

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ COVID-19 ИНДУЦИРОВАННОГО ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА

А. А. Далимов, Д. З. Мамарасулова, Н. И. Якубов

Андижанский государственный медицинский институт, Андижан, Узбекистан

Ключевые слова: COVID-19, интерстициальное поражение легких, осложнение.

Таянч сўзлар: COVID-19, интерстициал ўпка шикастланиши, асорат.

Key words: COVID-19, interstitial lung disease, complication.

В данной статье, подробно описываются патогенетические аспекты COVID-19 и пост-COVID-19 осложнения легких. Детально рассматриваются механизмы вирусного повреждения, клеточный уровень ответа хозяина, а также воспалительные и фибротические ответы на COVID-19 все описанные результаты показывают, что адекватная индивидуально подобранная вентиляционная поддержка поврежденных или исходно «жестких» легких может снизить выраженность стресс-индуцированного высвобождения трансформирующего фактора фибробластов бета и уменьшить активность АИК-индуцированной активации профибротических сигналов.

COVID-19 ИНДУКЦИЯЛАНГАН ЎПКА ФИБРОЗНИНГ ПАТОГЕНЕТИК АСПЕКТЛАРИ

А. А. Далимов, Д. З. Мамарасулова, Н. И. Якубов

Андижон давлат тиббиёт институти, Андижон, Ўзбекистон

Ушбу мақолада Covid-19 ва пост-covid-19 ўпка асоратларининг патогенетик жиҳатлари батафсил баён этилган. Вирусли шикастланиш механизмлари, уй эгаси жавобининг уяли даражаси, шунингдек, Совид-19га яллиғланиш ва фибротик реакциялар батафсил кўриб чиқилган, тасвирланган барча натижалар шуни кўрсатадики, шикастланган ёки дастлаб "қаттиқ" ўпка учун индивидуал равишда мослаштирилган вентилиция таъминоти мавжуд. Фибробласт трансформацион фактор бета-нинг стресс таъсирида чиқарилишининг зўравонлигини камайтириши ва САК индикацияланган профибротик сигналларнинг фаоллигини камайтириши мумкин.

PATHOGENETIC ASPECTS OF COVID-19 INDUCED PULMONARY FIBROSIS

A. A. Dalimov, D. Z. Mamarasulova, N. I. Yakubov

Andijan state medical institute, Andijan, Uzbekistan

This article details the pathogenetic aspects of Covid-19 and post-covid-19 lung complications. The mechanisms of viral damage, the cellular level of the host response, as well as the inflammatory and fibrotic responses to Covid-19 are examined in detail, all the results described show that adequate individually tailored ventilation support for damaged or initially "hard" lungs can reduce the severity of stress-induced release of fibroblast transforming factor beta and to reduce the activity of CPB-induced activation of profibrotic signals.

Любая инфекция, бактериальная или вирусная, обладает потенциалом вызывать повреждение эпителия дыхательных путей и апатоз, а также имеет возможность модулировать реакцию организма на травму. Существует много данных в поддержку четкой корреляции между респираторными вирусными инфекциями и развитием легочного фиброза.

Механизм пост-вирусного фиброза легких обширно изучался в других связанных вирусных эпидемиях, таких как грипп и ОРВИ, и знание прошлого может научить нас, когда мы направляемся в неизвестное будущее. Рассмотрим для начала H1N1, китайское исследование 16 пациентов, госпитализированных с пневмонией, вызванной гриппом 2009 H1N1, показало высокие уровни трансформирующего фактора роста – бета 1 (ТФР-β1) [177]. Известно, что этот цитокин вызывает фиброз с помощью различных механизмов, включающих повышенное отложение белков внеклеточного матрикса, стимуляцию хемотаксической миграции фибробластов и переход фибробластов в миофибробласты.

Исследования на животных Джолли и соавторов [4] с использованием моделей мышей показали, что вирус гриппа стимулирует колоколообразный рецептор 3, который активирует ТФР-β1 в легких, что приводит к увеличению уровня отложений коллагена. В своих исследованиях они сумели продемонстрировать сильное увеличение в коллагене 1, 111, 1V и VI уже на 5 день постгриппозной инфекции.

В более раннюю вспышку SARS-CoV-1 в 2002 году, высокие уровни ТФР-β1 также наблюдались в сыворотке, бронхиальных и эпителиальных клетках и альвеолярных эпите-

лиальных клетках [13].

Два ятрогенных фактора, которые потенциально вносят вклад в развитие фиброза, встречаются у выживших после тяжелой пневмонии при COVID-19 – кислородное отравление и вызванное вентиляцией повреждение легких (ventilator-induced lung injury) (ВВПЛ). Пациенты, у которых развивается после COVID фиброз, являются неизменно теми, кто сильнее болен, обладают обширным билатеральным поражением и по этой причине скорее требуют высоких концентраций кислорода, часто на длительные периоды во время острой стадии их заболевания. Известно, что длительная подверженность высоким концентрациям кислорода приводит к повышенному производству свободных радикалов, полученных из кислорода, которые могут повреждать эпителий легких [18]. Наиболее больные пациенты с синдромом острого респираторного дистресса (ОРДС) после пневмонии COVID-19 также с большей вероятностью нуждаются в длительной механической вентиляции их жестких легких. Роль механического стресса как инициирующего фактора легочного повреждения также хорошо известна и вероятно, что ВВПЛ может также вносить вклад в легочной фиброз, обнаруживаемый у этих пациентов [5].

Механизм вирусного повреждения.

Вирусы напрямую или путем активации сигнальных путей увеличивают экспрессию критически значимых поверхностных рецепторов клетки, увеличивая продукцию факторов роста. Рецептор ангиотензин превращающего фермента (АПФ) 2 связывает S1 субъединицу спайк протеина SARS-CoV-2. Рецептор АПФ2 регулирует активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Эта система ответственна за гемостатическое равновесие и водно-солевой баланс. АПФ превращает молекулу ангиотензина 1 в ангиотензин II, что активирует большое количество сигнальных путей, в частности, высвобождение альдостерона. Кроме вазоконстрикции и задержки жидкости и натрия, РАС оказывает провоспалительный и профибротический эффект. В качестве контрдействия, АПФ модифицирует ангиотензин II в протективный ангиотензин 1-7 с его антифибротическими и противовоспалительными свойствами. АПФ рецепторы клетки-хозяина после связывания со спайк протеином SARS-CoV-2 подвергаются эндоцитозу вместе с вирусной частицей, что уменьшает экспрессию АПФ2 и уменьшает способность клетки балансировать РАС. Эффект избыточной активации ангиотензина II включает увеличение экспрессии интерлейкина (ИЛ) 6, фактора некроза опухоли (ФНО) альфа, активацию нейтрофилов, макрофагов и повреждение эндотелиальных клеток. Также ангиотензин II активирует экспрессию гена коллагена 1 и трансформирующего фактора роста (ТФР) бета [18], которые играют ключевую роль в регуляции фиброобразования. Таким образом, через механизм проникновения SARS-CoV-2 регулируется провоспалительная и профибротическая реакции организма хозяина. Зависимость степени активации и длительности сигнальной активности от выраженности вирусного повреждения изучаются, также, как и активность РАС у реконвалесцентов COVID-19.

Попадая в клетки хозяина, вирус активирует эндоплазматический ретикулум и синтез вирусной РНК. Вирусная РНК и вирусные протеины собираются в вирусную частицу и транспортируются к клеточной мембране, через которую высвобождаются из клетки посредством экзоцитоза. Таким образом, белково-синтезирующая система клетки изменяется для репликации и распространения вирусных частиц. Инфекция SARS-CoV-2 сопровождается изменением функционирования нескольких киназ, в частности казеин-киназа-2, циклинзависимая киназа и протеинкиназа-С [2]. Эти ферменты играют роль в регуляции клеточного цикла и остановке клеточного цикла, во время которой происходит активный синтез вирусных белков. Установлена роль NH2 –терминальной порции вирусного N-протеина в ингибировании трансляции генетического материала хозяина в пользу трансляции вирусной РНК. Также N-протеин ответственен за «упаковку» вирусной РНК в готовые частицы [4]. Нарушение транскрипции ДНК хозяина и активации транскрипции вирусной РНК ассоциируется с апоптозом клетки и активацией профибротических процессов [18].

Дополнительно к киназному пути, экспрессия факторов роста и их рецепторов в клет-

ках-хозяина изменяется с активацией проникновения, репликации и поражения клеток иммунной системы хозяина [6]. К таким факторам роста относятся фактор роста фибробластов, ТФР фибробластов-бета и рецептор эпидермального фактора роста. В экспериментальной модели MERS у приматов увеличение вирусной нагрузки коррелирует с увеличением экспрессии факторов роста в легочной ткани, участвующих в апоптозе эпителиальных клеток легких. Доказательством является совместная экспрессия капсазы-3 вируса MERS и факторов роста фибробластов и фактора трансформации фибробластов в инфицированных клетках легких [19]. Экспериментальные исследования на культуре эпителиальных клеток легких человека показали, что ингибирование экспрессии факторов роста способствует увеличению жизнеспособности клеток и уменьшению вирусной нагрузки, что подтверждает важную роль этого сигнального пути в апоптозе клеток хозяина и литического высвобождения вирусных частиц. В случае SARS-CoV-2 инфекции (мышинная модель) установлена увеличенная экспрессия рецептора эпидермального фактора роста, ассоциирующаяся с более выраженным поражением легких [5]. В другом исследовании показано, что сборка нуклеокапсидного протеина N SARS-CoV (структурного вирусного протеина, связывающего вирусную РНК) в эпителиальных клетках легких человека ассоциируется с трансляцией трансформирующего фактора роста-бета [5]. Также экспрессия N-протеина ассоциируется с увеличением экспрессии коллагена и других белков экстрацеллюлярного матрикса, указывая на прямой профибротический эффект вируса SARS-CoV [20].

Реструктуризация цитоскелета, наблюдающаяся в норме в процессе клеточного митоза и миграции, также отмечается при SARS-CoV инфекции. Как и другие вирусы, этот вирус использует реструктуризацию цитоскелета для формирования филаподий и перемещения вирусных частиц вдоль нитей актина к мембранным выростам, что оптимизирует процесс распространения новообразованных вирусных частиц между клетками хозяина [4]. Реорганизация цитоскелета увеличивает как внутренние, так и наружные силы. Связующими звеньями между внутренним цитоскелетом и биомембраной клетки являются интегрины, которые позволяют передать напряжения, возникающие внутри матрикса при сокращении цитоскелета. Таким образом осуществляется передача информации о механических изменениях цитоскелета и внутриклеточного матрикса. Конечной точкой этого процесса является функциональное изменение клеток: активация фибробластов, макрофагальный фагоцитоз и изменения барьерной функции эндотелиоцитов [8]. Интегрины также напрямую активируют профибротическую трансформацию в ответ на механические стимулы, в частности активируют латентный фактор трансформации фибробластов бета, связывая пептид, обуславливающий латентность цитокина и индуцируя конформационные изменения, ассоциирующиеся с активацией цитокина [7,16]. Эти находки объясняют связь активации фибробластов, сокращения клеточного цитоскелета, увеличения выработки коллагена и соответствующее увеличение жесткости матрикса [6]. В свете вышеописанных закономерностей, повреждения цитоскелета, в частности при развитии вирусной инфекции, стимулируют фиброгенез в тканях хозяина.

Клеточный уровень ответа хозяина.

Кроме повреждения сигнальных путей, вирусная инфекция вызывает повреждение клеток путем прямой вирусной инвазии. В результате изменяется функциональный статус клетки, ее секреторная активность, в крайнем проявлении – отмечается гибель клетки. Хотя инфицированию подвергаются различные виды клеток, в аспекте легочного поражения инфицирование и гибель альвеолярных эпителиоцитов II типа является наиболее значимым событием, поскольку эти клетки стабилизируют и восстанавливают эпителиальный барьер, секреторируют просурфактант [8], в то время как сами не являются полноценно заменяемыми [14]. Кроме того, повреждение альвеолярных эпителиоцитов II типа, вероятно, является триггером развития легочного фиброза [12,17]. Использование модели воздушно-водного раздела с культурой человеческих альвеолярных эпителиоцитов II типа в эксперименте Квиан с соавторами [13] продемонстрировало, что инфицирование клеток SARS-CoV отме-

чается в течение 24 часов экспозиции и определяется по появлению вирусных антигенов в цитоплазме. В этих экспериментах установлена вариабельность инфицирования клеток, причиной которой полагают вариабельность уровней экспрессии рецепторов АПФ2 между индивидуумами. После инфицирования альвеолярных эпителиоцитов, в клетках значительно увеличивается экспрессия генов провоспалительных цитокинов, включая интерферон бета, ИЛ-6, ИЛ-29 и др. Инфицирование альвеолярных эпителиоцитов II типа SARS-CoV также ассоциируется с диффузным альвеолярным повреждением и хемотаксисом макрофагов, лимфоцитов и нейтрофилов [18].

Экспрессия АПФ2 в альвеолярных макрофагах и их роль в фагоцитозе инфицированных клеток предполагает, что они сами также могут быть чувствительны к прямому инфицированию SARS-CoV. Эта возможность исследовалась Чу [4], который продемонстрировал прямое инфицирование альвеолярных макрофагов на посмертных культурах легких человека. Активация макрофагов в ответ на вирусную инфекцию проявляется выработкой провоспалительных цитокинов и привлечением дополнительных иммунных клеток. Активированные популяции миелоидных клеток, таких как моноциты и макрофаги играют случайную роль в развитии легочного фиброза [17,19] и в модулировании воспалительной реакции и фенотипа иммунологических клеток [4,11]. Хотя влияние активации макрофагов в ответ на SARS-CoV инфицирование на развитие легочного фиброза окончательно не изучено, учитывая критическое место этих клеток в формировании воспаления и фиброза, исследование миелоидного ответа должно пролить свет на эти вопросы.

Повреждение альвеолярной эпителиальной поверхности и уменьшение альвеолярной макрофагальной популяции увеличивает подверженность альвеолярных эпителиоцитов прямому инфицированию, как показано на модели альвеолярного и кишечного эпителия и Ковид-19 [13]. В легочной ткани этих больных обнаружены признаки апоптоза эндотелиальных клеток, увеличенное количество мононуклеаров и нейтрофилов и утолщение межальвеолярных перегородок. Гибель эндотелиальных клеток ведет к нарушению барьерной функции, увеличению сосудистой проницаемости и дальнейшему повреждению легочной ткани. Нарушение микроваскулярной архитектуры легочной паренхимы приводит к формированию полей фиброза и прогрессированию легочного интерстициального фиброза [13]. В животной модели химическое повреждение легочной паренхимы низкими дозами блеомицина в комбинации с повреждением эндотелиального барьера увеличивает проницаемость сосудистой стенки, достаточным для индукции развития фиброза [16]. В этой модели ингибция тромбина снижает количество коллагена, усиливая разрыв альвеолярно-капиллярного барьера и снижает внесосудистые отложения фибрина. Ингибция тромбина также снижает экспрессию интегринов альфа -бета и ингибирует активацию фактора трансформации фибробластов. Эти находки предполагают, что тромбин играет важнейшую роль в развитии легочного фиброза путем регуляции сосудистой проницаемости. Кроме того, изменение сосудистой проницаемости и гемостатический дисбаланс ассоциируются с коагулопатией и тромбозмболиями дистальных органов и тканей [11].

Воспалительный ответ.

При COVID-19 отмечается накопление большого количества провоспалительных молекул [5,12,17]. Также обнаружено достоверно большее количество ИЛ-2, ИЛ-10, ИЛ-10, ФНО-альфа и др. у больных COVID-19, госпитализированных в отделения интенсивной терапии, по сравнению с больными COVID-19, которые были госпитализированы в «мирные» отделения [6,7,13]. В исследовании Бланко-Мело [2] продемонстрировано, что COVID-19 вызывает развитие воспалительной реакции, характеризующейся уникальным паттерном, не встречающимся при других вирусных инфекциях. Это паттерн характеризуется значительной активацией хемокинов при ограниченном интерфероновом ответе (интерфероны I, III). Авторы предполагают, что ограниченный интерфероновый ответ ответственен за высокую смертность среди больных COVID-19 пожилого возраста, поскольку «постаревшая» иммунная система производит значительно меньшее количество интерферонов по сравнению с

иммунной системой молодых больных.

Механическое повреждение.

Механическая вентиляция легких (ИВЛ) индуцирует повреждение легочной ткани, в том числе альвеол, за счет воздействия сил растяжения. В исследовании, включившем 1591 больных COVID-19 [65], 99% больных, поступивших в отделения интенсивной терапии, нуждались в вентиляционной поддержке, 88% - в использовании аппарата искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Растяжение легочной ткани способствует индукции перекисного окисления липидов, увеличению выработки цитокинов, повышает интенсивность эндотелиально-мезенхимального переноса [2,13], увеличивает количество коллагена в легких [9,16]. Механическая вентиляция легких ассоциируется с различными механизмами повреждения легочной ткани: баротравма (осложнение вентиляции с повышенным давлением вдоха), волюмотравма или ателект-травма (вследствие гиперинфляции). Биотравма – биологический ответ на механическое воздействие, также участвует в регуляции воспалительной реакции [10]. Примером биотравмы может служить передача механосенсорного сигнала. В альвеолярном эпителии за этот процесс ответственна протеин-киназа R-подобная киназа эндоплазматического ретикулума. Этот фермент участвует в интегрированном ответе на стресс, как показано Долиной с соавторами на крысиной модели ИВЛ-индуцированного повреждения легочной ткани: ингибирование этого фермента уменьшает количество клеток в бронхоальвеолярном лаваже, выраженность нейтрофильной инфильтрации и отека легких.

На аспирационной модели повреждения легочной ткани, Янг с соавторами [18] выявили, что механическая вентиляция легких индуцирует экспрессию маркеров эндотелиально-мезенхимального переноса, участвующего в развитии легочного фиброза. Этот процесс опосредован частично Smad2/3 сигнальным путем и экспрессией трансформирующего фактора роста фибробластов бета. Этот эффект уменьшается под влиянием Резолвина Д1, который подавляет фосфорилирование Smad2/3, что позволяет предположить, что трансформирующий фактор фибробластов бета является другим путем регуляции ИВЛ-индуцированного повреждения легких. Схожие результаты получены Фрезе с соавторами [1], которые показали, что механическая вентиляция фиброзированной легочной ткани высоким давлением увеличивает активность фосфорилирования Smad2/3, отражая активацию трансформирующего фактора фибробластов бета, в то время как механическая вентиляция здоровых легких не ассоциируется с активацией этого сигнального пути. Используя ингибиторы протеаз и секретирующие протеина, эти авторы продемонстрировали, что механическое напряжение, достаточное для высвобождения трансформирующего фактора фибробластов бета в экстрацеллюлярном матриксе фиброзированных легких, но не здоровых легких. Таким образом, стресс-индуцированное высвобождение трансформирующего фактора фибробластов бета зависит от жесткости легочной ткани. Уменьшение сокращения клеток и связывание интегрин-фармакологическими препаратами позволяет предположить, что стресс-индуцированное высвобождение трансформирующего фактора фибробластов бета является интегрин-опосредованным [1,7].

Фибротический ответ.

В связи с недавним появлением SARS-CoV2, данных, касающихся отдаленных эффектов инфекции на легочную ткань еще недостаточно. Обсуждается вопрос, могут ли лица, перенесшие COVID-19 полностью выздороветь, или остаточные явления патологического ремоделирования легочного интерстиция сохраняются или даже прогрессируют как вариант постинфекционного легочного фиброза. Наблюдения других коронавирусных инфекций, таких как MERS и SARS-CoV показывают, что фиброз легочной паренхимы является частым исходом этих инфекций [15]. Так MERS ассоциируется с 33% риском развития фиброза среди больных с легочным поражением [9]. Эти больные отличались длительным пребыванием в отделения интенсивной терапии, большим возрастом, более выраженным поражением легких и более высокой концентрацией лактатдегидрогеназы (ЛДГ) по сравнению с больными, у которых фиброз не развился. SARS-CoV ассоциировался с 27,8-62% риском

развития фиброза легких и снижения функциональной способности легких [6,13,19,]. За 15 лет наблюдения после эпидемии SARS-CoV постинфекционных фиброз развился у 9% больных. Снижение и 62 до 9% отмечалась в течение 1-го года после эпидемии, и в последующие 15 лет (до 2018г) частота легочного фиброза сохранялась на одном уровне [200]. У большинства больных легочной фиброз разрешился в течение 2-х лет реабилитации [20]. Факторами, опосредующими профибротический ответ на коронавирусную инфекцию окончательно не выявлены, однако предполагается роль неспецифического (врожденного) иммунного ответа [7], измененная экспрессия генов в миелоидной популяции [5], гиперактивация альтернативно активируемых макрофагов [17], продукция провоспалительных и профибротических факторов (69,70). Возраст и фоновая патология также вносят свой вклад в формирование легочного фиброза [12].

Статистика свидетельствует, что старение легочной ткани предрасполагает к развитию легочного фиброза. Наиболее тяжелое течение COVID-19 отмечается в группе больных старшего и пожилого возраста, в этой же популяции чаще развивается постинфекционных легочной фиброз [6]. Возраст коррелирует с дисрегуляцией экстрацеллюлярного матрикса, нарушением межклеточного взаимодействия, истощения потенциала стволовых клеток [11]. Позднее выздоровление после вирусной инфекции может отмечаться вследствие других возрастных изменений, таких как постарение клеток, укорочение теломер и эпигенетических изменений, участвующих в дисбалансе гомеостатических процессов и внутриклеточных взаимодействий. Восстановление легочной ткани в постинфекционном периоде может нарушаться в связи с возрастными изменениями популяции стволовых клеток. Процессы восстановления ткани с участием стволовых клеток в настоящее время изучаются [17], наиболее описанными являются восстановление популяции альвеолярного эпителия. Альвеолярные эпителиоциты типа II являются самообновляющейся популяцией клеток и могут дифференцироваться в альвеолярные эпителиоциты типа I напрямую [14] или через клетки-предшественники [16]. В «постаревшей» легочной ткани способность этих клеток к трансформации в стволовые клетки и дифференциации снижена. Этот процесс может участвовать в прогрессировании воспалительной реакции и дисрегуляции процесса заживления ран, что характерно для прогрессирующего фиброза.

До настоящего времени положение о способности вирусных инфекций вызывать легочной фиброз было спорным. В метаанализе Шенг с соавторами [15] обнаружено, что острая вирусная инфекция не ассоциируется с развитием фиброза, в то время как риск идиопатического легочного фиброза увеличивается на фоне хронических вирусных инфекций. Объяснением является свойство хронических вирусных инфекций стимулировать умеренно выражено, но длительное воспаление, которое нарушает гомеостаз и репарацию тканей, увеличивая подверженность ткани «вторичным» влияниям. Теория двух ударов предполагает, что первичное повреждение нарушает легочную микросреду, увеличивая чувствительность к профибротическим сигналам, которые вызывает вторичный агент. Коронавирусная инфекция является острой, однако наблюдения на больных, у которых развился острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), показали, что ОРДС длительностью даже менее 1 недели приводит к профибротическому ответу [15]. Более того, больные с развитием ОРДС и больные с отсроченным выздоровлением подвержены в большей степени развитию легочного фиброза, чем полному выздоровлению.

Легочной фиброз как осложнение ОРДС является известным явлением, и, учитывая высокую частоту ОРДС у больных COVID-19 [9], легочной фиброз может быть потенциальным осложнением этой инфекции. В отличие от идиопатического легочного фиброза и других форм прогрессирующего фиброза, легочной фиброз, являющийся осложнением ОРДС, характеризуется стабильным течением. Однако в последствие у части больных пост-ОРДС фиброз может разрешиться полным выздоровлением, у других фиброзные изменения и нарушение функционального состояния легких может сохраняться. В развитии ОРДС и пост-ОРДС фиброза основная патогенетическая роль отводится гиперактивной воспали-

тельной реакции и иммунной системе [17]. Исследования должны быть направлены на идентификацию больных COVID-19 с высоким риском развития ОРДС и легочного фиброза и изучению превентивной возможности раннего вмешательства с использованием антифибротических агентов [6].

Использованная литература:

1. Ackermann M, Verleden SE, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. //N Engl J Med. – 2020. – 383. -120–128.
2. Agostini M.L., Andres E.L., Sims A.C., Graham R.L., et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. //mBio. -2018. -9.
3. CDC COVID-19 Response Team. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) - United States. //MMWR Morb Mortal Wkly Rep . - 2020.- 69.- 343–346.
4. Chan J.F., Yao Y., Yeung M.L., Deng W., et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon-beta1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. //J. Infect Dis. - 2015. -212. -1904–1913.
5. Fehrenbach H. Alveolar epithelial type II cell: defender of the alveolus revisited. //Respir Res. -2001. – 2. -33–46.
6. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. // N Engl J Med. -2019. -381. -1718–27.
7. Kraft C.S., Hewlett A.L., Koepsell S., Winkler A.M., et al. The Use of TKM-100802 and Convalescent Plasma in 2 Patients With Ebola Virus Disease in the United States. //Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am. - 2015. -61. -496–502.
8. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. //Int J Antimicrob Agents .- 2020.- 55.- 105924.
9. MacLaren R., Stringer K.A. Emerging role of anticoagulants and fibrinolytics in the treatment of acute respiratory distress syndrome. //Pharmacotherapy. -2007. -27. -860–873.
10. Madahar P, Beitler JR. Emerging concepts in ventilation-induced lung injury. //F1000Res . -2020. -9. -222.
11. Polastri M, Nava S, Clini E, Vitacca M ,et al. COVID-19 and pulmonary rehabilitation: Preparing for phase three. //Eur Respir J. -2020. -55.
12. Probst CK, Montesi SB, Medoff BD, Shea BS et al. Vascular Permeability in the Fibrotic Lung. //Eur Respir J . - 2020. -56. – 1900100.
13. Qian Z, Travanty EA, Oko L, Edeen K, et al. Innate immune response of human alveolar type II cells infected with severe acute respiratory syndrome-coronavirus. //Am J Respir Cell Mol Biol . -2013. -48. - 742–748.
14. Qiao J, Zhang M, Bi J, Wang X, et al. Pulmonary fibrosis induced by H5N1 viral infection in mice. //Respir Res .- 2009.- 10.- 107.
15. Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, et al. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. // Front Immunol. -2020. -11. – 1446.
16. Raghu G, Wilson KC. COVID-19 interstitial pneumonia: monitoring the clinical course in survivors. //Lancet Respir Med. -2020. -8: -839–42.
17. Sheahan T.P., Sims A.C., Graham R.L., Menachery V.D., et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. //Sci. Transl. Med. -2017. -9.
18. Shen C., Wang Z., Zhao F., Yang Y., et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients with COVID-19 With Convalescent Plasma. //JAMA. -2020. -323. -1582–1589.
19. Tian S., Hu W., Niu L., Liu H., et al. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. //J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer. - 2020.
20. Udawadia ZF, Pokhariyal P, et al. Fibrotic interstitial lung disease occurring as sequelae of COVID-19 pneumonia despite concomitant steroids. //Lung India. -2021. -38. -S61–3.