e-mail: t.a.fedorina@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2313-2893>.

Serdobol'skaya Yuliya Vital'evna, Student, Institute of Pediatrics, Samara State Medical University. 443099, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 89; e-mail: erishanter@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-4179-0875>.

Sergeeva Elena Valerievna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of General and Clinical Pathology: Pathological Anatomy, Pathological Physiology, Samara State Medical University. 443099, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 89; e-mail: e.v.sergeeva@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-5236-2535>.

For citation

Yashin S.S., Fedorina T.A., Serdobol'skaya Yu.V., Sergeeva E.V. Patogenez i patomorfologiya porazheniya legkikh posle COVID-19 [Post-COVID-19 lung pathogenesis and pathomorphology]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2023; 4: 6–20. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-4-6-20 (in Russian).