

DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-7-492-496

## Легочный фиброз, ассоциированный с COVID-19

Н.А. Кузубова<sup>1</sup>, О.Н. Титова<sup>1</sup>, Е.С. Лебедева<sup>1</sup>, Е.В. Волчкова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

### РЕЗЮМЕ

Анализ научных публикаций по результатам исследований, проведенных в период пандемии COVID-19, свидетельствует о вероятном риске фиброзировании легочной ткани или прогрессирования уже имеющегося интерстициального заболевания с развитием фиброза легких у пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2. Фиброзный гистологический паттерн выявлялся примерно в 22% случаев COVID-19, начиная с 3-й недели заболевания. Молекулярная основа прогрессирования легочного фиброза после заражения вирусом SARS-CoV-2 остается неясной, но считается многофакторной, включающей прямые вирусные эффекты, иммунную дисрегуляцию, цитокиновый шторм и усиленный окислительный стресс. Требуется ответ на вопрос, почему у определенной части пациентов происходит переход к неконтролируемой клеточной пролиферации с накоплением фибробластов и миофибробластов, чрезмерным отложением коллагена и внеклеточного матрикса, что приводит к прогрессирующему фиброзу легких, более тяжелому течению заболевания и повышает риск тяжелых осложнений и смертности. Регламентированного терапевтического подхода к лечению легочного фиброза, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией, не существует. Наряду с одобренными для лечения идиопатического легочного фиброза антифибротиками нинтеданибом и пирфенидоном исследуются новые средства предупреждения процесса фиброзировании. Важным направлением исследований является поиск биомаркеров для ранней идентификации пациентов с высоким риском тяжелого течения COVID-19, отягощенного развитием интерстициального фиброзного поражения легких.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** легочный фиброз, COVID-19, SARS-CoV-2, пневмония, ангиотензинпревращающий фермент 2, иммунная дисрегуляция, антифибротики.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Кузубова Н.А., Титова О.Н., Лебедева Е.С., Волчкова Е.В. Легочный фиброз, ассоциированный с COVID-19. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2021;5(7):492–496. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-7-492-496.

## Pulmonary fibrosis associated with COVID-19

N.A. Kuzubova<sup>1</sup>, O.N. Titova<sup>1</sup>, E.S. Lebedeva<sup>1</sup>, E.V. Volchkova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

### ABSTRACT

An analysis of scientific publications based on the study results conducted during the COVID-19 pandemic indicates a possible risk of pulmonary fibrosis or progression of existing interstitial lung disease with the pulmonary fibrosis development in patients with the SARS-CoV-2 virus. A fibrous histological pattern was detected in about 22% of COVID-19 cases, starting from the third week of the disease. The molecular basis of the pulmonary fibrosis progression after infection with the SARS-CoV-2 virus remains unclear, but it is considered multifactorial, including direct viral effects, immune dysregulation, cytokine storm and increased oxidative stress. The question needs to be answered why a certain part of patients undergo a transition to uncontrolled cell proliferation with the accumulation of fibroblasts and myofibroblasts, excessive deposition of collagen and extracellular matrix, which leads to progressive pulmonary fibrosis, a more severe disease course and increases the risk of severe complications and mortality. There is no regulated therapeutic approach to the treatment of pulmonary fibrosis associated with a new coronavirus infection. Along with the approved antifibrotics for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis, nintedanib and pirfenidone, new means of preventing the fibrosis process are being investigated. An important research area is a search for biomarkers for early identification of patients with a high risk of severe COVID-19, burdened by the development of interstitial fibrotic lung lesions.

**KEYWORDS:** pulmonary fibrosis, COVID-19, SARS-CoV-2, pneumonia, angiotensin-converting enzyme 2, immune dysregulation, antifibrotics.

**FOR CITATION:** Kuzubova N.A., Titova O.N., Lebedeva E.S., Volchkova E.V. Pulmonary fibrosis associated with COVID-19. *Russian Medical Inquiry.* 2021;5(7):492–496 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-7-492-496.

### ВВЕДЕНИЕ

Результаты исследований, проведенных в период пандемии COVID-19, свидетельствуют о вероятном риске генерализации имеющегося интерстициального заболевания легких с развитием интерстициального легочного фиброза у пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2 [1, 2]. Учитывая, что примерно у 30% выживших после тяжелого острого респираторного синдрома 2003 г. и ближневосточного респираторного синдрома наблю-

дались стойкие рентгенологические и физиологические нарушения, соответствующие фиброзной болезни легких, следует ожидать, что последствия COVID-19 могут включать формирование у большей когорты лиц легочного фиброза и стойких, потенциально прогрессирующих физиологических нарушений [3]. Для установления истинной распространенности постковидного легочного фиброза потребуются долгосрочные последующие исследования.

## Гистопатология SARS-CoV-2-пневмонии

Основным проявлением пневмонии при COVID-19 признано считать диффузное альвеолярное повреждение [3–6]. По результатам гистологического исследования аутопсийного материала в 43% случаев диффузное альвеолярное повреждение характеризовалось фиброзным паттерном [5]. Пациенты с фиброзным паттерном повреждения альвеол имели более длительную продолжительность болезни и госпитализации по сравнению с пациентами с острым альвеолярным повреждением и дольше нуждались в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [5]. Анализ состояния пациентов, перенесших тяжелую пневмонию при COVID-19, выявил высокую частоту фиброзных нарушений функции легких в ранний период выздоровления [6]. На основании анализа образцов легких больных COVID-19 были определены 3 основных гистологических варианта повреждения легочной ткани: эпителиальные изменения с диффузным альвеолярным повреждением (85%), сосудистый паттерн с поражением микрососудов (59%) и фиброзный паттерн с интерстициальным фиброзом (22%) [7]. По данным S.B. Polak et al. [7], гистологическая картина повреждения легочной ткани, характерная для интерстициального фиброза, выявлялась примерно с 3-й недели заболевания COVID-19 и не была связана с использованием ИВЛ. Эпителиальные и сосудистые паттерны могут присутствовать на всех стадиях симптоматического COVID-19, тогда как фиброзный паттерн (гиперплазия фибробластов, фиброз, отложение коллагена в перегородках, микрокистозное сотовое легкое) проявляется примерно с 3-й недели заболевания.

## Патогенетические механизмы SARS-CoV-2-индуцированного легочного фиброза

Молекулярная основа прогрессирования легочного фиброза после заражения вирусом SARS-CoV-2 пока остается неясной, но считается многофакторной, включающей прямые вирусные эффекты, иммунную дисрегуляцию, цитокиновый шторм и усиленный окислительный стресс [8, 9]. С помощью методов биоинформационного анализа было установлено, что связывание вируса SARS-CoV-2 с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2), которых особенно много в легочной ткани, приводит к активации экспрессии мРНК факторов роста, инициирующих процессы фиброобразования, таких как трансформирующий фактор роста  $b_1$  (Transforming growth factor  $\beta_1$ , TGF- $\beta_1$ ), фактор роста соединительной ткани (connective tissue growth factor, CTGF), фибронектин 1 [10]. Предполагается, что развитию фиброза легких у пациентов с COVID-19 может способствовать дисбаланс в ренин-ангиотензиновой системе [11]. В результате высокоаффинного связывания SARS-CoV-2 с рецептором АПФ-2 снижается экспрессия АПФ-2 и повышается уровень ангиотензина 2, который играет ключевую роль в процессах aberrантного заживления повреждений и формирования легочного фиброза. Эти процессы включают выработку провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (interleukin, IL) 6 (IL-6) и IL-8, выработку активных форм кислорода инфицированными клетками альвеолярного эпителия и активацию TGF- $\beta_1$ , которая, в свою очередь, приводит к пролиферации, миграции и дифференцировке фибробластов в миофибробласты с последующим отложением в интерстиции коллагена и фибронектина [11].

Высвобождение матриксных металлопротеиназ во время воспалительной фазы острого респираторного дистресс-син-

дрома (ОРДС) вызывает повреждение легочного эпителия и сосудистого эндотелия и неконтролируемую фибропролиферацию. Важную роль в формировании легочного фиброза играют канонические профибротические пути, регулируемые TGF- $\beta_1$ , а сосудистая дисфункция является ключевым компонентом перехода от ОРДС к фиброзу, в котором участвуют сосудистый эндотелиальный фактор роста (Vascular endothelial growth factor) и цитокины, такие как IL-6 и фактор некроза опухоли- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) [2]. На основании наблюдений, указывающих на то, что местом повреждения при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 являются клетки альвеолярного эпителия, а не эндотелиоциты, высказывается предположение, что механизм легочного фиброза при COVID-19 отличается от механизма идиопатического легочного фиброза и других фиброзных заболеваний легких [2].

У пациентов с COVID-19 значительно повышены сывороточные уровни хемоаттрактантного белка моноцитов-1 (monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1), TGF- $\beta_1$ , TNF- $\alpha$ , факторов роста фибробластов (fibroblast growth factors), тромбоцитарного фактора роста (Platelet-derived growth factor), IL-6 и IL-1 $\beta$  [12–14]. Везикулярные эндотелиальные клетки II типа являются одним из основных источников этих фиброгенных факторов, которые стимулируют гиперпролиферацию фолликулярных клеток типа II, рекрутируют фибробласты в фиброзные локусы, индуцируют активацию и дифференцировку фибробластов в миофибробласты. Миофибробласты ответственны за избыточное накопление экстрацеллюлярного матрикса в базальных мембранах и интерстициальной легочной ткани, что в итоге приводит к потере альвеолярной функции, особенно газообмена между альвеолами и капиллярами. В ремоделировании альвеолярной ткани, инфицированной SARS-CoV-2, важная роль может принадлежать фибробластам [15]. Вирус SARS-CoV-2 способен инфицировать альвеолярные фибробласты, отличающиеся высокой экспрессией рецептора АПФ-2, что может вызвать чрезмерное разрастание фибробластов и внеклеточного матрикса, отложение патологического коллагена, которое будет облегчать проникновение вируса в глубокие слои легочной паренхимы [15]. Фибробласты могут трансинфицировать иммунные клетки и способствовать возникновению у пациентов вирусемии.

Ятрогенными факторами развития легочного фиброза у пациентов, выживших после тяжелой пневмонии при COVID-19, являются токсичность кислорода и повреждение легких, вызванное ИВЛ [8]. Постковидный фиброз чаще развивается у пациентов с изначально обширным двусторонним вовлечением легких, которые нуждаются в кислородной поддержке и ИВЛ, часто в течение продолжительного времени. Длительное воздействие высоких концентраций кислорода приводит к повышенной выработке свободных радикалов, которые могут повредить легочный эпителий. Механический стресс, сопутствующий ИВЛ, также может провоцировать повреждение легких и способствовать развитию легочного фиброза [16].

## Возможности лечения SARS-CoV-2-ассоциированного легочного фиброза

Основной причиной легочного фиброза считается хроническое воспаление, сопряженное с повреждением альвеолярного эпителия и активацией фибробластов. Респираторные вирусные инфекции могут выступать в качестве триггеров инициации процесса фиброобразования

легочной ткани или кофакторов, усугубляющих существующий фиброз легких. В настоящее время нет полностью документированного терапевтического подхода к лечению поствоспалительного легочного фиброза, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией.

Исследователи рассматривают использование не только хорошо известных лекарственных средств, таких как одобренные для терапии идиопатического легочного фиброза ингибитор тирозинкиназы нинтеданиб или пирфенидон с неопределенным механизмом действия [17], но и другие варианты. Антифибротическая терапия может иметь значение в предотвращении тяжелого течения COVID-19 у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких и в предотвращении формирования легочного фиброза после индуцированной вирусом SARS-CoV-2 пневмонии [3]. Антифибротические препараты не устраняют иммунную дисрегуляцию, вызванную инфекцией SARS-CoV-2, и вряд ли предотвратят протромботические осложнения этого сложного патологического процесса [3]. Скорее всего, антифибротическая терапия будет включена в комбинированные схемы, как только будут определены эффективные противовоспалительные методы лечения, что в итоге должно ослабить фиброзные последствия [3, 18].

Существует несколько сообщений о том, что применение спиронолактона, антагониста минералокортикоидного рецептора, позволяет предотвращать развитие фиброза [2, 19].

Гормон коры надпочечников альдостерон является физиологическим активатором минералокортикоидного рецептора и частично отвечает за увеличение оборота внеклеточного матрикса, что наблюдается при легочном фиброзе, и действует преимущественно на эпителий легких. Пока нет результатов исследований, в которых были бы представлены положительные эффекты антагониста минералокортикоидных рецепторов при поствирусном фиброзе легких, но его можно рассматривать как потенциальное средство предупреждения этого серьезного постковидного осложнения [2].

В таблице 1 представлены разрабатываемые в настоящее время новые подходы к предупреждению развития постковидного легочного фиброза [2]. Определенные надежды возлагаются на препарат под кодовым названием OATD-01, который ингибирует хитотриозидазу 1, проявляет противовоспалительную активность и тормозит развитие легочного фиброза. В настоящее время проводятся исследования с целью определить, имели ли пациенты, умершие от COVID-19, повышенную экспрессию хитотриозидазы 1 в легочной ткани. Другое изучаемое вещество, тетрандрин, является алкалоидом с разнонаправленным механизмом действия, влияющим на активные формы кислорода, кальциевые каналы и каспазные пути, который показал свою эффективность при лечении воспаления и рака легких. Антифибротические свойства формулы Фучжэнхуаю (Fuzheng Huayu), содержа-

**Таблица 1.** Потенциальные новые стратегии терапии COVID-19-ассоциированного легочного фиброза [2]

**Table 1.** Potential new treatment tactics of pulmonary fibrosis associated with the COVID-19 [2]

Терапевтический агент Therapeutic agent	Идентификационный номер клинического исследования Clinical trial ID	Фаза клинических испытаний Clinical trial phase	Число участников Number of participants	Действие Action
Нинтеданиб Nintedanib	NCT04338802	II	96	Ингибитор тирозинкиназы Tyrosine kinase inhibitor
Пирфенидон Pirfenidon	NCT04282902	III	294	Противовоспалительное, антифибротическое, антиоксидантное Anti-inflammatory, antifibrotic, antioxidant
Тетрандрин Tetrandrin	NCT04308317	IV	60	Влияние на активные формы кислорода, каспазные пути и кальциевые каналы Effect on reactive oxygen species, caspase pathways and calcium channels
Фучжэнхуаю (капсулы) в сочетании с N-ацетилцистеином Fuchzhenhuayu (capsules) in combination with N-acetylcysteine	NCT04279197	II	136	Антифибротическое Antifibrotic
Анлуохуаксан (таблетки) Anluokhuaksan (tablets)	NCT04334265	-	750	Антифибротическое Antifibrotic
Амниотическая жидкость человека Human amniotic fluid	NCT04319731	I	10	Противовоспалительное, антифибротическое, регенеративное Anti-inflammatory, antifibrotic, regenerative
Мезенхимальные стволовые клетки Mesenchymal stem cells	NCT04288102	II	90	Противовоспалительное, антифибротическое, регенеративное Anti-inflammatory, antifibrotic, regenerative
Гипербарический кислород Hyperbaric oxygen	NCT04327505	II	200	Противовоспалительное, снижение экспрессии IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ Anti-inflammatory, decreased expression of IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$

щей 6 китайских трав, и Анлуоуахсана (Anluohuaxian) были установлены при лечении фиброза печени, и в настоящее время проходят испытания их эффективности у пациентов с COVID-19. Другие предлагаемые варианты лечения предполагают введение мезенхимальных стволовых клеток или очищенной амниотической жидкости человека, которые известны своими противовоспалительными, антифибротическими и регенеративными свойствами.

Многие пациенты с тяжелым течением COVID-19 могут получать антиинтерлейкиновую терапию. Если ингибирование IL-1 $\beta$  (что вероятно) может предотвратить развитие фиброза после COVID-19, то роль ингибирования IL-6 менее ясна. Экспериментальное исследование с блеомициновой моделью легочного фиброза показало, что ингибирование IL-6 как на ранней, так и на поздней стадии повреждения легких способствует формированию фиброза. в долгосрочной перспективе [20]. Эффекты антиинтерлейкиновой терапии можно считать потенциально полезными, но полностью они неизвестны, и существует вероятность, что они могут привести к ухудшению легочного фиброза [2].

## Возможные биомаркеры прогрессирования COVID-19

В настоящее время нет надежных клинических или лабораторных показателей, позволяющих на ранних стадиях COVID-19 выявлять субпопуляцию пациентов с риском прогрессирования заболевания до тяжелых и смертельных форм с возможным развитием интерстициального легочного фиброза [21–23]. Результаты недавнего исследования показывают, что у пациентов с пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, у которых развилась тяжелая дыхательная недостаточность, отмечались гипервоспалительные реакции с признаками либо иммунной дисрегуляции, либо синдрома активации макрофагов. У большинства пациентов преобладала иммунная дисрегуляция, характеризующаяся низкой экспрессией человеческого лейкоцитарного антигена (HLA-DR) на моноцитах CD14, выраженным истощением лимфоцитов CD4 и CD19 и естественных клеток-киллеров. Развитию иммунной дисрегуляции могла способствовать гиперактивация циркулирующих моноцитов, продуцирующих большое количество IL-6 и TNF- $\alpha$ . Все пациенты с тяжелой формой SARS-CoV-2-пневмонии имели либо иммунную дисрегуляцию, либо синдром активации макрофагов, что специфически отличало их от пациентов, страдающих бактериальной или H1N1-ассоциированной пневмонией [24].

На основе ретроспективного анализа образцов крови пациентов с тяжелым течением COVID-19 и математического моделирования исследователи из г. Ухань (Китай) выделили 3 показателя для прогнозирования исхода COVID-19: лактатдегидрогеназу (ЛДГ), С-реактивный белок и количество лимфоцитов [25]. Для тяжелобольных пациентов с COVID-19 значительное повышение содержания ЛДГ является важным маркером повреждения легочной ткани и указывает на увеличение активности патологического процесса [26]. Повышение содержания С-реактивного белка, маркера плохого прогноза при тяжелой вирусной инфекции, отражает стойкое состояние воспаления. Лимфопения является общим признаком у пациентов с COVID-19 и может быть критическим фактором, связанным с тяжестью заболевания и прогнозом неблагоприятных осложнений в будущем. Особенно страдает от воздействия нового коронавируса популяция Т-лимфоцитов: значительно уменьшается количество хелперных

и супрессорных Т-клеток, а также вспомогательных Т-клеток памяти и регуляторных Т-клеток, особенно в тяжелых случаях [22]. В литературе описаны биомаркеры фиброгенеза, определяемые в бронхоальвеолярной жидкости через 24 ч после начала развития ОРДС, которые коррелируют с показателем смертности [23]. К ним относятся N-концевой пропептид коллагена III типа, С-концевой пропептид коллагена I типа, TGF- $\beta$  и альвеолярные фибробласты [27].

В настоящее время нет ясного понимания молекулярной основы тяжелых симптомов и последствий COVID-19, что диктует необходимость исследований для выявления клеточных и молекулярных биомаркеров, которые могли бы обеспечить раннюю идентификацию лиц с высоким риском тяжелого течения заболевания, отягощенного развитием интерстициального фиброзного поражения легочной ткани [28].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленные в мире за период пандемии COVID-19 исследования и наблюдения свидетельствуют о гетерогенной природе новой коронавирусной инфекции с неизвестным клеточно-молекулярным патогенетическим механизмом. Остается неясным, почему у выживших после тяжелой SARS-Cov-2-пневмонии и связанного с ней ОРДС часто наблюдается почти полное восстановление легочной функции, а у определенной части пациентов происходит переход к неконтролируемой клеточной пролиферации с накоплением фибробластов и миофибробластов, чрезмерным отложением коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса, что приводит к прогрессирующему фиброзу легких, более тяжелому течению заболевания и повышает риск тяжелых осложнений и смертности. Легочный фиброз может стать причиной смертности у большого числа пациентов с COVID-19, и в то же время значительная часть переболевших будет испытывать долгосрочные нарушения функции легких и рентгенологические аномалии, связанные с остаточным легочным фиброзом. Чтобы установить истинную распространенность постковидного фиброза легких и определить, представляют ли собой структурные нарушения легочной ткани необратимые фиброзные изменения, потребуются длительное наблюдение и дополнительные исследования с анализом отдаленных результатов. На сегодняшний день нет полного понимания патофизиологии и молекулярной природы тяжелого течения COVID-19, поэтому необходимы исследования для выявления биомаркеров, которые могли бы обеспечить раннюю идентификацию пациентов с высоким риском прогрессирования легочного фиброза для назначения доступной антифибротической терапии.

## Литература/References

1. Atabati E., Dehghani-Samani A., Mortazavimoghaddam S.G. Associati on of COVID-19 and other viral infections with interstitial lung diseases, pulmonary fibrosis, and pulmonary hypertension: A narrative review. *Can J Respir Ther.* 2020;56:1–9. DOI: 10.29390/cjrt-2020-021.
2. Lechowicz K., Drożdżal S., Machaj F. et al. COVID-19: The potential treatment of pulmonary fibrosis associated with SARS-CoV-2 infection. *J Clin Med.* 2020;9(6):1917. DOI: 10.3390/jcm9061917.
3. George P.M., Wells A.U., Jenkins R.G. Pulmonary fibrosis and COVID-19: The potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med.* 2020;8(8):807–815. DOI: 10.1016/S2213-2600 (20) 30225-3.
4. Bösmüller H., Matter M., Fend F., Tzankov A. The pulmonary pathology of COVID-19. *Virchows Arch.* 2021;478(1):137–150. DOI: 10.1007/s00428-021-03053-1.

5. Li Y., Wu J., Wang S. et al. Progression to fibrosing diffuse alveolar damage in a series of 30 minimally invasive autopsies with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Histopathology*. 2021;78(4):542–555. DOI: 10.1111/his.14249.
6. Mauad T., Duarte-Neto A.N., da Silva L.F.F. et al. Tracking the time course of pathological patterns of lung injury in severe COVID-19. *Respir Res*. 2021;22(1):32. DOI: 10.1186/s12931-021-01628-9.
7. Polak S.B., van Gool I.C., Cohen D. et al. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Mod Pathol*. 2020;33(11):2128–2138. DOI: 10.1038/s41379-020-0603-3.
8. Udawadia Z.F., Koul P.A., Richeldi L. et al. Post-COVID lung fibrosis: The tsunami that will follow the earthquake. *Lung India*. 2021;38(Suppl.): S41–S47. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia\_818\_20.
9. Wu C., Chen X., Cai Y. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934–943. DOI:10.1001/jamainternmed.2020.0994.
10. Xu J., Xu X., Jiang L. et al. SARS-CoV-2 induces transcriptional signatures in human lung epithelial cells that promote lung fibrosis. *Respir Res*. 2020;21(1):182. DOI: 10.1186/s12931-020-01445-6.
11. 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.
12. Nile S.H., Nile A., Qiu J. et al. COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;53:66–70. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.002.
13. Yuki K., Fujiogi M., Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol*. 2020;215:108427. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108427.
14. Xiong Y., Liu Y., Cao L. et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg. Microbes Infect.* 2020;9(1):761–770. DOI: 10.1080/22221751.2020.1747363.
15. Sahin M., Akkus E. Fibroblast function in COVID-19. *Pathol Res Pract*. 2021;219:153353. DOI: 10.1016/j.prp.2021.153353.
16. Albert R.K., Smith B., Perlman C.E., Schwartz D.A. Is progression of pulmonary fibrosis due to ventilation-induced lung injury? *Am J Respir. Crit. Care Med*. 2019;200(2):140–151. DOI: 10.1164/rccm.201903-0497PP.
17. Spagnolo P., Distler O., Ryerson C.J. et al. Mechanisms of progressive fibrosis in connective tissue disease (CTD) — associated interstitial lung diseases (ILDs). *Ann Rheum Dis*. 2021;80(2):143–150. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217230.
18. Chaudhary S., Natt B., Bime C. et al. Antifibrotics in COVID-19 lung disease: Let us stay focused. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:539. DOI: 10.3389/fmed.2020.00539.
19. Yavas G., Yavas C., Celik E. et al. The impact of spironolactone on the lung injury induced by concomitant trastuzumab and thoracic radiotherapy. *J Thorac Oncol*. 2018;13(10): S638. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.08.997.
20. Kobayashi T., Tanaka K., Fujita T. Bidirectional role of IL-6 signal in pathogenesis of lung fibrosis. *Respir Res*. 2015;16(1):99. DOI: 10.1186/s12931-015-0261-z.
21. Henry B.M., de Oliveira M.H.S., Benoit S. et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1021–1028. DOI: 10.1515/cclm-2020-0369.
22. Qin C., Zhou L., Hu Z. et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):762–768. DOI: 10.1093/cid/ciaa248.
23. Vasarmidi E., Tsitoura E., Spandidos D.A. et al. Pulmonary fibrosis in the aftermath of the COVID-19 era (Review). *Exp Ther Med*. 2020;20(3):2557–2560. DOI: 10.3892/etm.2020.8980.
24. Giamarellos-Bourboulis E.J., Netea M.G., Rovina N. et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe*. 2020;27(6):992–1000.e3. DOI: 10.1016/j.chom.2020.04.009.
25. Yan L., Zhang H-T., Goncalves J. et al. An interpretable mortality prediction model for COVID-19 patients. *Nat Mach Intell*. 2020;2:283–288. DOI: 10.1038/s42256-020-0180-7.
26. Frater J.L., Zini G., d'Onofrio G., Rogers H.J. COVID-19 and the clinical hematology laboratory. *Int J Lab Hematol*. 2020;42 Suppl 1:11–18. DOI: 10.1111/ijlh.13229.
27. Wang Y., Wang H., Zhang C. et al. Lung fluid biomarkers for acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019;23(43) DOI: 10.1186/s13054-019-2336-6.
28. Ponti G., Maccaferri M., Ruini C. et al. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab. Sci*. 2020;57(6):389–399. DOI: 10.1080/10408363.2020.1770685.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Кузубова Наталия Анатольевна** — д.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; ORCID iD 0000-0002-1166-9717.

**Титова Ольга Николаевна** — профессор, д.м.н., директор НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; ORCID iD 0000-0003-4678-3904.

**Лебедева Елена Сергеевна** — к.б.н., ведущий научный сотрудник НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID iD 0000-0001-6712-5121.

**Волчкова Елизавета Владимировна** — аспирант кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ПСПбГМУ Минздрава России; 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID iD 0000-0001-6712-5121.

**Контактная информация:** Кузубова Наталия Анатольевна, e-mail: kuzubova@mail.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 09.07.2021.**

**Поступила после рецензирования 03.08.2021.**

**Принята в печать 26.08.2021.**

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Natalia A. Kuzubova** — Dr. Sc. (Med.), Deputy Director of Science, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6-8, Lev Tolstoy str., Saint-Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1166-9717.

**Olga N. Titova** — Professor, Dr. Sc. (Med.), Director of the I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6-8, Lev Tolstoy str., Saint-Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4678-3904.

**Elena S. Lebedeva** — C. Sc. (Bio.), Leading Researcher, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6-8, Lev Tolstoy str., Saint-Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6887-0166.

**Elizaveta V. Volchkova** — postgraduate student of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Pediatrics of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6712-5121.

**Contact information:** Natalia A. Kuzubova e-mail: kuzubova@mail.ru.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received 09.07.2021.**

**Revised 03.08.2021.**

**Accepted 26.08.2021.**