

## Биомаркеры легочного фиброза при COVID-19 и постковидном синдроме

М. К. Курбаналиев<sup>1</sup>, [kurbanaliev.mirab@mail.ru](mailto:kurbanaliev.mirab@mail.ru)

Т. А. Поцелуева<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-5194-3648, [Potselueva2001@mail.ru](mailto:Potselueva2001@mail.ru)

Е. А. Лях<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-1815-318X, [eklyah2001@mail.ru](mailto:eklyah2001@mail.ru)

Д. А. Штонда<sup>1, 2</sup>, ORCID: 0000-0003-1003-3810, [danuha09@mail.ru](mailto:danuha09@mail.ru)

И. В. Родионова<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-4709-8530, [ivrodionova20@mail.ru](mailto:ivrodionova20@mail.ru)

В. В. Скворцов<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-2164-3537, [vskvortsov1@ya.ru](mailto:vskvortsov1@ya.ru)

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации;

400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

<sup>2</sup> Государственное учреждение здравоохранения Клиническая больница скорой медицинской помощи № 15;

400026, Россия, Волгоград, Андизанская ул., 1а

**Резюме.** COVID-19 может протекать как в форме острой респираторной вирусной инфекции легкого течения, так и в тяжелой форме. Интерес медицинского сообщества привлекают как эффективные методы лечения острой фазы заболевания, так и клинические и функциональные долгосрочные последствия COVID-19, которые включают сложность симптомов и повреждения органов, называемые «длительным COVID» или «постострым синдромом COVID-19». Термин «постострый синдром COVID-19» был предложен для обозначения симптомов и/или аномалий, не связанных с другой причиной, сохраняющихся или присутствующих после четырех недель с момента постановки диагноза заболевания. Одним из ключевых компонентов постострого синдрома COVID-19, который может привести к серьезным осложнениям клинического течения у пациентов, считается легочный фиброз, который является патологическим исходом хронической и острой интерстициальной болезни легких. COVID-19 является относительно новым заболеванием, что создает сложности в изучении течения патологического процесса. Для разбора патогенеза были проведены множественные исследования пациентов, которые переболели разными формами COVID-19. После перенесенного заболевания организм может начать как нормальный процесс регенерации легочной ткани, так и ее искажение, приводящее к тяжелым осложнениям и длительному восстановлению нормальной жизнедеятельности всего организма. При легочном фиброзе смертность намного выше, именно поэтому были разработаны биомаркеры данного исхода, чтобы уменьшить число летальных исходов от осложнения COVID-19. Обзор посвящен эпидемиологии, патогенезу, гистопатологии патологической флоры при COVID-19, постковидном синдроме и биомаркерам, которые помогают идентифицировать пациентов с повышенной вероятностью развития заболевания. Цель этого обзора состоит в описании различных патогенетических гипотез, которые были сформулированы, чтобы объяснить развитие легочного фиброза, исследование острых фаз, связанных с биомаркерами, которые помогли бы заподозрить начало фиброзных поражений легких.

**Ключевые слова:** легочный фиброз, гистопатология, эпидемиология, патогенетические механизмы, последствия, биомаркеры.

**Для цитирования:** Курбаналиев М. К., Поцелуева Т. А., Лях Е. А., Штонда Д. А., Родионова И. В., Скворцов В. В. Биомаркеры легочного фиброза при COVID-19 и постковидном синдроме // Лечащий Врач. 2022; 10 (25): 16-20. DOI: 10.51793/OS.2022.25.10.003

## Biomarkers of pulmonary fibrosis in COVID-19 and postcovid syndrome

Mirab K. Kurbanaliev<sup>1</sup>, [kurbanaliev.mirab@mail.ru](mailto:kurbanaliev.mirab@mail.ru)

Tatyana A. Potselueva<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-5194-3648, [Potselueva2001@mail.ru](mailto:Potselueva2001@mail.ru)

Ekaterina A. Lyakh<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-1815-318 X, [eklyah2001@mail.ru](mailto:eklyah2001@mail.ru)

Daniil A. Shtonda<sup>1, 2</sup>, ORCID: 0000-0003-1003-3810, [danuha09@mail.ru](mailto:danuha09@mail.ru)

Irina V. Rodionova<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-4709-8530, [ivrodionova20@mail.ru](mailto:ivrodionova20@mail.ru)

Vsevolod V. Skvortsov<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-2164-3537, [vskvortsov1@ya.ru](mailto:vskvortsov1@ya.ru)

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia

<sup>2</sup> State Healthcare Institution Clinical Emergency Hospital No. 15; 1a Andizhanskaya str., Volgograd, 400026, Russia

**Abstract.** COVID-19 can occur in the form of an acute respiratory viral infection of a mild course, or in a severe form. Both effective treatments for the acute phase of the disease and the clinical and functional long-term consequences of COVID-19, which include the complexity of symptoms and organ damage referred to as «long-term COVID» or «post-acute COVID-19 syndrome», are attract-

ing interest in the medical community. The term «post-acute COVID-19 syndrome» has been proposed to refer to symptoms and/or abnormalities that are not related to another cause, persist or are present after four weeks of the diagnosis of the disease. One of the key components of the post-acute COVID-19 syndrome, which can lead to serious complications of the clinical course in patients, is considered to be pulmonary fibrosis, which is a pathological outcome of chronic and acute interstitial lung disease. COVID-19 itself is relatively new disease, which makes it difficult to study the course of the pathological process. To analyze the pathogenesis, multiple studies were conducted on patients who had been ill with various forms of COVID-19. After the disease, the body can begin both the normal process of regeneration of lung tissue and its distortion, leading to severe complications and long-term restoration of normal functioning of the whole organism. In pulmonary fibrosis, the number of deaths is much higher, which is why biomarkers of this outcome have been developed in order to reduce the number of deaths from the COVID-19 complication. The review is devoted to the epidemiology, pathogenesis, histopathology of pathological flora in COVID-19, postcovid syndrome and biomarkers that can identify patients with an increased likelihood of developing the disease. The purpose of this review is to describe various pathogenic hypotheses that have been formulated in order to explain the development of pulmonary fibrosis, the study of acute phases associated with biomarkers that could suggest the onset of fibrotic lung lesions.

**Keywords:** pulmonary fibrosis, histopathology, epidemiology, pathogenetic mechanisms, consequences, biomarkers.

**For citation:** Kurbanaliev M. K., Potselueva T. A., Lyakh E. A., Shtonda D. A., Rodionova I. V., Skvortsov V. V. Biomarkers of pulmonary fibrosis in COVID-19 and postcovid syndrome // *Lechaschi Vrach*. 2022; 10 (25): 16-20. DOI: 10.51793/OS.2022.25.10.003

**COVID-19** — потенциально тяжелая острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом *SARS-CoV-2*. Представляет собой опасное заболевание, которое может протекать как в форме острой респираторной вирусной инфекции легкого течения, так и в тяжелой форме. Вспышка заболеваемости новой коронавирусной инфекции (НКИ) впервые была зафиксирована в Ухане (Китай) в декабре 2019 года; отчет сигнализировал о начале чрезвычайной ситуации и пандемии НКИ. В настоящее время зарегистрировано более 480 миллионов подтвержденных случаев и шесть миллионов смертей. Нужна была эффективная стратегия для борьбы с пандемией. Использовались доказательные методы лечения, включая антикоагулянты, кортикостероиды, кислородотерапию и искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), что способствовало улучшению исходов пациентов. Обнаружено, что длительное введение низких доз метилпреднизолона или дексаметазона снижает смертность госпитализированных пациентов с тяжелым заболеванием; была дана рекомендация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) — использовать системные кортикостероиды у пациентов с тяжелой или критической формой заболевания [1].

В то время как лихорадочно разрабатывались эффективные методы лечения острой фазы, научное сообщество также собиралось исследовать клинические и функциональные долгосрочные последствия COVID-19, которые включают сложность симптомов и повреждения органов, именуемые длительным COVID-19, или постострым синдромом COVID-19 (PACS). Термин «постострый синдром COVID-19» предложен для обозначения симптомов и/или аномалий, не связанных с другой причиной, сохраняющихся или присутствующих после четырех недель с момента постановки диагноза заболевания. Тяжесть и степень долгосрочных последствий COVID-19 даже сейчас не совсем ясны [2].

По данным научной литературы, PACS представляет собой гетерогенное состояние из 50 симптомов, включая усталость, головную боль, одышку, дискомфорт в груди, нарушения внимания, неврологические симптомы (деменция, депрессия, тревога), а также нарушение сна и органические поражения [3].

## Гистопатология SARS-CoV-2-пневмонии

Гистопатологическими особенностями заболевания легких при COVID-19 являются: нарушение реконструкции поврежденного альвеолярного эпителия, группа фибро-

бластов, чрезмерное накопление внеклеточных матричных компонентов (ECM). Согласно результатам гистологии легочной ткани, повреждение сопровождается фиброзным рисунком. Пациенты с фиброзным повреждением имели более длительную госпитализацию по сравнению с теми, у кого было острое альвеолярное поражение [4]. В результате анализа состояния больных обнаружено, что страдавшие тяжелой пневмонией, сопровождавшейся НКИ, имели высокий уровень фиброзной дисфункции легких в период раннего выздоровления [5].

Для пациентов с COVID-19 были предложены три основных гистологических варианта поражения легочной ткани: эпителиальные изменения с диффузным альвеолярным повреждением (85%), сосудистая картина с микрососудистым поражением (59%) и фиброзная картина с интерстициальным фиброзом (22%). По имеющимся данным, гистологическая картина повреждения не была связана с использованием ИВЛ. На всех стадиях бессимптоматического COVID-19 могут присутствовать различные системные нарушения, в то время как расстройство дыхательной системы (фиброз, гиперплазия фибробластов, микрокистозное сотовое легкое, накопление коллагена в перегородке) проявляется на третьей неделе заболевания [6].

## Эпидемиология легочного фиброза

Примечательно, что клинические, рентгенологические и аутопсийные результаты легочного фиброза (ЛФ) обычно отмечались у пациентов с тяжелым острым респираторным синдромом и ближневосточным респираторным синдромом — состояниями, вызванными коронавирусом, подобным вирусу, вызывающему COVID-19.

Двустороннее обширное вовлечение легких и гистопатологические данные (диффузное повреждение альвеол и экссудат фибромиксоидных клеток) считаются структурными факторами, приводящими к нарушению реконструкции легких у пациентов, преодолевших тяжелый случай COVID-19 [7, 8].

Клинические, рентгенологические и диагностические данные позволяют подтвердить диагноз ЛФ после COVID-19. Из-за диагностических проблем, связанных с нынешней пандемией, нет достоверных данных о частоте ЛФ, осложняющего COVID-19. К тому же данные, собранные во время и после выписки из больницы, свидетельствуют о том, что более чем у трети пациентов с COVID-19 могут развиваться фиброзные аномалии [9].

Установлено, что продолжительность пребывания пациентов в больнице, статус курения и ожирение — независимые факторы риска развития стойких аномалий [10].

Пациенты с более высоким риском ЛФ — это, как правило, пожилые мужчины, активные курильщики с основными заболеваниями, в числе которых сахарный диабет, заболевания легких и сердечно-сосудистой системы. Соответственно, 230-дневное последующее исследование показало, что у пожилых пациентов чаще развивается ЛФ после ближневосточного респираторного синдрома. Обнаружено, что курение является фактором, определяющим прогрессирование фиброза у пациентов с COVID-19. Также было высказано предположение, что хронический алкоголизм увеличивает риск ЛФ у пациентов с COVID-19 [11].

### Патогенетические механизмы COVID-19 при легочном фиброзе

После первой фазы повреждения легких, вызванной острым воспалением, механизм репарации может привести к восстановлению нормальной структуры легочной ткани или к ЛФ, характеризующемуся искажением архитектуры и несостоятельной функцией легочной ткани. При этом происходят скопление тромбоцитов, дегрануляция и образование сгустков, быстро приводящие к вазодилатации с повышенной проницаемостью.

Впоследствии облегчается доступ к цинкзависимым эндопептидазам, также именуемым матриксметаллопротеиназами (ММПs), которые могут нарушать базальную мембрану путем расщепления одного или нескольких компонентов экстрацеллюлярного внеклеточного матрикса (ЕСМ). В результате хемокины могут привлекать воспалительные клетки и способствовать их накоплению в легочной ткани [12]. В заживлении ран цитокины принимают участие непосредственно в месте повреждения. К примеру, интерлейкины ИЛ-4, ИЛ-13 и трансформирующий фактор роста-бета (ТФР-β) являются цитокинами, которые связывают с развитием различных легочных фиброзных состояний, поскольку каждый из них может проявлять профиброзную активность, способствуя рекрутированию, активации и пролиферации фибробластов, макрофагов и миофибробластов [13].

### Биомаркеры риска во время острого COVID-19

На основании того, что легочный фиброз имеет прямое отношение к увеличению случаев летального исхода вследствие гипоксии жизненно важных органов, важно идентифицировать пациентов с COVID-19 с риском развития фиброзного повреждения. Не в полной мере был изучен механизм патологического процесса, который позволил бы с точностью определить тактику лечения. Были продемонстрированы биомаркеры восприимчивости для выявления начальной фазы фиброзного поражения легких.

По повышению показателя С-реактивного белка (СРБ) и снижению числа лимфоцитов можно судить о фиброзных изменениях во время острой фазы COVID-19. Произвели лабораторное сравнение, в котором уровни СРБ и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в течение острой фазы заболевания были повышены на протяжении четырех недель.

Ученые провели анализ образцов крови 485 пациентов для обнаружения маркеров риска смертности. Метод математического моделирования позволил выделить три основных показателя, которые были найдены «на поверхности» исследований, — ЛДГ, СРБ и лимфоциты. Высокий уровень ЛДГ свидетельствует о возможном разрушении легочной ткани.

Исследовали влияние ряда медиаторов воспаления на 76 госпитализированных пациентов с COVID-19. Фиброз имелся у 46 (60,5%), уровни интерферона-γ (ИФН-γ) в плазме крови были в два раза ниже, чем у пациентов без фиброза ( $p > 0,05$ ). Это открытие привело исследователей к выводу, что умеренный ответ на интерферон может быть фактором риска ЛФ [14, 15].

Для обнаружения прогностического маркера провели исследование плазмы крови у 39 пациентов с НКИ в течение 48 часов после госпитализации. Цель исследования — выявить зависимость между временным профилем биомаркера и острой дыхательной недостаточностью. Результат исследований — определение матриксной металлопротеиназы-9 (МПП-9) в качестве раннего индикатора риска дыхательной недостаточности. Данный вывод подтверждается другими материалами, показывающими, что цинкзависимые протеазы ММП-1 и ММП-7, участвующие в распаде и ремоделировании компонентов внеклеточной массы, сверхэкспрессируются в плазме пациентов с идиопатическим легочным фиброзом, что позволяет дифференцировать его от идиопатического пневмонита, саркоидоза и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [15, 16].

Недавние исследования показали, что растворимый супрессор онкогенности-2 (sST2), который является членом семейства интерлейкина-1 (ИЛ-1), может являться биомаркером для пациентов с легочным фиброзом на фоне сердечной недостаточности. Повышенные показатели sST2 были выявлены у пациентов с воспалительным процессом в легочной ткани.

Для sST2 лигандом является интерлейкин-33 (ИЛ-33), секретируемый несколькими типами клеток после травмы. Выдвинута гипотеза о том, что циркулирующие уровни sST2 могут быть использованы в качестве биомаркера риска для прогнозирования начала ЛФ после выписки у пациентов, которые перенесли COVID-19 [13-15].

### Биомаркеры риска во время наблюдения

Были исследованы тесты оценки компьютерной томографии (КТ) и функции легких, мультиплексный анализ цитокинов, проточная цитометрия и 44 растворимых маркера. ВОЗ изучила данные о 72 пациентах, в том числе переболевших COVID-19, выписанных из четырех больниц в Ухане, а также выздоровевших бессимптомных пациентов из изолированного отеля и неинфицированных здоровых людей из контрольной группы [17].

Цитокины плазмы крови разделили на 4 класса:

- 1) цитокины, связанные с повреждением и репарацией сосудов/ангиогенезом;
- 2) факторы, способствующие росту и дифференцировке иммунных клеток;
- 3) провоспалительные иммунные факторы;
- 4) хемокины [18, 19].

Через 3 месяца после выписки уровни провоспалительных цитокинов, в частности ФНО-α, ИЛ-17А и ИЛ-17D, и факторов, связанных с повреждением/репарацией сосудов, в частности молекулы адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1), молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и плацентарного фактора роста (PIGF), были значительно выше у выздоровевших пациентов с COVID-19, в особенности у тех, кто болел тяжело [20].

Кроме того, цитокины класса 1, 3 и 4 были достоверно связаны с уровнем ЛДГ и нарушениями по результатам легочного функционального теста. Таким образом, авторы пришли к выводу, что цитокины, связанные с сосудистым



повреждением, воспалительные факторы и хемокины могут быть предикторами степени выраженности постковидного синдрома, остаточных клинических и легочных нарушений, а также возможных осложнений у выздоровевших от НКИ пациентов [19].

Другим потенциальным маркером повреждения эпителиальных клеток легких является KL-6 (Krebs von den Lungen 6), который представляет собой высокомолекулярный гликопротеин, а именно трансмембранный муцин человека 1 (MUC1). Этот гликопротеин главным образом экспрессируется на поверхности внеклеточной мембраны пневмоцитов II типа. Первоначально он был изучен при интерстициальных заболеваниях легких (ILDs), не связанных с ЛФ, и, по-видимому, также был повышен при идиопатическом легочном фиброзе (ИЛФ) с возможной корреляцией с повышенным риском смертности, связанной с ИЛФ. KL-6 способствует миграции, пролиферации и выживанию фибробластов в легких и, следовательно, может участвовать в патофизиологическом процессе ЛФ. Исходный уровень KL-6 в сыворотке выше 1000 Ед/мл, по-видимому, связан с неблагоприятным исходом [18, 19]. Полученные данные свидетельствуют о том, что уровень KL-6 в сыворотке крови заметно повышен при ЛФ по сравнению с таковым у здоровых участников исследования, но не было обнаружено снижения уровня KL-6 у пациентов, получавших пирфенидон или нинтеданиб [20]. Сывороточный KL-6 может быть связан с ответом на лечение, но для подтверждения этого предположения необходимы дальнейшие исследования [21-24].

Повышение уровня KL-6 в сыворотке крови ассоциируется с тяжелым ЛФ. С учетом наблюдений о том, что анализ множества неинвазивных серологических биомаркеров способен помочь в прогнозировании риска обострения, степени снижения функций легких, смертности от ИЛФ и других интерстициальных заболеваний легких, предлагается использовать системные биомаркеры с этой целью у пациентов с НКИ. Предложено использовать неопитопную технологию для определения новообразованных эпителиальных коллагена и других белков внеклеточного матрикса (ЕСМ), которые высвобождаются во время прогрессирования воспалительного процесса [25].

Фактически было показано, что неопитопы связаны с прогрессированием ЛФ и смертностью пациентов с данным диагнозом. Биомаркеры фиброгенеза обнаруживаются в бронхоальвеолярной жидкости через 24 часа после начала острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и коррелируют со смертностью. К ним относятся N-концевой пропептид коллагена III типа, C-концевой пропептид коллагена I типа, ТФР- $\beta$  и альвеолярные фибробласты и фиброциты [18].

Фиброциты, рассматриваемые как один из аспектов физиологического заживления ран, могут активизироваться и при других заболеваниях, связанных с фиброгенезом. Наличие фиброцитов в бронхоальвеолярном лаваже при ОРДС ассоциируется с неблагоприятными исходами (недавнее исследование обнаружило увеличение числа фиброцитов в костном мозге, крови и легких животных при моделировании повреждения легких). Также была описана похожая ситуация у пациентов с повреждением легких, уровень фиброцитов ассоциировался с характером исходов, поддерживая теорию о том, что фиброциты представляют собой положительный биомаркер [16, 17, 25].

Возможно применение маркера YKL-40 — хитиназоподобного белка, который регулирует пролиферацию и выживание клеток и ранее был описан при фиброзе печени.

YKL-40 также хорошо изучен при ЛФ. Механизм его действия пока не очень понятен, но, по-видимому, связан с промотогенным эффектом на фибробласты легких, продемонстрированным на животной модели, и повышением активности макрофагов при ХОБЛ. Кроме того, было обнаружено, что концентрация YKL-40 увеличивается в фиброзных областях легких у пациентов с ИЛФ, в особенности в макрофагах и бронхиальных клетках [26].

## Выводы

Многое еще предстоит узнать о долгосрочных последствиях COVID-19, включая механизмы развития поствоспалительного фиброза. Наш обзор подчеркивает важность как связанных с пациентом, так и связанных с заболеванием факторов риска развития ЛФ у выживших после и во время COVID-19 и несколько проясняет возможное использование биомаркеров острой фазы и последующего наблюдения для выявления субъектов с повышенной вероятностью развития заболевания. Биомаркеры могут быть использованы не только для прогнозирования развития ЛФ и других осложнений COVID-19, но и для персонализации лечения. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

1. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) — Symptoms, diagnosis and treatment | BMJ Best Practice (англ.) // BMJ Best Practices.
2. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. Madhavan M. V. et al. Post-acute COVID-19 syndrome // *Nat Med.* 2021; 27 (4): 601-615.
3. Shi H., Han X., Jiang N., Cao Y., Alwalid O, Gu J., et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet Infect Dis.* 2020; 20: 425-434.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Barton L. M., Duval E. J., Stroberg E., Ghosh S., Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA // *Am J Clin Pathol.* 2020; 153: 725-733.
8. Yuan M., Yin W., Tao Z., Tan W., Hu Y. Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *PLoS ONE.* 2020; 15: e0230548.
9. Ley B., Collard H. R., King T. E. Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis // *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183: 431-440.
10. British Thoracic Society (BTS) guidance on respiratory follow up of patients with radiologically confirmed COVID-19 pneumonia. Online resource V1.2 11 May 2020 Accessed 22th December 2020.
11. Cilloniz C., Polverino E., Ewig S., Aliberti S., Gabarrus A., Menendez R., et al. Impact of age and comorbidity on cause and outcome in community-acquired pneumonia // *Chest.* 2013; 144: 999-1007.
12. Erjefalt J. S., Sundler F., Persson C. G. Eosinophils, neutrophils, and venular gaps in the airway mucosa at epithelial removal-restitution // *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153: 1666-1674.

13. Oikonomidi S., Kostikas K., Tsilioni I., Tanou K., Gourgoulis K. I., Kiriopoulou T. S. Matrix metalloproteinases in respiratory diseases: from pathogenesis to potential clinical implications // *Curr Med Chem* 2009; 16 (10): 1214-1228.
14. Hu Z.-J., Xu J., Yin J. M., Li L., Hou W., Zhang L.-L., et al. Lower circulating Interferon-gamma is a risk factor for lung fibrosis in COVID-19 patients // *Front Immunol.* 2020; 11: 585647.
15. Ueland T., Holter J. C., Holten A. R., Müller K. E., Lind A., Bekken G. K., et al. Distinct and early increase in circulating MMP-9 in COVID-19 patients with respiratory failure // *J Infect.* 2020; 81: e41-43.
16. Collard H. R., Moore B. B., Flaherty K. R., Brown K. K., et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 636-643.
17. Arnold D. T., Donald C., Lyon M., Hamilton F. W., Morley A. J., Attwood M., et al. Krebs von den Lungen 6 (KL-6) as a marker for disease severity and persistent radiological abnormalities following COVID-19 infection at 12 weeks // *PLoS One.* 2021; 16: e0249607.
18. Kuwana M., Shirai Y., Takeuchi T. Elevated serum Krebs von den Lungen-6 in early disease predicts subsequent deterioration of pulmonary function in patients with systemic sclerosis and interstitial lung disease // *J Rheumatol.* 2016; 43: 1825-1831.
19. Kohno N., Kyoizumi S., Awaya Y., et al. New serum indicator of interstitial pneumonitis activity. Sialylated carbohydrate antigen KL-6 // *Chest.* 1989; 96: 68-73.
20. Kondo K., Kohno N., Yokoyama A., et al. Decreased MUC1 expression induces E-cadherin-mediated cell adhesion of breast cancer cell lines // *Cancer Res.* 1998; 58: 2014-2019.
21. Arnold D. T., Hamilton F. W., Milne A., Morley A. J., Viner J., Attwood M., et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort // *Thorax.* 2021; 76: 399-401.
22. Arnold D. T., Donald C., Lyon M., Hamilton F. W., Morley A. J., Attwood M., et al. Krebs von den Lungen 6 (KL-6) as a marker for disease severity and persistent radiological abnormalities following COVID-19 infection at 12 weeks // *PLoS One.* 2021; 16: e0249607.
23. Ohshimo S., Ishikawa N., Horimasu Y., Hattori N., Hirohashi N., Tanigawa K., et al. Baseline KL-6 predicts increased risk for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis // *Respir Med.* 2019; 108 (7): 1031-1039.
24. Ishikawa N., Hattori N., Yokoyama A., Tanaka S., Nishino R., Yoshioka K., et al. Usefulness of monitoring the circulating Krebs von den Lungen-6 levels to predict the clinical outcome of patients with advanced nonsmall cell lung cancer treated with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors // *Int J Cancer* 2008; 122 (11): 2612-2620.
25. Organ L. A., et al. Biomarkers of collagen synthesis predict progression in the PROFILE idiopathic pulmonary fibrosis cohort // *Respir Res.* 2019; 20: 148.
26. Furuhashi K., Suda T., Nakamura Y., Inui N., Hashimoto D., Miwa S., et al. Increased expression of YKL-40, a chitinase-like protein, in serum and lung of patients with idiopathic pulmonary fibrosis // *Respir Med.* 2019; 104 (8): 1204-1210.

## Сведения об авторах:

**Курбаналиев Мираз Кадирбекович**, студент лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; [kurbanaliev.mirab@mail.ru](mailto:kurbanaliev.mirab@mail.ru)  
**Потелуева Татьяна Андреевна**, студентка лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения

Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; [Potselueva2001@mail.ru](mailto:Potselueva2001@mail.ru)

**Лях Екатерина Андреевна**, студентка лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; [eklyah2001@mail.ru](mailto:eklyah2001@mail.ru)

**Штонда Даниил Алексеевич**, клинический ординатор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; терапевт Государственного учреждения здравоохранения Клиническая больница скорой медицинской помощи № 15; 400026, Россия, Волгоград, Андизанская ул., 1а; [daniha09@mail.ru](mailto:daniha09@mail.ru)

**Родионова Ирина Викторовна**, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; [ivrodionova20@mail.ru](mailto:ivrodionova20@mail.ru)

**Скворцов Всеволод Владимирович**, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; [vskvortsov1@ya.ru](mailto:vskvortsov1@ya.ru)

## Information about the authors:

**Mirab K. Kurbanaliev**, student of the Medical Faculty of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; [kurbanaliev.mirab@mail.ru](mailto:kurbanaliev.mirab@mail.ru)

**Tatyana A. Potselueva**, student of the Medical Faculty of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; [Potselueva2001@mail.ru](mailto:Potselueva2001@mail.ru)

**Ekaterina A. Lyakh**, student of the Medical Faculty of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; [eklyah2001@mail.ru](mailto:eklyah2001@mail.ru)

**Daniil A. Shtonda**, Clinical Resident of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; general Practitioner of the State Healthcare Institution Clinical Emergency Hospital No. 15; 1a, Andizhanskaya Str., 400026, Volgograd, Russia; [daniha09@mail.ru](mailto:daniha09@mail.ru)

**Irina V. Rodionova**, MD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; [ivrodionova20@mail.ru](mailto:ivrodionova20@mail.ru)

**Vsevolod V. Skvortsov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, [vskvortsov1@ya.ru](mailto:vskvortsov1@ya.ru)

Поступила/Received 16.05.2022

Принята в печать/Accepted 09.09.2022