

COVID-19 и интерстициальные заболевания легких

Н.В.Трушенко^{1,2}, Ю.А.Левина¹ ✉, А.А.Гордеева¹, У.В.Панина¹, Ф.З.Бабаян¹, С.Н.Авдеев^{1,2}

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

Резюме

На основании данных, полученных в период пандемии COVID-19 (*COroNaVirus Disease 2019*), выявлены проблемы, связанные с дифференциальной диагностикой вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2*), и интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ), в первую очередь — ранее не диагностированными, которые возникли впервые или в стадии обострения. Вирусные инфекции являются фактором риска развития и обострения ИЗЛ. При COVID-19 острое повреждение легких протекает с развитием воспалительных изменений в легочном интерстиции, которые могут привести к формированию фиброзных изменений. На текущий момент проблема ИЗЛ и COVID-19 остается крайне актуальной, учитывая сложности дифференциальной диагностики острой фазы COVID-19, изменений в период пост-COVID-19 и различных нозологических форм ИЗЛ, а также существенное влияние COVID-19 на течение уже установленного ИЗЛ. **Целью** настоящего обзора явилось освещение особенностей дифференциальной диагностики ИЗЛ и вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, а также исследование влияния COVID-19 на течение ИЗЛ. **Заключение.** При дифференциальной диагностике ИЗЛ и вирусной пневмонии, ассоциированной с COVID-19, важно учитывать совокупность различных характеристик — особенности начала заболевания, клинические данные, изменения по данным компьютерной томографии высокого разрешения, а также лабораторные данные и идентификацию SARS-CoV-2.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, SARS-CoV-2, COVID-19, дифференциальная диагностика.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка отсутствовала.

© Трушенко Н.В. и соавт., 2025

Для цитирования: Трушенко Н.В., Левина Ю.А., Гордеева А.А., Панина У.В., Бабаян Ф.З., Авдеев С.Н. COVID-19 и интерстициальные заболевания легких. *Пульмонология*. 2025; 35 (1): 7–15. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4499

COVID-19 and interstitial lung diseases

Natalia V. Trushenko^{1,2}, Yuliia A. Levina¹ ✉, Anastasia A. Gordeeva¹, Uliana V. Panina¹, Fenya Z. Babayan¹, Sergey N. Avdeev^{1,2}

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

² Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

Abstract

Challenges in the differential diagnosis of SARS-CoV-2-induced viral pneumonia and interstitial lung diseases (ILD), especially those that were previously undiagnosed, newly-onset or acute, have been identified based on data from the COVID-19 pandemic. Viral infections are known to be a risk factor for the development and exacerbation of ILD. In COVID-19, acute lung injury occurs with the development of inflammatory changes in the pulmonary interstitium, which may lead to the fibrotic formation of the lung tissue. Currently, the problem of ILD and COVID-19 remains extremely urgent, given the difficulties in differential diagnosis of the acute phase of COVID-19, post-COVID-19 changes, and various nosological forms of ILD, and the significant impact of COVID-19 on the course of an underlying ILD. **The aim** of this review was to highlight the features of the differential diagnosis of ILD and viral pneumonia caused by SARS-CoV-2, and to investigate the impact of COVID-19 on the course of ILD.

Conclusion. The differential diagnosis of ILD and COVID-19 viral pneumonia should consider a combination of features of the disease onset, clinical findings, changes on high-resolution computed tomography (HRCT), laboratory data, and identification of SARS-CoV-2.

Key words: interstitial lung diseases, SARS-CoV-2, COVID-19, differential diagnosis.

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

Funding. The study was not sponsored.

© Trushenko N.V. et al., 2025

For citation: Trushenko N.V., Levina Yu.A., Gordeeva A.A., Panina U.V., Babayan F.Z., Avdeev S.N. COVID-19 and interstitial lung diseases. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (1): 7–15 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4499

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) представляют собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся преобладанием воспаления или развитием фиброза в легочной паренхиме. Существует множество потенциальных этиологических факторов, которыми обусловлено развитие ИЗЛ, включая системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ), профессиональные или экологические воздействия, лекарственные препараты, лучевую терапию, а также вирусные инфекции [1].

COVID-19 (*CO*rona*V*irus *D*isease 2019) – инфекционное заболевание, вызываемое коронавирусом SARS-CoV-2 (*S*evere *A*cute *R*espiratory *S*ndrome *C*orona*V*irus 2), при котором преобладает поражение легочной ткани. В начале пандемии COVID-19 заболевание было связано с высоким риском летальности для значительного числа пациентов, но за 3 года борьбы с SARS-CoV-2 были разработаны стратегии лечения и вакцины, что смогло перевести COVID-19 в плоскость управляемых заболеваний.

Однако поскольку у ряда пациентов COVID-19 протекает в тяжелой форме с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), часто способствует прогрессированию хронических заболеваний дыхательной системы и может приводить к формированию стойких изменений легочной паренхимы, следует признать, что COVID-19 по-прежнему требует пристального внимания врачей-пульмонологов [1].

В условиях пандемии COVID-19 стало очевидно, что существуют определенные трудности в дифференциальной диагностике между ИЗЛ и вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2. Особенно сложно дифференцировать COVID-19 и некоторые типы впервые возникших или обострения ранее существовавших ИЗЛ [2]. Кроме того, следует учитывать, что вирусные инфекции рассматриваются как триггерные факторы развития ИЗЛ и риска их обострения [3].

Целью данного обзора явилось освещение особенностей дифференциальной диагностики ИЗЛ и вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, а также исследование влияния COVID-19 на течение ИЗЛ.

Дифференциальная диагностика COVID-19 и интерстициальных заболеваний легких

Непродуктивный кашель и одышка являются основными клиническими симптомами у пациентов с ИЗЛ, а при организующейся пневмонии и острой интерстициальной пневмонии часто встречаются лихорадка и быстрое прогрессирование симптомов заболевания [4, 5]. Кроме того, у пациентов с ИЗЛ, ассоциированными с СЗСТ (СЗСТ-ИЗЛ), часто наблюдается лихорадка с внелегочными проявлениями, такими как поражение кожи, костно-мышечной системы и почек [6]. При наличии указанных клинических проявлений при ИЗЛ дифференциальная диагностика данных заболеваний с COVID-19 существенно затруднена.

В настоящее время считается, что COVID-19 приводит к острому поражению легких и воспалительным

изменениям в легочном интерстиции с возможным последующим формированием легочного фиброза (ЛФ). Также обсуждается широкая распространенность постковидного синдрома, который характеризуется длительным сохранением таких симптомов, как слабость, одышка и персистирующий кашель [7]. Так, по данным крупного проспективного когортного исследования *D. Munblit et al.* при анализе состояния пациентов, перенесших COVID-19 ($n = 2\,649$), выявлено, что через 6–8 мес. после выписки из стационара примерно у 50 % наблюдались стойкие симптомы, самыми распространенными из которых являлись хроническая слабость (25 %) и респираторные проблемы (17,2 %), что может имитировать картину ИЗЛ и приводить к сложностям при дифференциальной диагностике [8].

Вероятность наличия у пациента COVID-19 увеличивается при соответствующем эпидемиологическом анамнезе, остром начале заболевания, наличии таких симптомов, как лихорадка, общая слабость и миалгия, признаки поражения верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Кроме того, для COVID-19 типичны лейкопения, лимфопения, значительное повышение уровня С-реактивного белка, D-димера и ферритина [2].

С точки зрения лабораторной диагностики имеет значение определение уровня аутоантител для верификации СЗСТ-ИЗЛ, однако следует учитывать, что повышение уровня биомаркеров СЗСТ описано у ряда пациентов с тяжелым течением COVID-19 [6]. В частности, по данным проспективного исследования *D. Gaggiannis et al.* обнаружено, что титры антинуклеарных антител $\geq 1 : 320$ и / или иммуноблотты экстрагируемых ядерных антител выявлялись у 84,6 % пациентов с COVID-19 и ОРДС, а также у 11,1 % пациентов с COVID-19 без ОРДС ($p = 0,002$) [6].

Следует также помнить о том, что для многих СЗСТ характерно повышение уровня С-реактивного белка и отклонения в клиническом анализе крови. С позиции имидж-диагностики также часто возникает ряд трудностей, т. к. COVID-19 и ИЗЛ могут иметь схожие паттерны.

В типичных случаях изменения по результатам компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения (КТВР) при COVID-19 представлены двусторонними мультилобарными участками «матового стекла» с периферическим и / или заднебазальным распределением. На поздних стадиях заболевания также часто встречаются утолщение внутريدольковых и междольковых перегородок, симптом «булыжной мостовой», участки консолидации, дилатация бронхов. У ряда пациентов возможно появление плеврального выпота, лимфаденопатии, симптома «обратного венца» (*halo sign*) [9–12].

Такие изменения по КТВР, как распространенные участки «матового стекла», ретикулярные изменения, участки консолидации и симптомы «обратного венца» (*halo sign*), «булыжной мостовой», а также признаки фиброза являются типичными изменениями при многих ИЗЛ. По этой причине дифференцировать COVID-19 и изменения легких, ассоциированные

с перенесенным ранее COVID-19, и ИЗЛ на основании КТВР-паттерна без данных анамнеза, клинической картины, лабораторных показателей не всегда возможно.

Таким образом, ключевую роль при дифференциальной диагностики COVID-19 и ИЗЛ играет совокупность целого ряда факторов: характеристика начала заболевания, клинические проявления, паттерн изменений по КТВР, а также лабораторные данные и идентификация SARS-CoV-2 [2].

Влияние COVID-19 на течение интерстициальных заболеваний легких

Для пациентов с ИЗЛ последствия перенесенного COVID-19 в ряде случаев не ограничиваются только отложенной на время режима изоляции диагностикой и препятствиями в проведении лечения. Принимая во внимание данные об особенностях течения хронических ИЗЛ и COVID-19, можно предположить, что пациенты с предсуществующими ИЗЛ могут быть более восприимчивы к инфекции SARS-CoV-2. По данным многих исследований, предшествующие ИЗЛ оказывали неизменно негативное влияние на клиническое течение COVID-19 [1].

Существует несколько возможных причин плохого прогноза COVID-19 при ИЗЛ. Во-первых, предполагается, что у пациентов с ИЗЛ отмечается худший прогноз из-за снижения резерва легких и нарушения газообмена. Кроме того, сообщалось об увеличении экспрессии генов ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2), а также синтеза интерлейкина (IL)-6 и интерферона 1-го типа в клетках у пациентов с ИЗЛ.

Наконец, у пациентов с ИЗЛ, особенно идиопатическим ЛФ (ИЛФ), в альвеолярном эпителии отмечается высокий уровень интегринов $\alpha v\beta 6$, что ассоциируется с плохим прогнозом; интегрины $\alpha v\beta 6$ также включают сайт связывания для вируса SARS-CoV-2 [13]. Этими данными также можно объяснить более неблагоприятный прогноз обострений ИЗЛ, ассоциированных с перенесенным COVID-19. Более того, у многих пациентов с COVID-19 отмечаются признаки ОРДС в виде острой дыхательной недостаточности, развивающейся на фоне респираторной вирусной инфекции, при которой требуется респираторная поддержка, чем также обусловлен плохой прогноз заболевания [14].

По данным крупного национального исследования, проведенного в Корее, с участием пациентов с подтвержденным COVID-19 ($n = 8\,070$), показано, что доля ИЗЛ в значительной степени выше таковой в когорте пациентов с подтвержденным COVID-19 (0,8 % vs 0,4 %; отношение шансов — 2,02; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 1,54–2,61; $p < 0,001$). При этом у пациентов с COVID-19 и сопутствующими ИЗЛ чаще наблюдалась тяжелая форма COVID-19 по сравнению с таковой у лиц без ИЗЛ (47,8 % vs 12,6 %), а также более высокая смертность (13,4 % vs 2,8 %) (для всех показателей — $p < 0,001$) [15].

Более высокая смертность пациентов с ИЗЛ и тяжелым течением COVID-19 также показана в исследовании

A.K.S.Pruneda et al.; получена статистически значимая разница летальности при COVID-19 в группе пациентов с наличием предшествующего ИЗЛ и без такового диагноза (63 % vs 33 %; $p = 0,007$) [16].

A.Cilli et al. подтверждено, что пациенты с ИЛФ представляют собой группу высокого риска при COVID-19. В исследование были включены пациенты с ИЛФ и COVID-19 ($n = 46$), 24 (52,1 %) из которых нуждались в госпитализации, 16 (66,6 %) были госпитализированы в отделение интенсивной терапии, 10 (41,6 %) подверглись инвазивной механической вентиляции легких, 13 (28,2 %) умерли от осложнений COVID-19. Факторами риска летального исхода выступало снижение соотношения показателей диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) и объема альвеолярной вентиляции (VA), длительная кислородная терапия и обнаруженные консолидации по данным КТВР органов грудной клетки (ОГК) ($p < 0,05$) [17].

По данным крупного исследования с участием пациентов с COVID-19 и диагнозом ИЗЛ ($n = 133\,526$) изучалась связь различных типов ИЗЛ и риска летального исхода при COVID-19. Наиболее распространенным ИЗЛ в исследовании стал ИЛФ ($n = 74\,783$), за ним следовали болезнь Шегрена ($n = 47\,327$) и системная склеродермия ($n = 5\,639$) с поражением легких. Установлено, что риск смерти повышен для всех подтипов ИЗЛ (ИЛФ, гиперчувствительный пневмонит, ИЗЛ с ревматоидным артритом), за исключением ИЗЛ, ассоциированного с синдромом Шегрена, при котором общая смертность была ниже таковой в группе сравнения. Наиболее выраженная тенденция к увеличению риска летального исхода наблюдалась при ИЛФ и ИЗЛ при системной склеродермии [18].

Следует учитывать, что вирусные инфекции являются одной из вероятных причин обострений ИЗЛ, существенно ухудшающих прогноз пациентов, особенно при наличии паттерна обычной интерстициальной пневмонии [19, 20]. При этом из-за сходства клинических проявлений и рентгенологических изменений тяжелую вирусную пневмонию сложно отличить от обострения ИЗЛ [21, 22].

По данным мультицентрового обсервационного исследования ($n = 137$), проведенного в Испании, выявлена значительно более высокая частота клинического ухудшения, при котором потребовалась госпитализация, у пациентов с ИЗЛ и инфекцией COVID-19, по сравнению с таковой у пациентов без COVID-19 (55 % vs 11 % соответственно; $p = 0,002$). Кроме того, скорректированный риск летального исхода оказался наиболее высоким у пациентов с ИЛФ по сравнению с СЗСТ-ИЗЛ и другими ИЗЛ [23].

В другом ретроспективном исследовании с участием 102 пациентов показано, что после перенесенного COVID-19 отмечалось значимое увеличение распространенности изменений по КТВР (по оценке количественным методом по *Warrick*) и прогрессирование фибротических изменений, особенно в группе пациентов с ИЛФ [24].

По результатам мультицентрового ретроспективного исследования, проведенного в Японии, про-

анализированы данные пациентов с обострением ИЗЛ, госпитализированных в 134 стационара, при этом разницы в общем количестве госпитализаций за 2019 ($n = 894$) и 2020 ($n = 854$) годы не выявлено, однако показано, что в 2020 г. обострения, связанные с COVID-19, имели значительно худший прогноз по сравнению с обострениями, не связанными с COVID-19, в отношении как 30-дневной ($p = 0,0071$), так и 90-дневной ($p < 0,0001$) летальности [13].

Интерстициальные изменения в легких после перенесенного COVID-19

Общеизвестно, что после ОРДС может развиваться не прогрессирующий ЛФ со стойкими функциональными и рентгенологическими изменениями [25], в т. ч. из-за вентилятор-ассоциированного повреждения легких [26]. Среди факторов риска выделяются возраст, тяжесть вирусной пневмонии и продолжительность искусственной вентиляции. Отличительной чертой постковидного состояния является то, что для развития фиброза наличие ОРДС или искусственной вентиляции в анамнезе необязательно [27].

Хотя различные респираторные вирусные инфекции рассматриваются как фактор риска развития ЛФ, молекулярные механизмы, составляющие основу формирования ЛФ после вирусных инфекций, до сих пор до конца не изучены [1].

При попадании SARS-CoV-2 в дыхательные пути белки-шипы на поверхности вируса связываются с рецепторами АПФ-2 клеток хозяина. Альвеолярные эпителиальные клетки 2-го типа являются одним из типов клеток, экспрессирующих рецепторы АПФ-2, и становятся клетками-мишенями для инфицирования SARS-CoV-2. Рецепторы АПФ-2 являются регуляторами ренин-ангиотензиновой системы. АПФ-2 преобразует ангиотензин I (AT-I) в ангиотензин II (AT-II), который обладает провоспалительными и профибротическими свойствами посредством активации различных сигнальных путей, таких как трансформирующий фактор роста- β (*Transforming Growth Factor β* – TGF- β), IL-1 β , фактор некроза опухоли- α (*Tumor Necrosis Factor α* – TNF- α), IL-6, -8 [28, 29].

Помимо рецепторов АПФ-2, SARS-CoV-2 может инфицировать клетки хозяина и через другие рецепторы, такие как интегрины $\alpha\beta3$ и -6. Интегрин $\alpha\beta6$ способствует дифференцировке фибробластов в миофибробласты и эпителиально-мезенхимальному переходу, опосредованному TGF- β_1 , что занимает центральную роль в патогенезе ИЛФ [30]. Таким образом, связывание SARS-CoV-2 с этими интегринами может стать триггером фиброгенеза.

TGF- β является одним из профибротических медиаторов, секретируемых поврежденными, а также эндотелиальными клетками и активированными воспалительными клетками, и играет центральную роль в патогенезе ЛФ. Он способствует миграции и накоплению фибробластов в поврежденном участке, рекрутированию циркулирующих фиброцитов, дифференцировке эпителиальных и эндотелиальных клеток через эндотелиально-мезенхимальный пере-

ход. TGF- β также вызывает активацию и пролиферацию фибробластов, их дифференцировку в миофибробласты и отложение внеклеточного матрикса, что приводит к повреждению базальной мембраны и аномальной репарации [31].

Окислительный стресс рассматривается как еще одна причина повреждения альвеолярных эпителиальных клеток в контексте COVID-19. Гипероксия способствует выработке активных форм кислорода в митохондриях. Активные формы кислорода активируют TGF- β , что в свою очередь запускает дифференцировку фибробластов. С другой стороны, гипоксия также может вызывать ЛФ через эпителиально-мезенхимальный переход, индуцируемый гипоксия-индуцибельным фактором-1 α [32]. Таким образом, избыточная оксигенация, особенно во время механической вентиляции легких, а также гипоксия, вызванная пневмонией у тяжелых пациентов с COVID-19, могут способствовать формированию ЛФ.

При анализе морфологической картины изменений в легких после перенесенной COVID-19 по результатам исследования *K.E.Konopka et al.* наиболее частым паттерном стала обычная интерстициальная пневмония. По данным морфологического заключения в некоторых случаях наблюдалась десквамативная интерстициальная пневмония, острая и организующаяся бронхопневмония или отсутствие отклонений морфологической картины [33].

По данным некоторых исследований, самые ранние КТ-признаки, характерные для ЛФ, обнаруживаются спустя 3 нед. после перенесенного COVID-19. Степень выраженности изменений различается в зависимости от тяжести острого периода заболевания [34, 35].

У 55 (71 %) пациентов, перенесших COVID-19, *Y.M.Zhao et al.* выявлены ретикулярные изменения в легких [36]. По данным *Q.Hu et al.*, у 35 % пациентов были отмечены ретикулярные изменения через 2 нед. после дебюта COVID-19 [37]. В том же исследовании приводятся данные пациентов, у которых в течение 1 мес. после COVID-19 отмечалось значительное уменьшение выраженности изменений по данным КТВР. Однако у 54 % пациентов через 1 мес. после клинического выздоровления отмечались визуализируемые интерстициальные изменения в легких, среди которых наиболее часто встречались участки ретикулярных изменений отдельно и / или в сочетании фокальными / мультифокальными участками «матового стекла» [37, 38].

По данным *Y.Wang et al.* наиболее типичным КТ-паттерном среди пациентов с пост-COVID-19 являлась организующаяся пневмония в сочетании с ретикулярными изменениями, которые чаще всего самостоятельно регрессировали с течением времени [39]. Сообщается, что данные изменения не патогномоничны для поражения легких при COVID-19 и встречаются при других вирусных пневмониях. Так, аналогичная картина может наблюдаться и при вирусной пневмонии, вызванной гриппом А субтипа H1N1 [40].

По данным проспективного продольного исследования *X.Han et al.* показано, что за 6 мес. наблюдения после начала заболевания у 40 (35 %) из 114 выживших пациентов с COVID-19 тяжелой формы наблюдались фиброподобные изменения в легких [41]. При наблюдении в течение 1 года 9 из 62 (15 %) участников испытывали одышку при нагрузке, у 7 (78 %) из которых отмечены фиброзные изменения по данным КТВР ОГК. У 13 из 53 (25 %) отмечалось снижение DL_{CO} , особенно среди пациентов с признаками ЛФ по данным КТВР (11 (85 %) из 13) [42].

По данным ряда исследований оценивалась КТ-картина остаточных изменений в легочной ткани через определенные промежутки времени после перенесенной тяжелой пневмонии COVID-19. Так, *E.Baratella et al.* отмечено, что через 3 мес. после выписки из стационара наиболее частыми находками по данным КТВР являлись линейные ателектазы (84 %), участки «матового стекла» (75 %), ретикулярные изменения (34 %) с симметричным распределением преимущественно в нижних долях легких. В частности, в течение 1 года наблюдения у большинства обследованных наблюдалось улучшение рентгенологических показателей [43].

Более тяжелое течение COVID-19 ассоциировалось с отклонениями на КТВР через 3 мес. Однако признаки ЛФ наблюдались лишь у небольшого числа пациентов. В течение 1 года наблюдения в большинстве случаев происходило улучшение рентгенологической картины [44].

В ретроспективном когортном исследовании с участием ($n = 405$) пациентов, выживших после тяжелой пневмонии COVID-19, оценивались КТ-характеристики остаточных изменений в легких через 5–7 мес. после тяжелой пневмонии. У 225 (55,6 %) пациентов не выявлено патологии по данным КТВР, в то время как у 152 (37,5 %) пациентов были обнаружены нефибротические, у 18 (4,4 %) — фибротические, у 10 (2,5 %) — поствентиляционные изменения (рубцовая эмфизема и бронхоэктазы в передних отделах верхних долей). Среди нефибротических изменений наиболее часто встречались участки «матового стекла», напоминающие нефибротическую неспецифическую интерстициальную пневмонию с признаками организующейся пневмонии или без таковых. Наиболее частыми признаками фиброзного процесса являлись субплевральные ретикулярные изменения, тракционные бронхоэктазы и участки «матового стекла», напоминающие фиброзную картину неспецифической интерстициальной пневмонии [45].

В исследовании UKILD проанализирована частота поражения легких в постковидный период. Установлено, что у 79,4 % пациентов остаточные изменения в легких превышали 10 % в среднем через 113 дней после выписки. По данным КТВР преобладали участки «матового стекла» — в среднем 25,5 % случаев, в то время как ретикулярные изменения выявлялись в 15,1 % случаев. У 33 пациентов минимум через 90 дней проведена повторная КТ: при повторной визуализации распространенность ретикулярных изменений и зон

«матового стекла» существенно не изменилась. Риск остаточных аномалий легких был выше у мужчин и лиц старше 60 лет, а также у пациентов с тяжелым течением COVID-19, снижением $DL_{CO} < 80 \%$ ^{долж.} и наличием изменений легочной ткани по данным рентгенологического исследования ОГК [46].

Y.Huang et al. показано, что у 75 % пациентов после перенесенного COVID-19 тяжелого течения в течение 30 дней наблюдения отмечалось снижение показателей функции дыхания, в первую очередь — DL_{CO} . При этом снижение DL_{CO} имело положительную корреляционную связь с изменениями легочной паренхимы по данным КТВР и зависело от тяжести острого периода COVID-19 [47].

Исследования большей продолжительности могут помочь отследить динамику изменений при развитии ИЗЛ, ассоциированных с пост-COVID-19. Длительность наблюдения одного из таких проспективных исследований с участием пациентов, перенесших COVID-19 ($n = 83$), составила 12 мес. У большинства пациентов улучшилась функция легких, однако через 12 мес. у $1/3$ из них показатель DL_{CO} составил $< 80 \%$, а показатель форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) $< 80 \%$ — в 11 % случаев. Через 3 мес. остаточные КТ-изменения наблюдались у 65 % пациентов, при этом в 78 % случаев выявлены участки «матового стекла», в 34 % — утолщение перегородок, в 33 % — ретикулярные изменения. Через 9 мес. у 20 % пациентов сохранялись изменения по данным КТВР, но ни у одного из них не выявлено установленного диагноза фиброзное ИЗЛ и прогрессирования изменений. Преобладающим паттерном изменений оставались участки «матового стекла», а в период между 9-м и 12-м месяцами дальнейшего улучшения не наблюдалось [48].

J.H.Lee et al. выполнен метаанализ 30 из 18 062 исследований, посвященных изучению распространенности легочных последствий COVID-19 с учетом функциональных показателей и КТВР ОГК, проведенных не менее чем через 6 мес. после первичной перенесенной инфекции. У значительного числа лиц, переживших COVID-19, наблюдались хронические легочные осложнения в рамках постковидного периода. Наиболее частым отклонением явилось нарушение DL_{CO} : общая распространенность составила 35 % (95%-ный ДИ — 30–41 %), спустя 6 мес. после перенесенного COVID-19 снижение DL_{CO} составило 39 % (95%-ный ДИ — 34–45 %), а через 12 мес. — $\leq 31 \%$ (95%-ный ДИ — 21–40 %), при этом разница не была статистически значимой ($p = 0,115$). Нарушение легочной функции по рестриктивному типу, выражающееся в снижении ФЖЕЛ, встречалось реже (суммарная распространенность — 8 %; 95%-ный ДИ — 6–11 %), однако его распространенность была ниже в 12-месячном наблюдении по сравнению с таковой при 6-месячном наблюдении (95%-ный ДИ — 3–7 %) vs 13 % (95%-ный ДИ — 8–19 %); $p = 0,006$). При последующем проведении КТВР ОГК общая распространенность персистирующих изменений в виде зон «матового стекла» и КТ-признаков ЛФ составила 34 % (95%-ный ДИ — 24–44 %) и 32 % (95%-ный ДИ —

23–40 %) соответственно, и эта распространенность не уменьшалась с течением времени [49].

По результатам метаанализа 21 исследования и данных 1 854 пациентов установлена высокая распространенность патологии легких по данным КТВР ОГК в течение 1 года после перенесенного COVID-19. Наиболее частым паттерном (2,4–67,7 %) являлось наличие «матового стекла», в то время как распространенность тракционных бронхоэктазов составила 1,6–25,7 %, «сотовое легкое» встречалось еще реже (0–1,1 %) [50].

Стоит отметить, что на сегодняшний день невозможно утверждать о необратимости изменений после перенесенного COVID-19 в связи с отсутствием данных о продолжительном наблюдении за пациентами после выписки из стационара. Показано также, что изменения по КТВР в зонах поражения в острой фазе COVID-19 подлежат значительному регрессу с течением времени [51, 52]. Основу классификации КТ-изменений после перенесенного COVID-19, вероятно, должен составлять доминирующий КТ-паттерн: преобладание «матового стекла», сочетание матового стекла и фибротических изменений, преобладание фибротических изменений (ретикулярных изменений, тракционных бронхоэктазов, формирование «сотового легкого») [53].

На рис. 1–3 представлены результаты КТВР из личного архива авторов. На снимках наглядно проиллюстрирована гетерогенность интерстициальных изменений легких спустя 3–6 мес. после перенесенного COVID-19.

К основным предикторам развития интерстициальных изменений в легких после перенесенного COVID-19 относятся пожилой возраст, сопутствующие тяжелые хронические заболевания, длительная госпитализация и необходимость в респираторной поддержке, а также анамнез злоупотребления алкоголем и длительный стаж курения [54]. Тяжесть интерстициальных изменений в легких и вероятность



Рис. 1. Пациентка С. 1952 года рождения спустя 4 мес. после перенесенного COVID-19 тяжелого течения. Компьютерная томография органов грудной клетки, аксиальный срез: участки «матового стекла» в сочетании с ретикулярными изменениями

Figure 1. Patient S., born in 1952, 4 months post severe COVID-19. Chest computed tomography, axial section: areas of ground-glass opacities in combination with reticular abnormalities

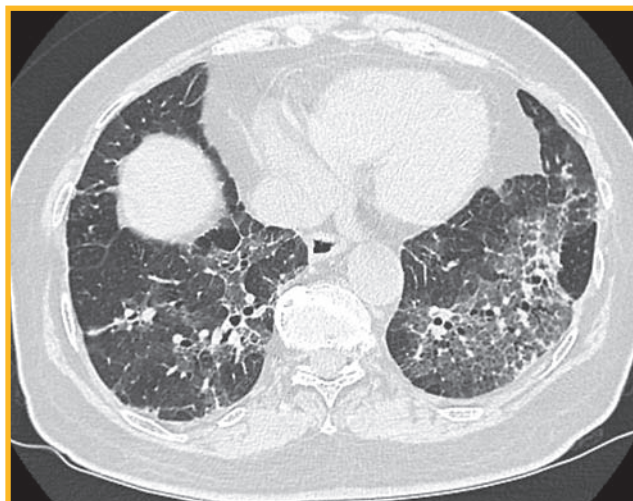


Рис. 2. Пациентка Ч. 1948 года рождения спустя 3 мес. после перенесенного COVID-19 тяжелого течения. Компьютерная томография органов грудной клетки, аксиальный срез: участки матового стекла, симптом «булыжной мостовой»

Figure 2. Patient C., born in 1948, 3 months post severe COVID-19. Chest computed tomography, axial section: areas of ground-glass opacities, “crazy paving” pattern

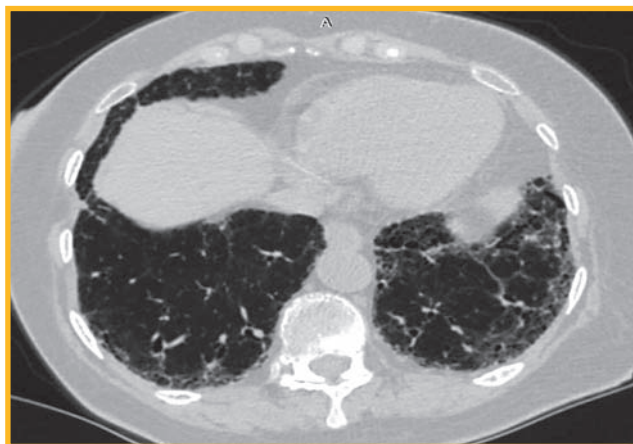


Рис. 3. Пациентка К. 1960 года рождения спустя 6 мес. после перенесенного COVID-19 тяжелого течения. Компьютерная томография органов грудной клетки, аксиальный срез: ретикулярные изменения, тракционные бронхоэктазы

Figure 3. Patient K. born in 1960, 6 months after suffering from severe COVID-19. Computed tomography of the chest organs, axial section: reticular changes, traction bronchiectasis

развития ЛФ напрямую зависели от объема поражения легочной паренхимы и выраженности системной воспалительной реакции в острую фазу COVID-19 [55]. Так, высокий уровень IL-6 на фоне COVID-19, может служить предиктором развития ЛФ при последующем наблюдении [56].

Без ответа на текущий момент остается следующий важный вопрос: насколько результаты наблюдений за первыми пациентами, перенесшими инфицирование более вирулентными штаммами, можно экстраполировать на новых больных COVID-19? Учитывая значимое снижение тяжести клинических проявлений и риска летального исхода COVID-19 в последнее время, вероятно, что распространенность ИЗЛ, ассоциированных с перенесенным COVID-19, существенно снизится.

Заключение

Проблема ИЗЛ и COVID-19 остается крайне актуальной на текущий момент, учитывая сложности дифференциальной диагностики острой фазы COVID-19, изменений в постковидном периоде и различных нозологических форм ИЗЛ, а также существенное влияние COVID-19 на течение основного заболевания у пациентов с уже установленным диагнозом ИЗЛ. При дифференциальной диагностике ИЗЛ и вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, важно учитывать совокупность различных характеристик: особенности начала заболевания, клинические данные, изменения по данным КТБП, а также лабораторные данные и идентификацию SARS-CoV-2. Наиболее часто после перенесенного COVID-19 по данным КТБП в легких обнаруживаются ретикулярные изменения и участки «матового стекла». На сегодняшний день невозможно утверждать, что изменения после перенесенного COVID-19 необратимы, однако по данным ряда исследований показано, что изменения на КТБП в зонах поражения в острую фазу COVID-19 подлежат значительному регрессу с течением времени.

Литература / References

- Fukihara J., Kondoh Y. COVID-19 and interstitial lung diseases: A multifaceted look at the relationship between the two diseases. *Respir. Investig.* 2023; 61 (5): 601–617. DOI: 10.1016/j.resinv.2023.05.007.
- Ren Y.H., Wang S.Y., Liu M. et al. [When COVID-19 encounters interstitial lung disease: challenges and management]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020; 43 (8): 633–638. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200315-00339 (in Chinese).
- Podolanczuk A.J., Richeldi L. COVID-19 and interstitial lung disease: keep them separate. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (12): 1614–1616. DOI: 10.1164/rccm.202010-3918ED.
- Davison A.G., Heard B.E., McAllister W.A. et al. Cryptogenic organizing pneumonia. *Q. J. Med.* 1983; 52 (207): 382–394. Available at: <https://europepmc.org/article/med/6647749>
- Vourlekis J.S. Acute interstitial pneumonia. *Clin. Chest Med.* 2004; 25 (4): 739–747. DOI: 10.1016/j.ccm.2004.07.001.
- Gagiannis D., Steinestel J., Hackenbroch C. et al. Clinical, serological, and histopathological similarities between severe COVID-19 and acute exacerbation of connective tissue disease-associated interstitial lung disease (CTD-ILD). *Front. Immunol.* 2020; 11: 587517. DOI: 10.3389/fimmu.2020.587517.
- Wild J.M., Porter J.C., Molyneux P.L. et al. Understanding the burden of interstitial lung disease post-COVID-19: the UK interstitial lung disease-long COVID study (UKILD-long COVID). *BMJ Open Respir. Res.* 2021; 8 (1): e001049. DOI: 10.1136/bmjresp-2021-001049.
- Munblit D., Bobkova P., Spiridonova E. et al. Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for COVID-19. *Clin. Exp. Allergy.* 2021; 51 (9): 1107–1120. DOI: 10.1111/cea.13997.
- Li Y., Xia L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): role of chest CT in diagnosis and management. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2020; 214 (6): 1280–1286. DOI: 10.2214/AJR.20.22954.
- Xu X., Yu C., Zhang L. et al. Imaging features of 2019 novel coronavirus pneumonia. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2020; 47 (5): 1022–1023. DOI: 10.1007/s00259-020-04720-2.
- Song F., Shi N., Shan F. et al. Emerging 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology.* 2020; 295 (1): 210–217. DOI: 10.1148/radiol.202000274.
- Li X., Zeng X., Liu B., Yu Y. COVID-19 infection presenting with CT halo sign. *Radiol. Cardiothorac. Imaging.* 2020; 12; 2 (1): e200026. DOI: 10.1148/ryct.202000026.
- Kondoh Y., Kataoka K., Ando M. et al. COVID-19 and acute exacerbation of interstitial lung disease. *Respir. Investig.* 2021; 59 (5): 675–678. DOI: 10.1016/j.resinv.2021.06.007.
- Глыбочко П.В., Фомин В.В., Моисеев С.В. и др. Факторы риска раннего развития септического шока у больных тяжелым COVID-19. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (11): 17–23. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000780. / Glybochko P.V., Fomin V.V., Moiseev S.V., et al. [Risk factors for the early development of septic shock in patients with severe COVID-19]. *Terapevticheskiy arhiv.* 2020; 92 (11): 17–23. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000780 (in Russian).
- Lee H., Choi H., Yang B. et al. Interstitial lung disease increases susceptibility to and severity of COVID-19. *Eur. Respir. J.* 2021; 58 (6): 2004125. DOI: 10.1183/13993003.04125-2020.
- Pruneda A.K.S., Barreto-Rodríguez J.O., Selman M. et al. Mortality in patients with interstitial lung diseases hospitalized by severe or critical COVID-19. *BMC Pulm. Med.* 2023; 23 (1): 388. DOI: 10.1186/s12890-023-02697-w.
- Cilli A., Hanta I., Uzer F. et al. Characteristics and outcomes of COVID-19 patients with IPF: a multi-center retrospective study. *Respir. Med. Res.* 2022; 81: 100900. DOI: 10.1016/j.resmer.2022.100900.
- Zhao J., Metra B., George G. et al. Mortality among patients with COVID-19 and different interstitial lung disease subtypes: a multi-center cohort study. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2022; 19 (8): 1435–1437. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202202-137RL.
- Collard H.R., Ryerson C.J., Corte T.J. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An International Working Group Report. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (3): 265–275. DOI: 10.1164/rccm.201604-0801CI.
- Saraya T., Kimura H., Kurai D. et al. Clinical significance of respiratory virus detection in patients with acute exacerbation of interstitial lung diseases. *Respir. Med.* 2018; 136: 88–92. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.02.003.
- Lee Y.H., Kim C.H., Lee J. Coronavirus disease 2019 pneumonia may present as an acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Thorac. Dis.* 2020; 12 (7): 3902–3904. DOI: 10.21037/jtd-20-1658.
- Kitayama T., Kitamura H., Hagiwara E. et al. COVID-19 pneumonia resembling an acute exacerbation of interstitial pneumonia. *Intern. Med.* 2020; 59 (24): 3207–3211. DOI: 10.2169/internalmedicine.5630-20.
- Martínez-Besteiro E., Molina-Molina M., Gaeta A.M. et al. Impact of COVID-19 infection on patients with preexisting interstitial lung disease: a Spanish multicentre study. *Arch. Bronconeumol.* 2023; 59 (4): 273–276. DOI: 10.1016/j.arbres.2023.01.001.
- Doğan S., Güldiken G.S., Alpaslan B. et al. Impact of COVID-19 pneumonia on interstitial lung disease: semi-quantitative evaluation with computed tomography. *Eur. Radiol.* 2023; 33 (7): 4758–4766. DOI: 10.1007/s00330-023-09441-2.
- Burnham E.L., Janssen W.J., Riches D.W. et al. The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome: mechanisms and clinical significance. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (1): 276–285. DOI: 10.1183/09031936.00196412.
- Cabrera-Benitez N.E., Laffey J.G., Parotto M. et al. Mechanical ventilation-associated lung fibrosis in acute respiratory distress syndrome: a significant contributor to poor outcome. *Anesthesiology.* 2014; 121 (1): 189–198. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000264.
- Vijayakumar B., Boustani K., Ogger P.P. et al. Immuno-proteomic profiling reveals aberrant immune cell regulation in the airways of individuals with ongoing post-COVID-19 respiratory disease. *Immunity.* 2022; 55 (3): 542–556.e5. DOI: 10.1016/j.immuni.2022.01.017.
- Shang J., Wan Y., Luo C. et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020; 117 (21): 11727–11734. DOI: 10.1073/pnas.2003138117.
- 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.
- Kim K.K., Kugler M.C., Wolters P.J. et al. Alveolar epithelial cell mesenchymal transition develops in vivo during pulmonary fibrosis and is regulated by the extracellular matrix. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006; 103 (35): 13180–13185. DOI: 10.1073/pnas.0605669103.
- Wermuth P.J., Li Z., Mendoza F.A. et al. Stimulation of transforming growth factor-β1-induced endothelial-to-mesenchymal transition and tissue fibrosis by endothelin-1 (ET-1): a novel profibrotic effect of ET-1. *PLoS One.* 2016; 11 (9). DOI: 10.1371/journal.pone.0161988.

32. Kinnula V.L., Fattman C.L., Tan R.J., Oury T.D. Oxidative stress in pulmonary fibrosis: a possible role for redox modulatory therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 417–422. DOI: 10.1164/rccm.200501-017PP.
33. Konopka K.E., Perry W., Huang T. et al. Usual interstitial pneumonia is the most common finding in surgical lung biopsies from patients with persistent interstitial lung disease following infection with SARS-CoV-2. *EClinicalMedicine.* 2021; 42: 101209. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101209.
34. Li X., Zeng W., Li X. et al. CT imaging changes of corona virus disease 2019 (COVID-19): a multi-center study in Southwest China. *J. Transl. Med.* 2020; 18 (1): 154. DOI: 10.1186/s12967-020-02324-w.
35. Wei J., Yang H., Lei P. et al. Analysis of thin-section CT in patients with coronavirus disease (COVID-19) after hospital discharge. *J. Xray Sci. Technol.* 2020; 28 (3): 383–389. DOI: 10.3233/XST-200685.
36. Zhao Y.M., Shang Y.M., Song W.B. et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine.* 2020; 25: 100463. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100463.
37. Hu Q., Guan H., Sun Z. et al. Early CT features and temporal lung changes in COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Eur. J. Radiol.* 2020; 128: 109017. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.
38. Liu C., Ye L., Xia R. et al. Chest computed tomography and clinical follow-up of discharged patients with COVID-19 in Wenzhou city, Zhejiang, China. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2020; 17 (10): 1231–1237. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202004-324OC.
39. Wang Y., Jin C., Wu C.C. et al. Organizing pneumonia of COVID-19: Time-dependent evolution and outcome in CT findings. *PLoS One.* 2020; 15 (11): e0240347. DOI: 10.1371/journal.pone.0240347.
40. Cornejo R., Llanos O., Fernández C. et al. Organizing pneumonia in patients with severe respiratory failure due to novel A (H1N1) influenza. *BMJ Case Rep.* 2010; bcr.02.2010.2708. DOI: 10.1136/bcr.02.2010.2708.
41. Han X., Fan Y., Alwalid O. et al. Six-month follow-up chest CT findings after severe COVID-19 pneumonia. *Radiology.* 2021; 299 (1): E177–186. DOI: 10.1148/radiol.2021203153.
42. Han X., Fan Y., Alwalid O. et al. Fibrotic interstitial lung abnormalities at 1-year follow-up CT after severe COVID-19. *Radiology.* 2021; 301 (3): E438–440. DOI: 10.1148/radiol.2021210972.
43. Baratella E., Ruaro B., Marrochio C. et al. Interstitial lung disease at high resolution CT after SARS-CoV-2-related acute respiratory distress syndrome according to pulmonary segmental anatomy. *J. Clin. Med.* 2021; 10 (17): 3985. DOI: 10.3390/jcm10173985.
44. Vijayakumar B., Tonkin J., Devaraj A. et al. CT Lung abnormalities after COVID-19 at 3 months and 1 year after hospital discharge. *Radiology.* 2022; 303 (2): 444–454. DOI: 10.1148/radiol.2021211746.
45. Besutti G., Monelli F., Schirò S. et al. Follow-Up CT patterns of residual lung abnormalities in severe COVID-19 pneumonia survivors: a multicenter retrospective study. *Tomography.* 2022; 8 (3): 1184–1195. DOI: 10.3390/tomography8030097.
46. Stewart I., Jacob J., George P.M. et al. Residual lung abnormalities after COVID-19 hospitalization: interim analysis of the UKILD post-COVID-19 study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2023; 207 (6): 693–703. DOI: 10.1164/rccm.202203-0564OC.
47. Huang Y., Tan C., Wu J. et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 163. DOI: 10.1186/s12931-020-01429-6.
48. 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 (7): 747–754. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00174-0.
49. 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.* 2022; 23 (1): 233. DOI: 10.1186/s12931-022-02163-x.
50. Bocchino M., Rea G., Capitelli L. et al. Chest CT lung abnormalities 1 year after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Radiology.* 2023; 308 (1): e230535. DOI: 10.1148/radiol.230535.
51. Meiler S., Poschenrieder F., Mohr A. et al. CT findings in “post-COVID”: residua from acute pneumonia or “post-COVID-ILD”? *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2023; 40 (2): e2023024. DOI: 10.36141/svld.v40i2.13983.
52. Fabbri L., Moss S., Khan F.A. et al. Parenchymal lung abnormalities following hospitalisation for COVID-19 and viral pneumonitis: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2023; 78 (2): 191–201. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2021-218275.
53. Solomon J.J., Heyman B., Ko J.P. et al. CT of post-acute lung complications of COVID-19. *Radiology.* 2021; 301 (2): E383–395. DOI: 10.1148/radiol.2021211396.
54. 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.
55. Wallace W.A., Fitch P.M., Simpson A.J., Howie S.E. Inflammation-associated remodelling and fibrosis in the lung – a process and an end point. *Int. J. Exp. Pathol.* 2007; 88 (2): 103–110. DOI: 10.1111/j.1365-2613.2006.00515.x.
56. Yu M., Liu Y., Xu D. et al. Prediction of the development of pulmonary fibrosis using serial thin-section CT and clinical features in patients discharged after treatment for COVID-19 pneumonia. *Korean J. Radiol.* 2020; (6): 746–755. DOI: 10.3348/kjr.2020.0215.

Поступила: 01.03.24

Принята к печати: 24.04.24

Received: March 01, 2024

Accepted for publication: April 24, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Трушенко Наталья Владимировна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); научный сотрудник лаборатории клинической пульмонологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0685-4133>)

Natal'ya V. Trushenko, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Researcher, Laboratory of Clinical Pulmonology, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0685-4133>)

Левина Юлия Алексеевна — ординатор кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения

высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: yu1999levina@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0928-2900>)

Yulia A. Levina, Resident, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: yu1999levina@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0928-2900>)

Гордеева Анастасия Алексеевна — ординатор кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: gordeeva.anast.aleks@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4781-4645>)

Anastasia A. Gordeeva, Resident, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov

University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: gordeeva.anast.aleks@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4781-4645>)

Панина Ульяна Валерьевна — студентка кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: ulya00panina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0970-7934>)
Uliana V. Panina, Student, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: ulya00panina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0970-7934>)

Бабаян Фея Захаровна — ординатор кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: fen0993@icloud.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4563-4499>)

Fenya Z. Babayan, Resident, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University);

tel.: (495) 708-35-76; e-mail: fen0993@icloud.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4563-4499>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, проректор по научной и инновационной работе, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология»; тел.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Vice-Rector for Research and Innovation, Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Leading Researcher, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chief Freelance Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; Director of the National Medical Research Center for Pulmonology; tel.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Участие авторов

Трушенко Н.В. — научное консультирование, написание и редактирование текста

Левина Ю.А. — сбор и обработка материала, написание и редактирование текста

Гордеева А.А. — сбор и обработка материала, написание текста

Панина У.В. — сбор и обработка материала, написание текста

Бабаян Ф.З. — сбор и обработка материала, написание текста

Авдеев С.Н. — научное консультирование, редактирование текста

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Trushenko N.V. — scientific consulting, text writing and editing

Levina I.A. — collection and processing of the material, text writing and editing

Gordeeva A.A. — collection and processing of the material, text writing

Panina U.V. — collection and processing of the material, text writing

Babayan F.Z. — collection and processing of the material, text writing

Avdeev S.N. — scientific consulting, text editing

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication.