

## Respiratory Manifestations of Long-COVID: Immunological, Clinical, and Radiological Aspects

### Abstract

**Background:** Due to Background: Long COVID, or post-COVID-19 condition, is a multisystem syndrome with debilitating consequences affecting millions worldwide. Given that the lungs are the primary site of entry for the SARS-CoV-2 virus and the main site of injury during the acute phase, respiratory complications are among the most common and significant long-term outcomes of the disease.

**Results:** The pathophysiology of pulmonary sequelae in Long COVID is complex, involving direct viral injury to epithelial cells, persistent inflammation driven by a dysregulated immune response, and aberrant tissue repair processes. The most common clinical manifestations include chronic dyspnea and cough, often accompanied by objective abnormalities in pulmonary function tests, particularly a reduced diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO). Radiological findings on high-resolution computed tomography (HRCT) are diverse, encompassing persistent ground-glass opacities (GGO), reticular patterns, and traction bronchiectasis, which are indicative of chronic inflammation and potential fibrosis. Vaccination has been shown to significantly reduce the risk of developing Long COVID, and newer variants such as Omicron have been associated with milder sequelae. In diagnostics, Artificial Intelligence (AI) holds significant potential for the precise quantification of lung damage and prediction of disease outcomes.

**Conclusion:** The respiratory complications of Long COVID represent a significant health challenge that necessitates a deep understanding of the underlying immunopathological mechanisms. Structured, long-term monitoring of patients is crucial for identifying progressive complications. Although no specific targeted therapies currently exist, future research must focus on identifying biomarkers and developing anti-inflammatory and anti-fibrotic therapeutic interventions to address the needs of this growing patient population.

**Keywords:** Long-COVID, Dyspnea, respiratory system, ground-glass opacities

Seyed Mehrab Safdari<sup>1</sup>, Somayeh Mami<sup>2</sup>, Sara Assadiasl<sup>1</sup>, Hanieh Mojtahedi<sup>1</sup>, Mayam Sadr<sup>1</sup>, Mohammadali Zolfaghari<sup>1</sup>, Narjes Soleimanifar<sup>1</sup>, Alireza Esteghamati<sup>3</sup>, Abdolrahman Rostamian<sup>3</sup>, Mostafa Ghanei<sup>4</sup>, Mohammad Hossein Nicknam<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Molecular Immunology Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>2</sup> Immunology Department, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>3</sup> Department of Internal Medicine, School of Medicine, Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>4</sup> Chemical Injuries Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### \* Corresponding Author:

Molecular Immunology Research Center, No.142, Nosrat Street, Tehran, Iran,

Email:

[mhnicknam@sina.tums.ac.ir](mailto:mhnicknam@sina.tums.ac.ir)

## عوارض تنفسی لانگ کووید: دیدگاه‌های ایمونولوژیک، بالینی و رادیولوژیک

### چکیده

**مقدمه:** لانگ کووید یا وضعیت پس از کووید-۱۹، یک سندروم چندسیستمی با عوارض ناتوان‌کننده است که میلیون‌ها نفر را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار داده است. با توجه به اینکه ریه درگاه اصلی ورود ویروس SARS-CoV-2 و محل اصلی آسیب در فاز حاد بیماری است، عوارض تنفسی از شایع‌ترین و مهم‌ترین پیامدهای طولانی‌مدت این بیماری محسوب می‌شوند. این مقاله مروری، به بررسی جامع دیدگاه‌های ایمونولوژیک، بالینی و رادیولوژیک عوارض تنفسی لانگ کووید می‌پردازد.

**یافته‌ها:** پاتوفیزیولوژی عوارض ریوی لانگ کووید پیچیده بوده و شامل آسیب مستقیم ویروسی به سلول‌های اپیتلیال، التهاب پایدار ناشی از پاسخ ایمنی ناکارآمد، و فرآیندهای ترمیم بافتی معیوب است. شایع‌ترین تظاهرات بالینی شامل تنگی نفس و سرفه مزمن است که اغلب با ناهنجاری‌های عینی در تست‌های عملکرد ریوی، به‌ویژه کاهش ظرفیت انتشار گازها (DLCO)، همراه است. یافته‌های رادیولوژیک در سی‌تی اسکن با وضوح بالا (HRCT) متنوع بوده و شامل کدورت شیشه مات (GGO)، پایدار، کدورت شبکه ای (Reticular) و برونشکتازی کششی (Traction Bronchiectasis) به‌عنوان نشانه‌هایی از التهاب مزمن و فیروز احتمالی است. واکنش‌های ایمنی به‌طور قابل توجهی خطر ابتلا به لانگ کووید را کاهش می‌دهد و سویه‌های جدیدتر مانند Omicron با عوارض خفیف‌تری همراه بوده‌اند. در حوزه تشخیص، هوش مصنوعی (AI) پتانسیل بالایی برای کمی‌سازی دقیق آسیب‌های ریوی و پیش‌بینی پیامدهای بیماری دارد.

**نتیجه‌گیری:** عوارض تنفسی لانگ کووید یک چالش بهداشتی قابل توجه است که نیازمند درک عمیق مکانیسم‌های ایمونوپاتولوژیک زمینه‌ای می‌باشد. پایش ساختار یافته و طولانی‌مدت بیماران برای شناسایی عوارض پیشرونده ضروری است. اگرچه در حال حاضر درمان هدفمند مشخصی وجود ندارد، تحقیقات آینده باید بر شناسایی بیومارکرها و توسعه مداخلات درمانی ضدالتهابی و ضدفیبروتیک متمرکز شود تا بتوان به نیازهای این جمعیت رو به رشد از بیماران پاسخ داد.

**واژه‌های کلیدی:** لانگ کووید، تنگی نفس، سیستم تنفسی، کدورت شیشه مات

محراب صفدری<sup>۱</sup>، سمیه مامی<sup>۲</sup>، سارا اسدی اصل<sup>۱</sup>،  
هانیه مجتهدی<sup>۱</sup>، مریم صدرالسادات<sup>۱</sup>، محمدعلی  
ذوالفقاری<sup>۱</sup>، نرجس سلیمانی فرا<sup>۱</sup>، علیرضا  
استقامتی<sup>۳</sup>، عبدالرحمان رستمیان<sup>۳</sup>، مصطفی  
قانع<sup>۴</sup>، محمدحسین نیک نام<sup>۱\*</sup>

<sup>۱</sup> مرکز تحقیقات ایمونولوژی مولکولی، دانشگاه  
علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

<sup>۲</sup> گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه  
علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

<sup>۳</sup> گروه داخلی، دانشکده پزشکی، مجتمع  
بیمارستانی امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم  
پزشکی تهران، تهران، ایران

<sup>۴</sup> مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی دانشگاه  
علوم پزشکی بقیه‌الله، تهران، ایران

\* نشانی نویسنده مسئول:

مرکز تحقیقات ایمونولوژی مولکولی، دانشگاه علوم  
پزشکی تهران، تهران، ایران  
نشانی الکترونیک:

[mhnicknam@sina.tums.ac.ir](mailto:mhnicknam@sina.tums.ac.ir)

غیربستری با بیماری حاد خفیف هستند، زیرا این جمعیت اکثریت موارد کلی کووید-۱۹ را تشکیل می‌دهند (۱). تظاهرات بالینی متنوع لانگ کووید اغلب در مجموعه‌های علامتی (symptom clusters) مختلفی بروز می‌کنند، که شایع‌ترین آن‌ها شامل خستگی مفرط، اختلالات شناختی، اختلالات عملکرد سیستم عصبی خودمختار و علائم قلبی-تنفسی است (۱۰). همچنین، سایر پیامدهای نامطلوب، شامل بیماری‌های قلبی-عروقی، ترومبوتیک و مغزی-عروقی (۱۱)، بیماری‌های تنفسی، دیابت نوع ۲ (۱۲)، انسفالومیلیت میالژیک/ سندرم خستگی مزمن (ME/CFS) و دیس‌اتونومی (۱۳، ۱۴)، به‌ویژه سندرم تاکی‌کاردی ارتواستاتیک وضعیتی (POTS) نیز، گزارش شده است (۱۵). در موارد ME/CFS و دیس‌اتونومی تازه‌آغاز علائم می‌توانند سال‌ها ادامه داشته باشند و انتظار می‌رود که مادام‌العمر باشند.

عواملی چون سن، شدت بیماری حاد، جنسیت زن، وجود بیماری‌های زمینه‌ای شامل اضطراب، افسردگی، آسم، بیماری مزمن کلیوی، بیماری مزمن ریوی، دیابت، سیگار کشیدن و عدم واکسیناسیون به عنوان ریسک فاکتورهای اصلی برای ابتلا به لانگ کووید شناسایی شده‌اند (۱۰). اگرچه یک سوم افراد مبتلا به کووید طولانی‌مدت هیچ شرایط شناسایی شده قبلی ندارند (۱)، شیوع بالاتری از لانگ کووید با عوامل خطر اجتماعی-اقتصادی شامل درآمد کمتر و ناتوانی در استراحت کافی در هفته‌های اولیه پس از ابتلا به کووید-۱۹ گزارش شده است (۱۶، ۱۷).

در میان تمام سیستم‌های درگیر، سیستم تنفسی به دلیل نقش دوگانه‌اش به عنوان درگاه اصلی ورود ویروس و محل اصلی آسیب پاتولوژیک در فاز حاد، جایگاه ویژه‌ای در پدیده لانگ کووید دارد (۱۸). ویروس SARS-CoV-2 با میل ترکیبی بالا به گیرنده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ (ACE2) که به وفور بر روی سلول‌های

لانگ کووید (که گاه به عنوان "عوارض مرحله پس از کووید-۱۹ حاد" و یا "کووید طولانی مدت" نامیده می‌شود) وضعیتی چندسیستمی است که شامل علائم اغلب شدیدی می‌باشد که پس از عفونت ویروس سندرم تنفسی حاد شدید کرونا-۲، رخ می‌دهد و با بیش از ۲۰۰ علامت مختلف در ۱۰ سیستم ارگانی بدن گزارش شده است (۱، ۲). برآوردهای اخیر نشان می‌دهند که حداقل ۶۵ میلیون نفر در سراسر جهان با لانگ کووید زندگی می‌کنند و شیوع آن در میان مبتلایان علامت‌دار حدود ۱۰ تا ۲۰ درصد تخمین زده می‌شود، که این امر بار سنگینی بر سلامت فردی، ظرفیت نظام‌های بهداشتی و ثبات اقتصادی-اجتماعی جوامع تحمیل کرده است (۳)؛ این عدد احتمالاً به دلیل موارد مستند نشده فراوان، بسیار بالاتر است. بروز در ۳۰-۱۰ درصد موارد غیربستری، ۷۰-۵۰ درصد موارد بستری و ۱۲-۱۰ (۴، ۵) درصد موارد واکسینه شده تخمین زده می‌شود (۵، ۶). گفته شده است که بخش قابل توجهی از بهبودیافتگان لانگ کووید، صرف‌نظر از شدت بیماری اولیه، طیفی از علائم و عوارض ناتوان‌کننده را برای هفته‌ها، ماه‌ها و حتی سال‌ها تجربه می‌کنند (۷، ۸). برای استانداردسازی پژوهش و مراقبت‌های بالینی، سازمان بهداشت جهانی (WHO)، «وضعیت پس از کووید-۱۹» را به عنوان شرایطی تعریف کرد که در افرادی با سابقه عفونت احتمالی یا قطعی SARS-CoV-2، معمولاً ۳ ماه پس از شروع علائم کووید-۱۹ حاد رخ می‌دهد، علائم آن حداقل ۲ ماه طول می‌کشد و با هیچ تشخیص جایگزینی قابل توجهی نیست (۹). لانگ کووید با تمامی سنین و شدت‌های مرحله حاد بیماری مرتبط است، به طوری که بالاترین درصد تشخیص‌ها بین سنین ۳۶ تا ۵۰ سال است، و اکثر موارد لانگ کووید در بیماران

اپیتلیال آلوئولی نوع II بیان می‌شوند، موجب آسیب مستقیم سیتوپاتیک، مرگ سلولی و بروز آسیب منتشر آلوئولی (Diffuse Alveolar Damage - DAD) می‌گردد (۱۹، ۲۰). این آسیب اولیه، آبشاری از پاسخ‌های التهابی شدید را به راه می‌اندازد که اگرچه برای کنترل ویروس ضروری است، اما در صورت عدم تنظیم صحیح، خود به عامل اصلی آسیب بیشتر به بافت ریه تبدیل می‌شود (۲۱). بنابراین، منطقی است که ریه به یکی از مراکز اصلی عوارض طولانی‌مدت تبدیل شود. در همین راستا، انجمن‌های تخصصی تنفسی بین‌المللی، مانند انجمن بیماری‌های تنفسی اروپا (ERS) و انجمن توراسیک آمریکا (ATS)، از همان ابتدای پاندمی بر اهمیت حیاتی پایش و درک عمیق عوارض ریوی پس از کووید-۱۹ تأکید ورزیدند (۲۲). بیانیه بالینی انجمن توراسیک بریتانیا (BTS) نیز با ارائه یک رویکرد ساختاریافته برای پیگیری بیماران، به ویژه آن‌هایی که فرم شدید بیماری را تجربه کرده‌اند، چارچوبی برای ارزیابی‌های بالینی، عملکردی (تست‌های تنفسی) و تصویربرداری (سی تی اسکن) ارائه داد (۲۳).

نگرانی اصلی در این زمینه، پتانسیل ایجاد آسیب‌های پایدار و گاهاً پیشرونده ریوی است. این عوارض طیف وسیعی را شامل می‌شوند؛ از اختلال در تبادلات گازی که به صورت کاهش ظرفیت انتشار (DLCO) خود را نشان می‌دهد، تا ایجاد تغییرات ساختاری دائمی مانند فیبروز ریوی و برونشکتازی کششی (۲۴، ۲۵). این آسیب‌ها نه تنها کیفیت زندگی بیماران را از طریق علائمی چون تنگی نفس مزمن و کاهش تحمل فعالیت به شدت تحت تأثیر قرار می‌دهند، بلکه می‌توانند منجر به وابستگی به اکسیژن و ناتوانی طولانی‌مدت شوند و بار اقتصادی-اجتماعی سنگینی را تحمیل کنند (۲۶). با توجه به پیچیدگی‌های ایمونولوژیک زمینه‌ای و تنوع تظاهرات بالینی، درک عمیق مکانیسم‌های این عوارض برای توسعه

راهبردهای درمانی مؤثر امری ضروری است. این مقاله با تکیه بر آخرین شواهد علمی تا سال ۲۰۲۵، به بررسی دقیق مکانیسم‌های ایمونوپاتولوژیک، تظاهرات بالینی-رادیلوژیک و چشم‌اندازهای مدیریتی عوارض تنفسی لانگ کووید می‌پردازد تا یک دیدگاه جامع و یکپارچه برای پژوهشگران و متخصصان بالینی فراهم آورد.

## ۲) پاتوفیزیولوژی ایمونولوژیک و پاتولوژیک عوارض

### ریوی لانگ کووید

پایداری علائم تنفسی در لانگ کووید ریشه در یک تعامل پیچیده میان آسیب مستقیم ویروسی، پاسخ ایمنی ذاتی و اکتسابی ناکارآمد، و فرآیندهای ترمیم بافتی معیوب دارد (۲۱). این فرآیندها به صورت مجزا یا هم‌افزا به آسیب‌های ساختاری و عملکردی مزمن در ریه منجر می‌شوند.

### ۱-۲) آسیب مستقیم راه هوایی و آلوئولی

SARS-CoV-2 با اتصال به گیرنده آنزیم تبدیل آنژیوتانسین ۲ (ACE۲) که به وفور بر روی سلول‌های پنوموسیت نوع II، سلول‌های مژک‌دار اپیتلیال راه‌های هوایی و سلول‌های اندوتلیال عروق ریوی بیان می‌شود، وارد سلول میزبان می‌گردد (۲۷). این تهاجم مستقیم منجر به اشکال بسیار التهابی مرگ سلولی برنامه‌ریزی‌شده، به ویژه پیروپتوز (Pyroptosis)، می‌شود که با آزادسازی مقادیری از مولکول‌های هشداردهنده درون‌سلولی (DAMPs) و سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند IL-1 $\beta$  همراه است و به طوفان سایتوکاینی اولیه کمک می‌کند (۲۸). این وقایع منجر به از بین رفتن سد آلوئولی-مویرگی و ایجاد آسیب منتشر آلوئولی (DAD) می‌شود که مشخصه پاتولوژیک سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS) است (۲۹).

## ۲-۲) ترمیم بافتی معیوب و پیری سلولی (Cellular Senescence)

حتی پس از پاکسازی ویروس، فرآیندهای ترمیمی ممکن است به شکل ناقص پیش روند. در حالت طبیعی، پنوموسیت‌های نوع II تکثیر یافته و به پنوموسیت‌های نوع I تمایز می‌یابند تا اپیتلیوم آلوئولی بازسازی شود. اما در ریه‌های آسیب‌دیده پس از کووید، این سلول‌ها ممکن است دچار پیری سلولی شوند. این سلول‌های پیر، چرخه سلولی خود را متوقف می‌کنند اما از نظر متابولیک فعال باقی مانده و مجموعه‌ای از مولکول‌های پیش‌التهابی و پیش‌فیبروتیک را ترشح می‌کنند که به آن فنوتیپ ترشحی مرتبط با پیری (SASP) گفته می‌شود (۳۰، ۳۱). این محیط التهابی مزمن، به جای بازسازی بافت طبیعی، باعث تمایز فیبروبلاست‌ها به مایوفیبروبلاست‌های فعال می‌شود که مسئول تولید بی‌رویه کلاژن و سایر اجزای ماتریکس خارج سلولی و در نهایت ایجاد اسکار و فیبروز هستند (۳۲-۳۴). علاوه بر این، آسیب به سلول‌های اندوتلیال (اندوتلیت) می‌تواند به اختلال در عملکرد عروقی، افزایش نفوذپذیری و ایجاد یک وضعیت پیش‌انعقادی (Prothrombotic state) کمک کند که در بخش عوارض عروقی به آن پرداخته خواهد شد.

## ۲-۳) التهاب پایدار و اختلالات ایمنی

یکی از فرضیه‌های محوری در پاتوفیزیولوژی لانگ کووید، پایداری التهاب سیستمیک در سطح پایین (Low-grade inflammation) به دلیل عدم بازگشت سیستم ایمنی به حالت هموستاز است (۳۵، ۳۶). محرک‌های متعددی برای این التهاب مزمن پیشنهاد شده‌اند. شواهد روزافزون نشان می‌دهد که RNA یا پروتئین‌های ویروس SARS-CoV-2 می‌توانند برای ماه‌ها در بافت‌های مختلف بدن، از جمله بافت ریه و دستگاه گوارش، باقی

بمانند (۳۷-۳۹). این مخازن ویروسی، حتی اگر عفونی نباشند، می‌توانند به عنوان یک منبع آنتی‌ژنی مداوم عمل کرده و سیستم ایمنی را به طور مزمن تحریک کنند. همچنین، استرس ایمنولوژیک ناشی از کووید-۱۹ می‌تواند منجر به فعال‌سازی مجدد ویروس‌های خانواده هرپس، به ویژه ویروس اپشتین-بار (EBV) و سیتومگالوویروس (CMV) شود. شواهدی مبنی بر وجود DNA این ویروس‌ها در خون بیماران لانگ کووید، این فرضیه را تقویت می‌کند که التهاب ناشی از این ویروس‌ها ممکن است به علائم پایدار کمک کند (۴۰-۴۲). علاوه بر موارد فوق، عدم تعادل میکروبیوم - که با کاهش تنوع میکروبی و دیسبیوز طولانی مدت روده مشخص می‌شود - با اختلال عملکرد سیستم ایمنی مرتبط بوده و ممکن است باعث التهاب سیستمیک در لانگ کووید شود (۴۳، ۴۴). محور روده-ریه به عنوان یک ارتباطی بین دیسبیوز، انتقال محصولات باکتریایی و التهاب بیش از حد، به عنوان یک هدف درمانی بالقوه نیز پیشنهاد شده است (۴۳-۴۵).

## ۲-۴) نقش سلول‌های ایمنی ذاتی

### فعال‌سازی پایدار مونوسیت‌ها و ماکروفاژها

ماکروفاژهای آلوئولار نقش دوگانه‌ای در پاسخ ایمنی ریوی دارند (۴۶، ۴۷). در کووید-۱۹، آن‌ها برای حذف سلول‌های آلوده و ترشح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی (مانند IL-6, TNF- $\alpha$ , IL- $\beta$ ) فعال می‌شوند (۴۸). در لانگ کووید، شواهد نشان می‌دهد که به دلیل وجود مداوم سیگنال‌های خطر (DAMPs و PAMPs)، یک تغییر فنوتیپی ناقص از ماکروفاژهای M<sub>1</sub> (پیش‌التهابی) به M<sub>2</sub> (ضدالتهابی و حامی ترمیم) رخ می‌دهد. این عدم تعادل منجر به التهاب مزمن و پیشرفت فیبروز می‌شود، زیرا این ماکروفاژهای

فعال شده و همچنین ماکروفاژهای بینابینی، منبع اصلی فاکتورهای رشد فیبروزیک مانند  $TGF-\beta$  هستند.

### NETosis نوتروفیلی و آسیب بافتی

نوتروفیل‌ها در خط اول دفاعی قرار دارند. یکی از مکانیسم‌های دفاعی آن‌ها، آزادسازی تله‌های خارج سلولی نوتروفیلی (NETs) است که از رشته‌های DNA، هیستون‌ها و پروتئین‌های گرانولی تشکیل شده است (۴۹). در کووید-۱۹ شدید، NETosis به صورت کنترل نشده رخ می‌دهد و نه تنها به ایجاد میکروترومبوزها (ایمونوترومبوز) کمک می‌کند (۵۰)، بلکه اجزای آن مانند نوتروفیل الاستاز و هیستون‌های خارج سلولی، مستقیماً برای سلول‌های اپیتلیال و اندوتلیال سمی بوده و چرخه آسیب بافتی را تداوم می‌بخشد (۵۱). مطالعات اخیر نشان داده‌اند که نشانگرهای NETosis ممکن است در بیماران لانگ کووید برای ماه‌ها بالا باقی بمانند و به التهاب پایدار و آسیب اندوتلیال کمک کنند (۵۲).

### ۵-۲ نقش سلول‌های ایمنی اکتسابی

#### اختلال در عملکرد $TH1/TH17$ و خستگی سلول‌های T

پاسخ ایمنی اکتسابی نیز در لانگ کووید دچار اختلالات شدیدی می‌شود. در فاز حاد کووید، لنفوپنی (کاهش سلول‌های T)، به ویژه در بیماران بستری در ICU، یک یافته شایع و مرتبط با شدت بیماری است (۵۳). در بیماران لانگ کووید، شواهدی از خستگی (Exhaustion) سلول‌های T اختصاصی ویروس مشاهده شده است که با بیان بالای مارکرهای مهاری مانند  $PD-1$ ،  $TIM-3$  و  $LAG-3$  مشخص می‌شود (۵۴، ۵۵). این حالت، توانایی سیستم ایمنی برای پاکسازی کامل مخازن آنتی‌ژنی و کنترل التهاب را کاهش می‌دهد (۵۴). علاوه بر این، عدم تعادل بین زیرگروه‌های

سلول‌های T کمک‌کننده (Helper T cells) گزارش شده است. افزایش نسبت سلول‌های  $Th1$  و  $Th17$  (که به ترتیب با تولید  $IFN-\gamma$  و  $IL-17$ ، التهاب را تقویت می‌کنند) به سلول‌های T تنظیمی (Treg) (که نقش سرکوب‌کننده ایمنی دارند)، به تداوم وضعیت پیش‌التهابی کمک می‌کند (۵۶، ۵۷). همچنین، عملکرد سلول‌های T خاطره‌مقیم بافت (T<sub>RM</sub>) در ریه ممکن است مختل شده و به کاهش ایمنی موضعی منجر شود (۵۸).

### تولید اتوانتی‌بادی‌ها

عفونت SARS-CoV-2 می‌تواند به شکست تحمل ایمنی و منجر به افزایش تولید اتوانتی‌بادی‌ها منجر شود (۵۹، ۶۰). این پدیده ممکن است از طریق مکانیسم‌هایی مانند شباهت مولکولی (Molecular mimicry) بین پروتئین‌های ویروسی و انسانی، آسیب بافتی گسترده که منجر به آزادسازی خودآنتی‌ژن‌های پنهان می‌شود، سیگنال‌دهی التهابی شدید (مانند طوفان سایتوکاینی) و فعالیت شبه سوپراآنتی‌ژنی برخی پروتئین‌های ویروسی رخ دهد (۶۱-۶۳). اتوانتی‌بادی‌ها علیه طیف وسیعی از اهداف، از جمله اینترفرون‌های نوع I (که در پاسخ ضدویروسی حیاتی هستند) (۶۴)، پروتئین‌های هسته‌ای و مهم‌تر از آن، گیرنده‌های جفت‌شونده با پروتئین  $G$  (GPCRs) که در تنظیم سیستم عصبی خودمختار نقش دارند، شناسایی شده‌اند (۶۵). این آنتی‌بادی‌های عملکردی می‌توانند به التهاب مزمن، اختلالات عروقی (واسکولوپاتی) و علائم سیستمیک لانگ کووید کمک کنند و این سندرم را به بیماری‌های خودایمنی کلاسیک شبیه سازند (۶۶).

### ناهنجاری‌های عملکردی و رادیولوژیک ریوی در

#### پیگیری طولانی‌مدت

پایداری علائم تنفسی اغلب با ناهنجاری‌های قابل سنجش در تست‌های عملکرد ریوی (PFTs) و مطالعات تصویربرداری همراه است. این یافته‌ها داده‌های مهمی در مورد آسیب‌های ساختاری و فیزیولوژیک زمینه‌ای ارائه می‌دهند.

### ناهنجاری‌های عملکردی ریوی

طبق مطالعات انجام شده، شایع‌ترین و پایدارترین ناهنجاری عملکردی ریوی در بازماندگان کووید-۱۹، کاهش ظرفیت انتشار ریوی برای مونوکسید کربن (Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; DLCO) (۶۷-۶۹). توانایی ریوی برای انتقال گاز از آلوئول‌ها به جریان خون را اندازه‌گیری می‌کند و کاهش آن نشان‌دهنده آسیب به غشای آلوئولی-مویرگی، کاهش سطح در دسترس برای تبادل گاز یا ناهنجاری‌های عروقی ریوی است (۷۰). مطالعه‌ای بر روی بازماندگان کووید-۱۹ شدید در اسپانیا نشان داد که در پیگیری ۳ ماهه، بیماران اختلال و کاهش در DLCO داشتند (۷۱). مطالعه دیگری با پیگیری ۱۲ ماهه نشان داد که اگرچه سایر پارامترهای اسپیرومتری (مانند FVC و FEV<sub>1</sub>) در اکثر بیماران به حالت عادی بازگشته بود، کاهش DLCO در بخش قابل توجهی از بیماران، همچنان ادامه داشت (۷۲). این یافته‌ها نشان می‌دهد که آسیب به سطح تبادل گاز ریوی، یک عارضه کلیدی و طولانی‌مدت کووید-۱۹ است. الگوهای محدودکننده (Restrictive pattern) نیز در برخی بیماران، به ویژه در ماه‌های اولیه پس از بهبودی، مشاهده می‌شود که نشان‌دهنده سفتی ریوی و کاهش حجم‌های ریوی است (۶۷).

### ناهنجاری‌های رادیولوژیک

سی‌تی اسکن با وضوح بالا (HRCT) ابزار اصلی برای ارزیابی تغییرات ساختاری ریوی پس از کووید-۱۹ است. یافته‌های HRCT در بیماران لانگ کووید بسیار متنوع است و از تغییرات خفیف تا علائم فیروز پیشرفته را در بر می‌گیرد (۶۹، ۷۱). بروز ناهنجاری‌های ریوی باقی مانده در HRCT، در فالوآپ ۱ ساله از ۲۴٪ تا ۵۴٪ گزارش شده است (۷۰).

### کدورت شیشه مات (Ground-Glass Opacity):

**GGO** این یافته که نشان‌دهنده پر شدن نسبی فضاهای هوایی یا ضخیم شدن بینابینی است، شایع‌ترین ناهنجاری در فاز حاد و پس از حاد است (۷۳، ۷۴). در بسیاری از بیماران، GGO به تدریج طی چند ماه برطرف می‌شود، اما پایداری آن برای بیش از ۳ تا ۶ ماه می‌تواند نشانه‌ای از التهاب مزمن یا فیروز اولیه باشد (۷۰). گزارش شده است که در ۱ سال فالوآپ بیماران لانگ کووید، کدورت شیشه مات در ۸ تا ۴۰ درصد بیماران به طور متوسط مشاهده شده است (۷۵).

### کدورت شبکه ای (Reticular Opacity):

این یافته به صورت خطوط درهم‌تنیده ظریف در HRCT دیده می‌شود و نشان‌دهنده ضخیم شدن سپتوم‌های بین لوبولی است که یکی از علائم اولیه بیماری بینابینی ریوی (ILD) محسوب می‌شود (۷۳). پایداری یا پیشرفت این الگو در پیگیری‌های طولانی‌مدت بیماران لانگ کووید، نگران‌کننده است (۷۱). کدورت شبکه ای در ۴ تا ۳۹ درصد بیماران لانگ کووید مشاهده شده است (۷۵).

### برونشکتازی کششی یا اتساع برونش (Traction):

**Bronchiectasis** این یافته به گشادشدگی غیرقابل برگشت راه‌های هوایی به دلیل کشیده شدن توسط بافت فیروتیک اطراف اشاره دارد و یک نشانه نسبتاً اختصاصی برای فیروز ریوی است

(۷۶). مطالعات نشان داده اند که، حضور این یافته در فالوآپ ۶ ماهه بیماران لانگ کووید، نشان‌دهنده ایجاد آسیب ساختاری دائمی است (۲۵). این پدیده نیز، در ۸ تا ۱۶ درصد بیماران لانگ کووید به طور متوسط گزارش شده است (۷۵).

### عوارض عروقی و پرفیوژنی ریوی پس از کووید-۱۹

کووید-۱۹ تنها یک بیماری تنفسی نیست، بلکه یک بیماری اندوتلیال- عروقی نیز می‌باشد (۷۷). آسیب به اندوتلیوم عروق ریوی (اندوتلیت) و حالت فوق انعقادی (Hypercoagulability) مرتبط با التهاب سیستمیک، بیماران را در معرض خطر بالای عوارض ترومبوآمبولیک، به ویژه آمبولی ریوی (PE)، قرار می‌دهد (Klok et al., ۲۰۲۰). اگرچه خطر PE در فاز حاد بالاترین است، اما پیامدهای عروقی می‌توانند در دوره پس از حاد نیز ادامه یابند (۷۸).

فرضیه «میکروترومبوز» (Microthrombosis) یکی از توضیحات کلیدی برای علائم پایدار لانگ کووید، به ویژه تنگی نفس است. لخته‌های خونی کوچک و مقاوم به فیبرینولیز موجود در گردش خون می‌توانند یکی از علل احتمالی لانگ کووید باشند. اگرچه حالت فوق انعقادی و ترومبوز مکانیسم‌های حیاتی کووید-۱۹ حاد هستند، مطالعات اخیر گزارش داده‌اند که التهاب ترومبوتیک در برخی از بیماران، حتی پس از پاک شدن ویروس، ادامه دارد. پروتئین‌های اسپایک ویروسی و RNA را می‌توان ماه‌ها پس از بهبودی بیماران تشخیص داد، یافته‌هایی که ممکن است مسئول التهاب ترومبوتیک مداوم و ایجاد ریزلخته‌ها باشند. علیرغم این نظریه، نتایج بلندمدت درمان ضدانعقادی، ضدپلاکتی و محافظت از اندوتلیال عروقی متناقض است و همیشه نمی‌تواند اثرات درمانی مفیدی را نشان دهد (۷۹). گفته شده است که، این

میکروترومبوزها می‌توانند پرفیوژن ریوی را کاهش داده، وضعیتی که در آن بخش‌هایی از ریه تهویه مناسب دارند اما جریان خون کافی دریافت نمی‌کنند (۸۰). این پدیده می‌تواند توضیح دهد که چرا برخی بیماران با وجود عملکرد مکانیکی و ساختار ریوی نسبتاً طبیعی، دچار تنگی نفس شدید و کاهش ظرفیت تبادل گاز هستند. مطالعات با استفاده از اسکن‌های پرفیوژنی مانند SPECT/CT توانسته‌اند نقص‌های پرفیوژنی پایدار را در بازماندگان کووید-۱۹ نشان دهند که مؤید این فرضیه است (۸۱). این آسیب عروقی مزمن، همراه با التهاب پایدار، می‌تواند به بازآرایی (Remodeling) عروق ریوی و افزایش خطر ابتلا به فشار خون ریوی (Pulmonary Hypertension) در طولانی‌مدت نیز کمک کند (۸۰، ۸۲، ۸۳).

### تأثیر واکسن‌ها و سویه‌های ویروسی بر عوارض ریوی

#### طولانی‌مدت

ظهور واکسن‌های مؤثر و تکامل ویروس SARS-CoV-۲ به سویه‌های جدید، چشم‌انداز لانگ کووید را تغییر داده است. شواهد رو به رشدی وجود دارد که نشان می‌دهد واکسیناسیون، به ویژه قبل از ابتلا به عفونت، خطر ابتلا به لانگ کووید را به طور قابل توجهی کاهش می‌دهد (۸۴، ۱). یک مطالعه مروری نظام مند، نشان داد که دریافت دو دوز واکسن با کاهش حدود ۴۰-۵۰ درصدی خطر لانگ کووید همراه است (۸۵). مکانیسم این اثر محافظتی احتمالاً چندگانه است و شامل کاهش شدت بیماری حاد، کنترل سریع‌تر تکثیر ویروس و تعدیل پاسخ ایمنی برای جلوگیری از التهاب بیش از حد می‌باشد.

تأثیر سویه‌های مختلف ویروسی نیز یک عامل مهم است. مطالعات نشان می‌دهند که سویه Omicron و زیرسویه‌های آن (۸۶)،

اگرچه مسری تر هستند، اما در مقایسه با سویه‌های قبلی مانند Delta (۸۷)، با خطر کمتری برای بیماری شدید و در نتیجه، لانگ کووید همراه بوده‌اند. این تفاوت ممکن است به دلیل تغییر در تمایل ویروس به سلول‌های دستگاه تنفسی تحتانی و همچنین وجود ایمنی نسبی در جمعیت ناشی از واکسیناسیون و عفونت‌های قبلی باشد (۸۶، ۸۷). با این حال، با توجه به تعداد بسیار بالای مبتلایان به Omicron، حتی درصد کمتری از لانگ کووید نیز به معنای تعداد مطلق بالایی از بیماران جدید است و این مشکل همچنان یک چالش بهداشتی باقی می‌ماند. تحقیقات بیشتری برای درک کامل تأثیر متقابل ایمنی ناشی از واکسن، سویه‌های ویروسی و عوامل میزبان بر پاتوفیزیولوژی عوارض ریوی طولانی‌مدت مورد نیاز است.

## کاربرد هوش مصنوعی در تشخیص و کمی‌سازی عوارض تنفسی لانگ کووید

حجم بالای داده‌های تصویربرداری تولید شده در طول پاندمی کووید-۱۹، فرصت بی‌نظیری را برای استفاده از ابزارهای هوش مصنوعی (AI) و یادگیری عمیق (Deep Learning) فراهم کرده است (۸۸). این فناوری‌ها پتانسیل تحول در تشخیص، کمی‌سازی و پیش‌بینی عوارض ریوی لانگ کووید را دارند.

مدل‌های یادگیری عمیق، مانند Convolutional neural network (CNN)، می‌توانند به طور خودکار و با دقت بالا، نواحی درگیر ریوی را در تصاویر HRCT شناسایی و قطعه‌بندی (Segmentation) کنند (۹۰، ۸۹). این الگوریتم‌ها می‌توانند حجم کل ریه درگیر با کدورت شیشه مات، برونشکتازی کششی یا کدورت شبکه ای را محاسبه کرده و یک معیار کمی و عینی از شدت آسیب ارائه دهند که از ارزیابی‌های کیفی رادیولوژیست‌ها

دقیق‌تر و تکرارپذیرتر است (۷۰). این کمی‌سازی دقیق می‌تواند برای پایش پاسخ به درمان یا ردیابی پیشرفت بیماری در مطالعات بسیار ارزشمند باشد.

علاوه بر این، مدل‌های پیش‌بینی‌کننده (Prognostic models) مبتنی بر AI در حال توسعه هستند. این مدل‌ها با ادغام داده‌های بالینی، آزمایشگاهی و تصویربرداری از فاز حاد بیماری، می‌توانند خطر ایجاد تغییرات فیبروتیک پایدار یا کاهش عملکرد ریوی را در آینده پیش‌بینی کنند (۹۱، ۹۲). به عنوان مثال، یک مطالعه، داده‌های سی‌تی‌اسکن را با پنج متغیر بالینی و بیولوژیکی (سن، جنس، اکسیژن‌رسانی، سطح اوره سرم و تعداد پلاکت) ادغام کردند و با استفاده از داده‌های ۶۴۶ بیمار مبتلا به کووید-۱۹، یک مدل یادگیری عمیق ساختند. این مدل، AUC برابر با ۰.۷۹۰ را برای پیش‌بینی وضعیت بحرانی کووید-۱۹، مانند نیاز به تهویه، اکسیژن بالا یا مرگ، نشان داد (۹۳). این امر به پزشکان اجازه می‌دهد تا بیماران پرخطر را برای پیگیری‌های دقیق‌تر و مداخلات درمانی زودهنگام انتخاب کنند. کاربرد رادیومیکس (Radiomics)، که به استخراج ویژگی‌های کمی از تصاویر پزشکی می‌پردازد، نیز می‌تواند به شناسایی الگوهای بافتی نامحسوس که با پیامدهای طولانی‌مدت مرتبط هستند، کمک کند (۹۴).

## درمان مشکلات ریوی در بیماران لانگ کووید

در حال حاضر هیچ دستورالعمل درمانی مشخصی برای بیماری ریوی لانگ کووید وجود ندارد. با مشاهده ناهنجاری‌های رادیوگرافی مداوم که نشان دهنده پنومونی در اوایل همه‌گیری بود، در ابتدا گزارش شد که کورتیکواستروئیدها باعث تسریع بهبود علائم، یافته‌های تصویربرداری و عملکرد ریوی می‌شوند (۹۵).

نتایج بعدی از مطالعات بزرگتر، آسیب بالقوه‌ای را در استفاده از کورتیکواستروئیدها در بیماران بستری که حمایت تنفسی دریافت نمی‌کنند، نشان داد (۹۶، ۹۷) و منجر به عدم تمایل به استفاده از آنها در بیماران سرپایی شده است. تصور می‌شد که داروهای ضد فیبروتیک موجود در حال حاضر، مانند pirfenidone و nintedanib، در پیشگیری از فیبروز ریوی پس از کووید در اوایل همه‌گیری نقش دارند (۹۸)، اما فقط nintedanib در یک کارآزمایی بالینی مداوم برای پیشگیری از فیبروز ریوی پس از کووید قرار دارد (clinicaltrials.gov no.: NCT۰۴۱۹۶۸۰) (۷۰). پیوند ریه همچنان یک گزینه مناسب برای بیماران مبتلا به بیماری شدید ریوی لانگ کووید است و اگرچه نتایج کوتاه‌مدت خوب است، اما پیوند در این بیماران پیچیده همچنان چالش‌برانگیز است و نیاز به انتخاب دقیق بیمار دارد (۹۹).

## نتیجه‌گیری

عوارض تنفسی سندرم پس از کووید-۱۹ حاد (لانگ کووید) یک واقعیت بالینی پیچیده و شایع است که میلیون‌ها نفر را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار داده است. این مقاله نشان داد که پاتوفیزیولوژی این عوارض ریشه در ترکیبی از آسیب‌های مستقیم ویروسی، التهاب مزمن ناشی از پاسخ ایمنی ناکارآمد، اختلالات عمیق در ایمنی ذاتی و اکتسابی) شامل فعال‌سازی پایدار ماکروفاژها، NETosis، خستگی سلول‌های T و تولید اتوانتی‌بادی(، و آسیب‌های عروقی مانند میکروترومبوز دارد. این فرآیندهای پاتولوژیک به تظاهرات بالینی شایعی چون تنگی نفس و سرفه مزمن و ناهنجاری‌های عینی در عملکرد ریه) به ویژه

کاهش (DLCO و تصویربرداری) مانند GGO پایدار و علائم فیبروز (منجر می‌شوند. داده‌های موجود از ایران و منطقه غرب آسیا، همسو با مطالعات جهانی، بر بار قابل توجه این عوارض در جمعیت‌های محلی تأکید دارند. پایش بالینی ساختاریافته و طولانی‌مدت، با استفاده از ابزارهای عملکردی و تصویربرداری، برای شناسایی بیماران در معرض خطر پیشرفت بیماری و نیازمند مداخله، حیاتی است. فناوری‌های نوظهور مانند هوش مصنوعی می‌توانند نقش مهمی در کمی‌سازی عینی آسیب و پیش‌بینی پیامدها ایفا کنند. اگرچه واکسیناسیون و ظهور سوبیه‌های با بیماری‌زایی کمتر، تا حدی از بار لانگ کووید کاسته‌اند، اما این سندرم همچنان یک چالش بزرگ برای نظام‌های سلامت باقی خواهد ماند. در نهایت، درک عمیق‌تر مکانیسم‌های ایمونوپاتولوژیک، کلید اصلی برای توسعه درمان‌های هدفمند، فراتر از مراقبت‌های حمایتی فعلی است. تحقیقات آینده باید بر روی شناسایی بیومارکرها برای فنوتیپ‌بندی بیماران، انجام کارآزمایی‌های بالینی برای ارزیابی درمان‌های ضدالتهابی، ضدفیبروتیک و تعدیل‌کننده ایمنی، و ایجاد مدل‌های مراقبتی پایدار برای این جمعیت رو به رشد از بیماران مزمن، متمرکز شود. همکاری‌های بین‌المللی و ملی برای ایجاد کوهورت‌های بزرگ و هماهنگ، برای پاسخ به این سؤالات ضروری خواهد بود.

1. Al-Aly Z, Davis H, McCorkell L, Soares L, Wulf-Hanson S, Iwasaki A, et al. Long COVID science, research and policy. *Nat Med.* 2024;30(8):2148-64.
٢. Subramanian A, Nirantharakumar K, Hughes S, Myles P, Williams T, Gokhale KM, et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nat Med.* 2022;28(8):1706-14.
٣. Wulf-Hanson S, Abbafati C, Aerts JG, Al-Aly Z, Ashbaugh C, Ballouz T, et al. Estimated Global Proportions of Individuals With Persistent Fatigue, Cognitive, and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *Jama.* 2022;328(16):1604-15.
٤. Bull-Otterson L. Post-COVID conditions among adult COVID-19 survivors aged 18–64 and ≥ 65 years—United States, March 2020–November 2021. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2022;71.
٥. Ceban F, Ling S, Lui LMW, Lee Y, Gill H, Teopiz KM, et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2022;101:93-135.
٦. Ayoubkhani D, Bosworth ML, King S, Pouwels KB, Glickman M, Nafilyan V, et al. Risk of Long COVID in People Infected With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 After 2 Doses of a Coronavirus Disease 2019 Vaccine: Community-Based, Matched Cohort Study. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(9):ofac464.
٧. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27(4):601-15.
٨. Huang L, Li X, Gu X, Zhang H, Ren L, Guo L, et al. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet Respir Med.* 2022;10(9):863-76.
٩. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(4):e102-e7.
١٠. Thaweethai T, Jolley SE, Karlson EW, Levitan EB, Levy B, McComsey GA, et al. Development of a Definition of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection. *Jama.* 2023;329(22):1934-46.
١١. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med.* 2022;28(3):583-90.
١٢. Xie Y, Al-Aly Z. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(5):311-21.
١٣. Mancini DM, Brunjes DL, Lala A, Trivieri MG, Contreras JP, Natelson BH. Use of Cardiopulmonary Stress Testing for Patients With Unexplained Dyspnea Post-Coronavirus Disease. *JACC Heart Fail.* 2021;9(12):927-37.
١٤. Kedor C, Freitag H, Meyer-Arndt L, Wittke K, Hanitsch LG, Zoller T, et al. A prospective observational study of post-COVID-19 chronic fatigue syndrome following the first pandemic wave in Germany and biomarkers associated with symptom severity. *Nat Commun.* 2022;13(1):5104.
١٥. Larsen NW, Stiles LE, Shaik R, Schneider L, Muppidi S, Tsui CT, et al. Characterization of autonomic symptom burden in long COVID: A global survey of 2,314 adults. *Front Neurol.* 2022;13:1012668.
١٦. Williamson AE, Tydeman F, Miners A, Pyper K, Martineau AR. Short-term and long-term impacts of COVID-19 on economic vulnerability: a population-based longitudinal study (COVIDENCE UK). *BMJ Open.* 2022;12(8):e065083.
١٧. Ziauddeen N, Gurdasani D, O'Hara ME, Hastie C, Roderick P, Yao G, et al. Characteristics and impact of Long Covid: Findings from an online survey. *PLoS One.* 20(٣):١٧;٢٢e0264331.
١٨. George PM, Barratt SL, Condliffe R, Desai SR, Devaraj A, Forrest I, et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax.* 2020;75(11):1009-16.
١٩. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet respiratory medicine.* 2020;8(4):420-2.
٢٠. Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J.* 2020;55:(٤)
٢١. Mehandru S, Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat Immunol.* 2022;23(2):194-202.
٢٢. Spruit MA, Holland AE, Singh SJ, Tonia T, Wilson KC, Troosters T. COVID-19: interim guidance on rehabilitation in the hospital and post-hospital phase from a European Respiratory Society- and American Thoracic Society-coordinated international task force. *Eur Respir J.* 2020;56:(١)
٢٣. Singh SJ, Barradell AC, Greening NJ, Bolton C, Jenkins G, Preston L, et al. British Thoracic Society survey of rehabilitation to support recovery of the post-COVID-19 population. *BMJ open.* 2020;10(12):e040213.
٢٤. Spagnolo P, Balestro E, Aliberti S, Cocconcilli E, Biondini D, Casa GD, et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *Lancet Respir Med.* 2020;8(8):750-2.
٢٥. Han X, Fan Y, Alwalid O, Li N, Jia X, Yuan M, et al. Six-month Follow-up Chest CT Findings after Severe COVID-19 Pneumonia. *Radiology.* 2021;299(1):E177-e86.
٢٦. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nature Reviews Microbiology.* 2023;21(3):133-46.
٢٧. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):2٨٠-٢٩١e8.
٢٨. Cambon A, Guervilly C, Deltell C, Potere N, Bachelier R, Tellier E, et al. Caspase-1 activation, IL-1/IL-6 signature and IFN $\gamma$ -induced chemokines in lungs of COVID-19 patients. *Frontiers in Immunology.* 2025;15:1493306.
٢٩. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(10):1135-40.
٣٠. Evangelou K, Veroutis D, Paschalaki K, Foukas PG, Lagopati N, Dimitriou M, et al. Pulmonary infection by SARS-CoV-2 induces senescence accompanied by an inflammatory phenotype in severe COVID-19: possible implications for viral mutagenesis. *Eur Respir J.* 2022;60:(١)
٣١. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med.* 2020;26(10):1636-43.
٣٢. McDonald LT. Healing after COVID-19: are survivors at risk for pulmonary fibrosis? *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology.* 2021;320(2):L257-L65.
٣٣. Pillay J, Flikweert AW, van Meurs M, Grootenboers MJ, van der Sar-van der Brugge S, van der Voort PH, et al.

- Extracellular matrix turnover in severe COVID-19 is reduced by corticosteroids. *Respiratory Research*. 2025;26(1):32.
- ٢٤ Vreeman ECA, Pillay J, Burgess JK. Post-COVID pulmonary sequelae: Mechanisms and potential targets to reduce persistent fibrosis. *Pharmacology & Therapeutics*. 2025;272:108891.
- ٢٥ Brambilla M, Fumoso F, Conti M, Becchetti A, Bozzi S, Mencarini T, et al. Low-grade inflammation in long COVID syndrome sustains a persistent platelet activation associated with lung impairment. *Basic to Translational Science*. 2025;10(1):20-39.
- ٢٦ Yanhui L, Jiangang W, Jianping G, Tao W. Post-COVID-19 syndrome and low-grade inflammation: exploring gender and occupational inequalities in a retrospective cohort study. *International Health*. 2025:ihaf021.
- ٢٧ Zuo W, He D, Liang C, Du S, Hua Z, Nie Q, et al. The persistence of SARS-CoV-2 in tissues and its association with long COVID symptoms: a cross-sectional cohort study in China. *The Lancet Infectious Diseases*. 2024;24(8):845-55.
- ٢٨ Zollner A, Koch R, Jukic A, Pfister A, Meyer M, Rössler A, et al. Postacute COVID-19 is characterized by Gut Viral Antigen Persistence in Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2022;163(2):495-506.e8.
- ٢٩ Goh D, Lim JCT, Fernández SB, Joseph CR, Edwards SG, Neo ZW, et al. Case report: Persistence of residual antigen and RNA of the SARS-CoV-2 virus in tissues of two patients with long COVID. *Front Immunol*. 2022;13:939989.
- ٤٠ Su Y, Yuan D, Chen DG, Ng RH, Wang K, Choi J, et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell*. 2022;185(5):881-95.e20.
- ٤١ Krivosikova L, Kuracinova T, Martanovic P, Hyblova M, Kaluzay J, Uhrinova A, et al. Long COVID Complicated by Fatal Cytomegalovirus and Aspergillus Infection of the Lungs: An Autopsy Case Report. *Viruses*. 2023;15.(٩)
- ٤٢ Zubchenko S, Kril I, Nadizhko O, Matsyura O, Chopyak V. Herpesvirus infections and post-COVID-19 manifestations: a pilot observational study. *Rheumatology international*. 2022;42(9):1523-30.
- ٤٣ Aktaş B, Aslim B. Gut-lung axis and dysbiosis in COVID-19. *Turkish journal of biology*. 2020;44(7):2.٧٢-٧٥
- ٤٤ Allali I, Bakri Y, Amzazi S, Ghazal H. Gut-Lung axis in COVID-19. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*. 2021;2021(1):6655380.
- ٤٥ Kaushik P, Kumari M, Singh NK, Suri A. The role of gut microbiota in etiopathogenesis of long COVID syndrome. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2023;44(2):113-4.
- ٤٦ Westphalen K, Gusarova GA, Islam MN, Subramanian M, Cohen TS, Prince AS, et al. Sessile alveolar macrophages communicate with alveolar epithelium to modulate immunity. *Nature*. 2014;506(7489):503-6.
- ٤٧ Wynn TA, Vannella KM. Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis. *Immunity*. 2016;44(3):450-62.
- ٤٨ Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):355-62.
- ٤٩ Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004;303(5663):1532-5.
- ٥٠ Middleton EA, He XY, Denorme F, Campbell RA, Ng D, Salvatore SP, et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood*. 2020;136(10):1169-79.
- ٥١ Blanch-Ruiz MA, Ortega-Luna R, Gómez-García G, Martínez-Cuesta M, Álvarez Á. Role of Neutrophil Extracellular Traps in COVID-19 Progression: An Insight for Effective Treatment. *Biomedicines*. 2021;10.(١)
- ٥٢ Shafqat A, Omer MH, Albalkhi I, Alabdul Razzak G, Abdulkader H, Abdul Rab S, et al. Neutrophil extracellular traps and long COVID. *Front Immunol*. 2023;14:1254310.
- ٥٣ Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*. 2020;11:827.
- ٥٤ Phetsouphanh C, Darley DR, Wilson DB, Howe A, Munier CML, Patel SK, et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol*. 2022;23(2):210-6.
- ٥٥ Hopkins FR, Govender M, Svanberg C, Nordgren J, Waller H, Nilsson-Augustinsson A, et al. Major alterations to monocyte and dendritic cell subsets lasting more than 6 months after hospitalization for COVID-19. *Front Immunol*. 2022;13:1082912.
- ٥٦ Korobova ZR, Arsentieva NA, Butenko AA, Kudryavtsev IV, Rubinstein AA, Turenko AS, et al. T Cell Dynamics in COVID-19, Long COVID and Successful Recovery. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(15):7258.
- ٥٧ Haunhorst S, Bloch W, Javelle F, Krüger K, Baumgart S, Drube S, et al. A scoping review of regulatory T cell dynamics in convalescent COVID-19 patients—indications for their potential involvement in the development of Long COVID? *Frontiers in immunology*. 2022;13:1070994.
- ٥٨ Szabo PA, Dogra P, Gray JI, Wells SB, Connors TJ, Weisberg SP, et al. Longitudinal profiling of respiratory and systemic immune responses reveals myeloid cell-driven lung inflammation in severe COVID-19. *Immunity*. 2021;54(4):797-814.e6.
- ٥٩ Wang EY, Mao T, Klein J, Dai Y, Huck JD, Liu F, et al. Diverse Functional Autoantibodies in Patients with COVID-19. *medRxiv*. 2021.
- ٦٠ Chang SE, Feng A, Meng W, Apostolidis SA, Mack E, Artandi M, et al. New-onset IgG autoantibodies in hospitalized patients with COVID-19. *Nature communications*. 2021;12(1):5417.
- ٦١ Knight JS, Caricchio R, Casanova JL, Combes AJ, Diamond B, Fox SE, et al. The intersection of COVID-19 and autoimmunity. *J Clin Invest*. 2021;131.(٧٤)
- ٦٢ Quan TE, Roman RM, Rudenga BJ, Holers VM, Craft JE. Epstein-Barr virus promotes interferon- $\alpha$  production by plasmacytoid dendritic cells. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62(6):1693-701.
- ٦٣ Severa M, Giacomini E, Gafa V, Anastasiadou E, Rizzo F, Corazzari M, et al. EBV stimulates TLR-and autophagy-dependent pathways and impairs maturation in plasmacytoid dendritic cells: implications for viral immune escape. *European journal of immunology*. 2013;43(1):147-58.
- ٦٤ Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370.(٦٥١٥)
- ٦٥ Wallukat G, Hohberger B, Wenzel K, Fürst J, Schulze-Rothe S, Wallukat A, et al. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms. *J Transl Autoimmun*. 2021;4:100100.
- ٦٦ Talwar S, Harker JA, Openshaw PJM, Thwaites RS. Autoimmunity in long COVID. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2025;155(4):1082-94.
- ٦٧ Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, Solis-Navarro L, Burgos F, Puppo H, et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology*. 2021;27(4):328-37.
- ٦٨ Frijia-Masson J, Debray M-P, Gilbert M, Lescure F-X, Travert F, Borie R, et al. Functional characteristics of patients

- with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection. *European Respiratory Journal*. 2020;56.(Y)
- .٦٩ Zhao YM, Shang YM, Song WB, Li QQ, Xie H, Xu QF, 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.
- .٧٠ Cha MJ, Solomon JJ, Lee JE, Choi H, Chae KJ, Lee KS, et al. Chronic lung injury after COVID-19 pneumonia: clinical, radiologic, and histopathologic perspectives. *Radiology*. 2024;310(1):e231643.
- .٧١ González J, Benítez ID, Carmona P, Santistevé S, Monge A, Moncusí-Moix A, et al. Pulmonary Function and Radiologic Features in Survivors of Critical COVID-19: A 3-Month Prospective Cohort. *Chest*. 2021;160(1):187-98.
- .٧٢ Wu X, Liu X, Zhou Y, Yu H, Li R, Zhan Q, et al. 3-month, 6-month-, 1-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(7):747-54.
- .٧٣ Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Muller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246(3):697-722.
- .٧٤ Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology*. 2020;295(3):200463.
- .٧٥ Han X, Chen L, Fan Y, Alwalid O, Jia X, Zheng Y, et al. Longitudinal assessment of chest CT findings and pulmonary function after COVID-19 infection. *Radiology*. 2023;307(2):e222888.
- .٧٦ Hovvinga M, Sprengers R, Kauczor H-U, Schaefer-Prokop C. CT imaging of interstitial lung diseases. *Multidetector-row CT of the thorax*: Springer; 2016. p. 105-30.
- .٧٧ Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J*. 2020;41(32):3038-44.
- .٧٨ Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145-7.
- .٧٩ Iba T, Connors JM, Levy JH. What Role Does Microthrombosis Play in Long COVID? *Semin Thromb Hemost*. 2024;50.٣٦-٥٢٧:(٤)
- .٨٠ Xiang M, Jing H, Wang C, Novakovic VA, Shi J. Persistent lung injury and prothrombotic state in long COVID. *Frontiers in immunology*. 2022;13:862522.
- .٨١ Evbuomwan O, Engelbrecht G, Bergman MV, Mokwena S, Ayeni OA. Lung perfusion findings on perfusion SPECT/CT imaging in non-hospitalized de-isolated patients diagnosed with mild COVID-19 infection. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2021;52(1):144.
- .٨٢ Cueto-Robledo G, Porres-Aguilar M, Puebla-Aldama D, del Pilar Barragan-Martinez M, Jurado-Hernández MY, García-César M, et al. Severe pulmonary hypertension: an important sequel after severe post-acute COVID-19 pneumonia. *Current Problems in Cardiology*. 2022;47(3):101004.
- .٨٣ Voicu S, Ketfi C, Stépanian A, Chousterman BG, Mohamedi N, Siguret V, et al. Pathophysiological processes underlying the high prevalence of deep vein thrombosis in critically ill COVID-19 patients. *Frontiers in Physiology*. 2021;11:608788.
- .٨٤ Azzolini E, Levi R, Sarti R, Pozzi C, Mollura M, Mantovani A, et al. Association Between BNT162b2 Vaccination and Long COVID After Infections Not Requiring Hospitalization in Health Care Workers. *Jama*. 2022;328(7):676-8.
- .٨٥ Byambasuren O, Stehlik P, Clark J, Alcorn K, Glasziou P. Effect of covid-19 vaccination on long covid: systematic review. *BMJ Med*. 2023;2(1):e000385.
- .٨٦ Halfmann PJ, Iida S, Iwatsuki-Horimoto K, Maemura T, Kiso M, Scheaffer SM, et al. SARS-CoV-2 Omicron virus causes attenuated disease in mice and hamsters. *Nature*. 2022;603(7902):687-92.
- .٨٧ Tsakok MT, Watson RA, Saujani SJ, Kong M, Xie C, Peschl H, et al. Reduction in chest CT severity and improved hospital outcomes in SARS-CoV-2 omicron compared with delta variant infection. *Radiology*. 2023;306(1):261-9.
- .٨٨ Li L, Qin L, Xu Z, Yin Y, Wang X, Kong B, et al. Using artificial intelligence to detect COVID-19 and community-acquired pneumonia based on pulmonary CT: evaluation of the diagnostic accuracy. *Radiology*. 2020;296(2):E65-E71.
- .٨٩ Chassagnon G, Vakalopoulou M, Régent A, Zacharaki EI, Aviram G, Martin C, et al. Deep learning-based approach for automated assessment of interstitial lung disease in systemic sclerosis on CT images. *Radiology: Artificial Intelligence*. 2020;2(4):e190006.
- .٩٠ Hasenstab KA, Tabalon J, Yuan N, Retson T, Hsiao A. CNN-based deformable registration facilitates fast and accurate air trapping measurements at inspiratory and expiratory CT. *Radiology: Artificial Intelligence*. 2021;4(1):e210211.
- .٩١ Wang S, Zha Y, Li W, Wu Q, Li X, Niu M, et al. A fully automatic deep learning system for COVID-19 diagnostic and prognostic analysis. *European Respiratory Journal*. 2020;56.(Y)
- .٩٢ Wang R, Jiao Z, Yang L, Choi JW, Xiong Z, Halsey K, et al. Artificial intelligence for prediction of COVID-19 progression using CT imaging and clinical data. *European radiology*. 2022;32(1):205-12.
- .٩٣ Lassau N, Ammari S, Chouzenoux E, Gortais H, Herent P, Devilder M, et al. Integrating deep learning CT-scan model, biological and clinical variables to predict severity of COVID-19 patients. *Nature communications*. 2021;12(1):634.
- .٩٤ Zhang M, Zeng X, Huang C, Liu J, Liu X, Xie X, et al. An AI-based radiomics nomogram for disease prognosis in patients with COVID-19 pneumonia using initial CT images and clinical indicators. *International Journal of Medical Informatics*. 2021;154:104545.
- .٩٥ Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, Lam JL, Benedetti G, Mak SM, et al. Persistent post-COVID-19 interstitial lung disease. An observational study of corticosteroid treatment. *Annals of the American Thoracic Society*. 2021;1٨٠٦-٧٩٩:(٥)٨
- .٩٦ Crothers K, DeFaccio R, Tate J, Alba PR, Goetz MB, Jones B, et al. Dexamethasone in hospitalised COVID-19 patients not on intensive respiratory support. *European Respiratory Journal*. 2022;60.(١)
- .٩٧ Group RC. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *New England journal of medicine*. 2021;384(8):693-704.
- .٩٨ George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(8):807-15.
- .٩٩ Cerier E, Lung K, Kurihara C, Bharat A. Lung transplantation in coronavirus-19 patients: what we have learned so far. *Clinics in chest medicine*. 2022;44(2):347.