

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЗАХАРОВА  
АННА ВАЛЕРЬЕВНА

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДИКИ ТРЕХМЕРНОЙ СВЕРХБЫСТРОЙ  
ДИНАМИЧЕСКОЙ КОНТРАСТНОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ  
ТОМОГРАФИИ ЛЕГКИХ У РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ COVID-19

3.1.25. Лучевая диагностика

ДИССЕРТАЦИЯ  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Поздняков Александр Владимирович

Санкт-Петербург

2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	5
ВВЕДЕНИЕ .....	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	18
1.1 Патогенез новой коронавирусной инфекции COVID-19.....	18
1.1.1 Общие сведения о возбудителе COVID-19.....	18
1.1.2 Молекулярные основы патогенеза COVID-19.....	18
1.1.3 Патофизиологические особенности реакции легочной паренхимы на острое повреждение легких при COVID-19.....	24
1.2 Лучевая диагностика Новой коронавирусной инфекции .....	26
1.2.1 Лучевые проявления COVID-19 пневмонии в зависимости от вирусного повреждения и иммунного ответа.....	26
1.2.2 Лучевые проявления морфологических изменений легких при легкой форме течения COVID-19.....	28
1.2.3 Лучевые проявления морфологических изменений легких при средней и тяжелой форме течения COVID-19.....	30
1.2.4 Лучевые проявления повреждения эндотелия при COVID-19 .....	31
1.2.5 Лучевые проявления повреждения воздухоносных путей при COVID-19....	35
1.2.6 Лучевые проявления последствий перенесенной COVID-19 пневмонии.....	35
1.3 Современные лучевые методы исследования в диагностике нарушений легочной перфузии .....	40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	50
2.1 Общая характеристика материала.....	50
2.1.1 Клиническая характеристика обследуемых больных .....	50
2.1.2 Распределение групп по степени тяжести течения заболевания .....	52
2.1.3 Распределение групп больных по данным СКТ .....	53
2.2 Методика выполнения СКТ легких .....	55

2.3 Исследование перфузии легких с помощью методики перфузионной МРТ в режиме динамической восприимчивости контраста на МР- томографе с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла.....	56
2.4 Методика цифровой морфометрии для определения выраженности легочного фиброза по данным аутопсии у реконвалесцентов COVID-19 и сопоставления с данными количественной КТ легких в острой фазе заболевания.....	60
2.5 Предобработка данных МРТ .....	62
2.5.1 Апробация методики постпроцессинговой обработки данных МР-перфузии .....	62
2.5.2 Практическое применение методики постпроцессинговой обработки данных МР-перфузии.....	65
2.6 Предобработка данных КТ .....	67
2.7 Предобработка данных патоморфологического исследования .....	69
2.8 Статистический анализ полученных данных.....	71
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ .....	73
3.1 Предварительные данные по анализу лёгочной перфузии у здоровых людей.	73
3.2 Клиническая характеристика пациентов, перенесших COVID-19 .....	74
3.2.1 Характеристика пациентов без признаков инфильтративных изменений легких по данным СКТ.....	74
3.2.2 Характеристика пациентов с поражением до 50% легочной паренхимы по данным СКТ .....	76
3.2.3 Характеристика пациентов с поражением более 50% легочной паренхимы по данным СКТ .....	78
3.2.4 Межгрупповой анализ пациентов, перенёсших COVID-19 .....	81
3.3 Результаты исследования легочной перфузии у пациентов с ранее перенесенной COVID-19 пневмонией.....	84
3.4 Результаты корреляции данных МР-перфузии легких у пациентов с перенесенной COVID-19 с количественной оценкой КТ-изображений острой фазы заболевания .....	87

3.5 Модель ассоциации КТ-сигнала с гистологической картиной у пациентов, перенесших COVID-19 и умерших от других причин.....	90
3.5.1 Количественная оценка поражения легких при КТ грудной клетки.....	90
3.5.2 Результаты цифровой морфометрии.....	91
3.6 Концептуальная модель зависимости количественных параметров МР-перфузии от выраженности фиброза легких.....	94
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	104
ВЫВОДЫ .....	107
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	108
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	109
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	110
ПРИЛОЖЕНИЕ .....	134

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АПФ2 (ACE2) - ангиотензинпревращающий фермент II

МРТ - магнитно-резонансная томография

ОКС – острый коронарный синдром

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОРДС - острый респираторный дистресс-синдром

ОФО - острая фибринозная организующаяся пневмония

ОЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПКТ – перфузионная компьютерная томография

РФП – радиофармацевтический препарат

ЦНС - Центральная нервная система

ASL - артериальная спиновая маркировка

CASL (Continuous Arterial Spin Labeling) - непрерывная артериальная спиновая маркировка

DSC (dynamic susceptibility contrast) - режим динамической восприимчивости контраста

ERGIC (ER–Golgi intermediate compartment) - промежуточный компартмент Гольджи эндоплазматической сети

IVIM (IntraVoxel Incoherent Motion) – интравоксельное инкогерентное движение

NSA (number of signal averages/acquisitions) - количество усреднений

PASL (pulsed arterial spin labeling) - артериальная спиновая маркировка

PCASL (pseudocontinuous arterial spin labeling) - псевдонепрерывная артериальная спиновая маркировка

PRR (Pattern recognition receptors) - рецепторы распознавания образов

rMTT (relative mean transit time) - относительное среднее время пассажа

ROI (region of interest) – зона интереса

rPBF (relative pulmonary blood flow) - относительный объем легочного кровотока

rPBV (relative pulmonary blood volume) - относительный объем легочной крови

sСТА - субтракционная КТ-ангиография

TR/TE (repetition time/echo time) - время повторения/время эха

## ВВЕДЕНИЕ

## Актуальность темы исследования

Уровень летальности от COVID-19 варьируется в разных странах и колеблется от 4,9% до 0,37%, в России летальность составила до 1,74% по данным ВОЗ (Андреевко А.А. и др., 2023; Mathieu L.C. et al., 2020). По данным исследователей примерно у 70-80% пациентов, выздоровевших от COVID-19, сохраняется по крайней мере один или более симптомов (Carfi A. et al., 2020; Liu J. et al., 2020). Наличие сохраняющихся симптомов у реконвалесцентов COVID-19 получило название постковидного синдрома или лонг-COVID.

По предварительным данным, более чем у трети реконвалесцентов сохраняются фиброзные изменения в раннем периоде после перенесенного COVID-19 (Сперанская А.А. и др., 2022; Liu X. et al., 2020, Groff D. et al., 2021).

По данным мета-анализа, проведенных Watanabe et al. (Watanabe A. et al., 2022), было показано, что остаточные изменения в легких у пациентов, перенесших COVID-19, могут составлять до 33% в группе. При этом в группе пациентов, перенесших SARS-CoV-1, и выживших после тяжелого острого респираторного синдрома, в 30-40% случаев наблюдались изменения в легких через 6-12 месяцев (Hui D.S., 2005 ; Zhang P. et al., 2020).

По данным ряда исследователей (Lucatelli P. et al., 2020, Dhawan R.T. et al., 2021; Buonsenso D. et al., 2021) , нарушения перфузии легких являются важным патофизиологическим механизмом не только острой фазы COVID-19 и развития дыхательной недостаточности, но и возникновения отдаленных последствий в виде фиброза легких.

На сегодняшний день одной из перспективных методик диагностики легочной патологии является перфузионная компьютерная томография (Ильина Н.А., 2015). Стоит отметить, что несмотря на перспективность использования перфузионной КТ для оценки патофизиологии легких, существует ряд ограничений к ее

применению. До настоящего времени нет единого мнения по методике постпроцессинговой обработки данных перфузионной КТ, в первую очередь, при выборе зоны установки и площади ROI в патологическом очаге с учетом гетерогенности его макроструктуры (зоны распада, инфильтрации, новообразованной ткани), что оказывает существенное влияние на показатели перфузии (Лагкуева И.Д. и др., 2020, Liu S., 2013). По мнению ряда авторов, перфузионная КТ малоэф-фективна при мелкоочаговых изменениях в легких (Троценко С.Д. и др., 2015; Солодкий В.А. и др., 2016; Mazzei M. A. et al., 2013). Не определены четкие показания к выполнению ПКТ в зависимости от клинико-диагностической ситуации (Лагкуева И.Д. и др., 2020).

В последние годы значительный интерес вызывает использование МР-томографии легких при различных заболеваниях (Hatabu H. et al., 1996, Vogt F.M. et al., 2003). В связи с этим, МРТ с динамическим контрастным усилением стали использовать при заболеваниях легких, таких как тромбоэмболия легочной артерии (Amundsen T. et al., 2002), хроническая обструктивная болезнь легких (Ley-Zaporozhan J. et al., 2007), муковисцидоз (Eichinger M. et al., 2012), легочная гипертензия (Ley S. et al., 2007) и некоторых других (Risse F. et al., 2011).

Весьма перспективной методикой при исследовании легких является внедрение в клиническую практику МР-перфузионного исследования (Ohno Y. et al., 2004; Fink C. et al., 2004; Morino S. et al., 2006; Bolar D.S. et al., 2006). Накопленный клинический опыт показал, что с помощью МР-перфузии может быть получена ценная дополнительная информация. В исследовании Bolar и соавт. (Bolar D.S. et al., 2006) оценивали региональный легочный кровоток (rPBF) у 7 здоровых добровольцев, и полученное исследователями расчётное значение региональной перфузии составило в 5,5 мл/г/мин, что сопоставимо с другими методами оценки перфузии легких. В исследовании Fink et al. (Fink C. et al., 2004) перфузионная МРТ-визуализация позволила достичь высокой чувствительности (88-94%), специфичности (100%) и точности (90-95%) в выявлении нарушений перфузии в сравнении с другими методами, например, сцинтиграфией. В



исследовании Morino et al. (Morino S. et al., 2006) у больных ХОБЛ с эмфиземой наблюдалась низкая степень контрастного усиления, а картина распределения перфузии при ХОБЛ значительно отличалась от таковой при сосудистой обструкции. В исследовании Ohno et al. (Ohno Y. et al., 2004) с использованием перфузионной МРТ с контрастным усилением у больных ХОБЛ, средняя скорость легочного кровотока (PBF), среднее транзитное время (МТТ) и объем легочной крови (PBV) были диффузно снижены, и изменения перфузии были гетерогенными. Однако следует признать, что несмотря на освещение некоторыми исследователями (Zhou I.Y. et al., 2023; Yu J.Z. et al., 2022), диагностических возможностей МР-перфузионных методов для выявления отдаленных последствий перенесенной COVID-19 пневмонии, данный метод не нашел пока широкого применения в клинической практике.

Лишь в единичных работах приведены данные об использовании метода МР-перфузии у пациентов с COVID-19. Обобщающие работы, объективно оценивающие современные диагностические возможности МР-перфузии в постковидном периоде, отсутствуют. Неясна диагностическая роль методики трехмерной сверхбыстрой динамической контрастной магнитно-резонансной томографии легких у реконвалесцентов COVID-19 при различной степени поражения легочной ткани. Не разработаны методы сравнительной количественной оценки КТ легких, МР-перфузии и морфологических изменений, а также значение результатов цифровой морфометрии в оценке отдаленных последствий COVID-19. Существующие подходы к оценке легочной перфузии, результатов компьютерной томографии, морфологических данных в клинической практике всё еще остаются зависимыми от субъективной интерпретации врачей-экспертов.

Таким образом, все вышеизложенное обуславливает высокую актуальность целенаправленного изучения диагностических возможностей методики трехмерной сверхбыстрой динамической контрастной магнитно-резонансной

томографии легких у реконвалесцентов COVID-19 применительно к задачам клинической практики.

### Степень разработанности темы исследования

В настоящее время распространенной методикой диагностики COVID-19 пневмонии является компьютерная томография (Kwee and Kwee 2020; Rubin et al. 2020). В начале пандемии были определены характерные для COVID-пневмонии КТ-паттерны: зоны «матового стекла», участки консолидации, ретикулярные изменения (в т.ч. по типу «бульжной мостовой»), симптом «обратного гало» и другие характерные для организующейся пневмонии симптомы. Вместе с тем, несмотря на широкое применение спиральной компьютерной томографии (СКТ) в диагностике вирусной пневмонии, для оценки объема поражения в большинстве случаев используется эмпирическая визуальная шкала, предложенная в начале пандемии (*Временные Методические Рекомендации: Профилактика, Диагностика и Лечение Новой Коронавирусной Инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020)*). В дальнейшем предпринимались попытки количественно оценить КТ-изображения (Lanza E. et al., 2020; Shalmon T. et al., 2022; Caruso D. et al., 2022), в том числе для сравнения с другими методиками визуальной оценки поражения легких (Shen C. et al., 2020).

Патоморфологическое исследование должно объяснять нарушения перфузии легких в постковидном периоде, однако в клинической практике традиционно используется качественное описание гистологической картины, что затрудняет прямое сопоставление с результатами данных лучевых методов исследования. Методы количественной оценки фиброза в гистологических образцах ограничены (Testa L.C. et al., 2021).

Существующие подходы к оценке легочной перфузии, результатов компьютерной томографии, морфологических данных в клинической практике

зависят от субъективной интерпретации врачей-экспертов. Отсутствие количественных характеристик препятствует прямому сопоставлению результатов.

Методика МР-перфузионного исследования достаточно подробно освещена и используется преимущественно для исследования головного мозга. В других же областях, в том числе в пульмонологии, использование данной методики не отражено. Наибольший интерес исследователей привлекает внимание методика трехмерной сверхбыстрой динамической контрастной магнитно-резонансной томографии легких. Особенный интерес вызывает использование магнитно-резонансной перфузии в оценке изменений легочной паренхимы у реконвалесцентов COVID-19. На сегодняшний момент в отечественной литературе практически отсутствует опыт использования подобной методики в диагностике пост-COVID-19 изменений легких. В зарубежной литературе встречаются лишь единичные исследования (Zhou I.Y. et al., 2023), в которых отсутствуют методологические подходы к оценке результатов, получаемых при МР-перфузии легких. Кроме того, среди исследователей нет единого мнения о диагностических возможностях методики трехмерной сверхбыстрой динамической контрастной магнитно-резонансной томографии легких, а роль различных способов нормирования сигнала и его обработки затрудняет количественную оценку результатов исследований по данной теме.

### Цель исследования

Улучшить диагностику структурно-функциональных изменений в легких у реконвалесцентов COVID-19 с использованием методики трехмерной сверхбыстрой динамической контрастной магнитно-резонансной томографии.

### Задачи исследования

1. Изучить возможности и разработать метод количественной оценки легочной перфузии с использованием методики трехмерной сверхбыстрой динамической контрастной магнитно-резонансной томографии у пациентов с ранее перенесенной COVID-19 пневмонией;
2. Определить роль и разработать алгоритм количественного анализа данных КТ в оценке поражения легочной ткани при COVID-19 пневмонии;
3. Разработать оптимальную методику цифровой морфометрии препаратов легочной ткани для количественной характеристики фиброзных изменений легочной ткани;
4. Разработать концептуальную математическую модель для сопоставления количественных данных, полученных при проведении компьютерной томографии и цифровой морфометрии, с данными, полученными с использованием МР-перфузии легких у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции, для определения ожидаемой доли фиброзных изменений легочной ткани.

### Научная новизна исследования

Впервые проведена количественная оценка легочной перфузии с использованием трехмерной сверхбыстрой динамической контрастной магнитно-резонансной томографии у пациентов с ранее перенесенной COVID-19 пневмонией и изучение возможности оценки легочной перфузии при МРТ. Оптимизирован алгоритм количественной оценки данных компьютерной томографии пациентов с подтвержденной COVID-19 инфекцией. Впервые разработан подход к количественной оценке легочного фиброза с использованием цифровой морфометрии. Впервые разработана концептуальная математическая модель для сопоставления количественных данных, полученных при проведении

компьютерной томографии и цифровой морфометрии, с данными, полученными с использованием МР-перфузии легких у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции. Впервые обосновано моделирование зависимости кривых «интенсивность сигнала - время» сплайн-трансформациями с применением бета-распределения.

### Теоретическая и практическая значимость работы

На основе проведенного исследования разработана и внедрена в клиническую практику методика трехмерной сверхбыстрой динамической контрастной магнитно-резонансной томографии у пациентов с ранее перенесенной COVID-19 пневмонией для диагностики ожидаемой доли фиброзных изменений легочной ткани.

Полученные данные позволяют получить дополнительные сведения о нарушениях легочной перфузии у пациентов, перенесших COVID-19, и определить диагностические критерии изменения перфузии в зависимости от тяжести течения заболевания.

Установлены роль и значение количественного анализа патоморфологических и КТ-данных сопоставления результатов исследований для объективной оценки патологических изменений в легких у пациентов с перенесенной COVID-19 пневмонией.

Сформулированы практические рекомендации по применению методики трехмерной сверхбыстрой динамической контрастной магнитно-резонансной томографии у пациентов с ранее перенесенной COVID-19 пневмонией с целью повышения эффективности диагностики постковидных изменений в легких.

Разработанная методика трехмерной сверхбыстрой динамической контрастной магнитно-резонансной томографии с использованием алгоритма количественного анализа полученных данных может быть воспроизведена на любом аппарате МРТ.

Полученные в работе данные могут использоваться в клинической практике и инструментальной диагностике для определения групп пациентов, которым требуется специфическое лечение пост-COVID-19 лёгочного фиброза.

#### Методология и методы исследования

Методология исследования базируется на практических и теоретических сведениях как отечественной, так и зарубежной литературы в области лучевой диагностики.

Объект исследования: в первой части исследования - пациенты с клиническими и КТ-данными о перенесенной новой коронавирусной инфекции, как с наличием пневмонической инфильтрации разной степени выраженности, так и без признаков поражения легких; во второй части исследования - данные пациентов - реконвалесцентов COVID-19 (результаты КТ в острой фазе болезни и гистологические образцы легочной ткани, полученные в ходе аутопсии), умерших после острой фазы COVID-19 от внелегочных причин, и данные пациентов, умерших вскоре после госпитализации от внелегочных причин, без каких-либо признаков заболеваний легких, в том числе по результатам аутопсии.

Предмет исследования – диагностические критерии и параметры количественной оценки легочной перфузии с использованием трехмерной сверхбыстрой динамической контрастной магнитно-резонансной томографии у пациентов с ранее перенесенной COVID-19 пневмонией.

Работа выполнена в соответствии с современными требованиями к научно-исследовательской работе.

#### Положения, выносимые на защиту

1. Методика трехмерной сверхбыстрой динамической контрастной магнитно-резонансной томографии является высокоинформативным неинвазивным методом исследования, позволяющим изучить изменения кровотока у пациентов с ранее перенесенной COVID-19 пневмонией;

2. Изменения МР-перфузии легких у пациентов с ранее перенесенной COVID-19 пневмонией в группах «без инфильтрации», «легкое поражение» и «тяжелое поражение» сопровождаются типичными количественными характеристиками;

3. Разработанная концептуальная математическая модель для сопоставления количественных данных, полученных при проведении компьютерной томографии, цифровой морфометрии, МР-перфузии легких у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции, позволяет получить ценные данные, необходимые для оценки анатомических, физиологических и морфологических изменений в легких.

#### Степень достоверности результатов и апробация результатов

Достаточное число клинических наблюдений, выбранных в соответствии с целью и задачами настоящего исследования, использование адекватных статистических методов обработки данных делают результаты и выводы диссертационного исследования достоверными и обоснованными.

Положения работы доложены на:

Европейском Конгрессе Радиологии-2022 (ECR, Vienna, Austria, 2022);

Всероссийской научно-практической конференции «Инновационные технологии диагностики и лечения в многопрофильном медицинском стационаре» (Санкт-Петербург, Россия, 2023);

Конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов (Санкт-Петербург, Россия, 2023);

Апробация работы состоялась на базе ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский Университет" МЗ РФ (г. Санкт-Петербург, Россия), по результатам которого была рекомендована к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.25 Лучевая диагностика (медицинские науки).

#### Личный вклад автора в проведении исследования

Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором. Все работы выполнены на базе ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский Университет" МЗ РФ (г. Санкт-Петербург, Россия).

Самостоятельно написан текст диссертации и автореферата и подготовлена презентация для апробации и защиты.

#### Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены при обследовании пациентов в отделении лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский Университет» МЗ РФ (г. Санкт-Петербург, Россия), а также используются в учебном процессе при чтении курса «Лучевая диагностика» для студентов факультета «лечебное дело» и педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский Университет» МЗ РФ (г. Санкт-Петербург, Россия).

#### Публикации



По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Перечнем ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, опубликована 1 учебно-методическая работа.

#### Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, изложения материалов и методов исследования, результатов исследования, их анализа и обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложений. Вся работа изложена на 136 страницах машинописного текста. В ней содержатся 17 изображений и 17 таблиц. Список цитируемой литературы содержит 221 источник (17 - русскоязычных и 204 - иностранных).

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Патогенез новой коронавирусной инфекции COVID-19

#### 1.1.1 Общие сведения о возбудителе COVID-19

Коронавирусы — это оболочечные вирусы, содержащие одноцепочечную РНК. Семейство *Orthocoronavirinae* включает в себя несколько вирусов, заразных для млекопитающих и птиц. Хотя данные вирусы обычно вызывают лёгкие респираторные заболевания, за последние два десятилетия коронавирусы были причиной двух эпидемий - тяжёлый острый респираторный синдром (SARS) и ближневосточный респираторный синдром (MERS) в 2003г и 2012г соответственно. Коронавирус острого тяжелого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2) — это новый коронавирус, который в декабре 2019г. был выделен из респираторного эпителия пациентов с необъяснимой пневмонией в Ухане, Китай. По состоянию на 1 декабря 2022 года было зарегистрировано по меньшей мере 639 миллионов подтвержденных случаев и 6,6 миллиона смертей ( Lee J. H. et al., 2023).

Возбудитель COVID-19 относится к семейству коронавирусов, и обладает строением и свойствами, схожими с SARS-COV, вспышка которого была зафиксирована в 2002 году (Kumar S. et al., 2020).

#### 1.1.2 Молекулярные основы патогенеза COVID-19

Строение возбудителя COVID-19 SARS-COV-2 типично для семейства коронавирусов, и соответственно, как и все коронавирусы, он является сложным вирусом, нуклеотид которого имеет спиральный тип симметрии, а геном представлен одонитевой позитивной нефрагментированной РНК-нитью. Однако с учетом жизненного цикла вирусов (рецепция, проникновение в клетку,

депроитенизация, дезъюнктивный синтез вирусов и выход дочерних вирионов) для патогенеза данного вируса наиболее важными являются этапы рецепции и проникновения в клетку (Литусов Н.В., Устюжанин А.В., 2008). Для сложного вируса процесс рецепции определяется структурными белками, для SARS-COV-2 структурными являются спайковый (S), мембранный (M), малый мембранный (E) белки и нуклеокапсид (N) (Харченко Е.П., 2020). Геном коронавируса кодируется с помощью 6-11 открытых рамок считывания (ORF), как продемонстрировано в работе Y.-R. Guo et al. (Guo Y.-R. et al., 2020). Следует отметить, что неструктурные белки кодируются первой ORF, а остальные ORF кодируют структурные белки. Для оценки тропности вируса достаточно много работ уделено спайковому S-белку. В работе Walls и соавт. (Walls A.C. et al., 2020) показано, что S-белок состоит из двух субъединиц, обозначаемых как S1 и S2, причем S1 отвечает за связывание вируса с рецепторами клетки, а S2 отвечает за процессы проникновения в клетку, а именно за путь слияния суперкапсида с мембраной клетки, что характерно для сложных вирусов. Соответственно, данные субъединицы получили название рецептор-связывающей и мембран-связывающей субъединиц.

Так как клинические проявления SARS-COV и SARS-COV-2 схожи, то при изначальных исследованиях предполагалась схожесть и спайковых белков, и следовательно, рецептора, чувствительного к SARS-COV-2. Им является рецептор АПФ2 (ACE2), также как и у вируса SARS-COV (Li W. et al., 2003). Схожесть строения S-белков также была показана в работе Walls и соавт. (Walls A.C. et al., 2020). Согласно их данным, SARS-CoV-2 S-белок демонстрирует на 76% идентичность цепочки аминокислот S-белка SARS-CoV S Urbani и 80% идентичности для S-белков коронавирусов летучих мышей SARS-CoV ZXC21 S and ZC45. Тем не менее, есть и ряд существенных различий, связанных с некоторыми особенностями строения.

Говоря о рецепторе ACE2, следует сказать, что он является трансмембранным белком и экспрессируется преимущественно в альвеолоцитах I типа, кардиомиоцитах, холангиоцитах печени, колоноцитах толстой кишки, кератино-

цитах пищевода, эпителиальных клетках желудка, тонкой и подвздошной кишки, мочевого пузыря, а также проксимальных канальцах почек (Ou X. et al., 2020).

Так как уровень экспрессии ACE2 в верхних дыхательных путях, а также в эпителиальных клетках пищеварительной системы и верхних дыхательных путей достаточно высок, то участие ACE2 в патогенезе несомненно и очевидно. К функциям ACE2 можно отнести не только регуляцию артериального давления, а также натрийурез и ингибирование активности воспалительного процесса (Kuba K. et al., 2013). Касательно прочих клеток, известно, что клетки селезенки, тимуса, костного мозга являются ACE2-отрицательными. Эндотелиальные клетки и клеточные линии кишечника человека, экспрессирующие ACE2, не инфицируются SARS-CoV, в то время как клетки без определяемого уровня экспрессии ACE2, такие как гепатоциты, могут быть инфицированы вирусом SARS-CoV (Li Y. et al., 2020).

Для эффективного инфицирования вирусом SARS-CoV-2 необходимо осуществление расщепления как ACE2, так и S-белка. S-белок SARS-COV-2 в отличие от SARS-COV расщепляется многими протеазами (Walls A.C. et al., 2020). После проникновения вируса в клетку происходит высвобождение вирусной РНК в цитоплазму, с которой транслируются два полипротеина и структурные протеины и начинается репликация вирусного генома. Вновь сформированные гликопротеины оболочки коронавируса встраиваются в мембрану эндоплазматического ретикулума или комплекса Гольджи. Затем вирусные частицы транспортируются в промежуточный компартмент эндо-плазматического ретикулума — комплекс Гольджи (ERGIC), и, наконец, везикулы, содержащие вирусные частицы, сливаются с плазматической мембраной клетки и высвобождаются из инфицированной клетки (Li X. et al., 2020).

Системная реакция на инфицирование SARS-COV-2 часто приводит к многочисленным проявлениям васкулитов и микроскопических полиангиитов, сопровождающихся тромбозом микроциркуляторного русла органов, в частности легких и почек (Xiang-hua Y. et al., 2010), что характерно как для SARS-COV, так и

для SARS-COV-2. Отдельные исследователи выделяют также эндотелиит как сопутствующую патологию (Varga Z. et al., 2020), которая приводит к увеличению риска возникновения тромбозов.

Существует мнение (Opal S.M. et al., 2003), что на проникновение вируса организм реагирует возникновением воспаления и увеличением свертываемости крови, причем увеличение свертываемости может как усилить, так и снизить интенсивность воспалительной реакции. Для SARS-COV было (Lee N. et al., 2003) показано, что при развитии сепсиса свертываемость крови увеличивается достаточно резко, что ассоциировано с функционированием тканевого фактора тромбопластина, являющегося трансмембранным белком, присутствующим в фибробластах. Тромбопластин также может быть индуцирован в клетках гладкой мускулатуры, эндотелиальных сосудистых клетках и моноцитов в ответ на действие эндотоксинов.

Это можно связать с тем, что при разрушении эндотелиальных клеток SARS-COV-2 за счет наличия ACE2 с высоким уровнем экспрессии возникает возможность для взаимодействия тканевого фактора TF с сериновой протеазой плазмы крови, что впоследствии приводит к угнетению фибринолизиса и формированию тромбов (Tang N. et al., 2020). В анализах крови это приводит к увеличению уровня фибриногена и Д-димера (Lu X. et al., 2020).

Реакция иммунной системы на вторжение вируса изучена не до конца, однако в качестве опорных фактов используются утверждения, что в ходе проведения иммунного ответа увеличивается общее число нейтрофилов, повышается концентрация IL-6, С-реактивного белка в сыворотке крови (Liu Y. et al., 2020). Следует различать реакции врожденного и адаптивного иммунитета. Увеличение концентрации интерлейкинов возникает под воздействием рецепторов распознавания образов (PRR), что увеличивает концентрацию про-IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-21, TNF- $\beta$ , CCL2 за счет увеличения их продукции эпителиальными клетками. Далее происходит выброс зрелого IL-1 $\beta$ , нейтрофилы рекрутируются в ткань легких, и возникает лихорадка. Помимо этого, для коронавирусов характерно

образование двухмембранных везикул, в которых отсутствуют рецепторы распознавания образов (PRR), что делает возможным репликацию вируса в обход иммунной системы организма (Li X. et al., 2020).

Проникая в организм через дыхательную систему, вирус SARS-COV-2 инициирует выброс хемокинов, цитокинов и противомикробных факторов в клетках эпителия. Далее следует этап миграции и пролиферации нейтрофилов в пораженных тканях, вследствие чего высвобождаются медиаторы воспаления, которые служат аттрактантами нейтрофилов. На этом основании был сделан вывод, что большое количество нейтрофилов в периферической крови является признаком неблагоприятного течения COVID-19 (Roxanne L. et al., 2020). На данном этапе ферменты, содержащиеся в гранулах нейтрофилов, могут вызывать деструкцию тканей (Genschmer K.R. et al., 2019). Помимо эпителиальных клеток, в воспалительной реакции могут участвовать клетки подслизистого слоя, а именно тучные клетки, которые поддерживают воспаление, высвобождая гистамин и протеазу, а затем IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-33 (Genschmer K.R. et al., 2019).

Для течения COVID-19 характерно возникновение повышенной (относительно прочих видов коронавирусов) продукции воспалительных цитокинов и хемокинов, что получило название «цитокинового шторма». Цитокины и хемокины создают условия для возникновения и развития местного воспалительного ответа, причем риск летального исхода тем выше, чем выше уровень IL-6.

Помимо этого, коронавирус кодируют протеины, которые подавляют активность продукции интерферона (IFN) I типа, что подавляет врожденную иммунную защиту.

Адаптивная иммунная система реагирует на вирус, представляя его CD4+Th-клеткам, что увеличивает выработку IL-12 (Xu Z. et al., 2020). Далее начинается реакция клеточного иммунитета, который и вызывает поражение легких за счет высокой токсичности CD38+HLA-DR+CD8+ Т-клеток и CCR6+ Th-клеток. Их концентрация увеличивается на 7-9 сутки и снижается только через 3 недели. Также увеличивается содержание Treg-клеток, предопре-ляющее

неограниченную активацию механизмов воспаления и отдаляющее процесс разрешения воспалительного процесса.

На настоящий момент принято разделять две фазы заболевания, раннюю и позднюю. Для ранней фазы заболевания, проявляющейся легкой степенью тяжести COVID-19, характерно использование специфических механизмов защиты и специфического адаптивного иммунного ответа, способствующего элиминации коронавируса из макроорганизма.

Далее при неэффективности иммунного ответа развивается поздняя фаза COVID-19, в основе которой лежит суперрепликация вируса SARS-CoV-2, сопровождающаяся возникновением цитокинового шторма. Для макроорганизма продемонстрировано (Bell T.J. et al., 2019), что цитокины IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , действуя в альвеолярных эпителиальных клетках, приводят к избытку продукции гиалуроновой кислоты и накоплению жидкости в альвеолярном пространстве. Кроме того, в исследовании P. Heldin et al. (Heldin P. et al., 2019) показано, что сверхэкспрессия гиалуронана играет ключевую роль в развитии воспаления и отека, что создает возникновение острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

Что касается поражения сердечно-сосудистой системы, то на настоящий момент существует две взаимно противоположных точки зрения, касающихся подавлению активности экспрессии ACE2, впоследствии приводящего к развитию ОРДС и миокардита (Hanff T.C. et al., 2020). Предполагают, что течение COVID-19 на фоне сердечно-сосудистых заболеваний предопределено состоянием ренин-ангиотензиновой системы.

Почки являются специфической мишенью для вируса SARS-CoV-2 согласно исследованиям (Monteleone G., Ardizzone S., 2020). Это объясняется отложением комплемента C5b-9 в канальцах почек, что может вызывать развитие острой почечной недостаточности (Perico L. et al., 2020).

Касаемо поражения ЦНС и гепато-биллиарной системы, существуют мнение, что изменение структуры стенки сосудов приводит к нарушениям гемато- и

гепатоэнцефалических барьеров, а также к системной реакции в виде изменения гомеостаза крови (Beugouti R. et al., 2020).

Таким образом, в ходе инфицирования SARS-COV-2 достаточно велико значение системной составляющей, и, возможно, именно ей обусловлена тяжесть заболевания, а не только тропностью к вирусу отдельного органа. Тем не менее, дальнейшие исследования механизмов патогенеза необходимо для как для проведения терапии, так и обеспечения более качественной реконвалесценции после перенесенного заболевания.

### 1.1.3 Патофизиологические особенности реакции легочной паренхимы на острое повреждение легких при COVID-19

Патофизиологическая реакция паренхимы легких на острое повреждение является типовой для широкого спектра причин повреждений, в том числе SARS-CoV-2 (Kligerman S.J. et al., 2013). Процесс организации - это типовая реакция на повреждение легкого, морфологически характеризующаяся пролиферацией фибробластов, вызванной повреждением альвеолярно-сосудистого барьера в стенке альвеолы (Kligerman S.J. et al., 2013). Базальная мембрана - термин, обозначающий альвеолярно-сосудистый барьер, представляет собой тонкий слой внеклеточного матрикса, образующий комплекс с эпителием альвеол и эндотелием капилляров. Она выполняет функции барьера, компарментализации, селективной фильтрации и резервуара для различных факторов роста и цитокинов (Jandl K. et al., 2022). Стадия организации легочной ткани инициируется пропотеванием экссудата через базальную мембрану в альвеолярное пространство, с последующей миграцией фибробластов из интерстиция, дифференцировкой фибробластов в миофибробласты и образованием фиброзной ткани (Kligerman S.J. et al., 2013).

Целостность альвеолярно-сосудистой базальной мембраны имеет решающее значение в восстановлении нормальной архитектоники легочной ткани или развитии фиброза (Katzenstein A.L. et al., 1976; Strieter M., Mehrad B., 2009;



Kligerman S.J. et al., 2013; Roxanne L., 2020). Если целостность базальной мембраны сохранена, поврежденные участки легкого подвергаются реэпителизации и реэндотелизации без участия фибробластов, что в конечном итоге приводит к восстановлению нормальной архитектоники легких (Roxanne L. et al., 2020; Strieter M., Mehrad B., 2009). Напротив, если базальная мембрана повреждена, разрушение альвеол активирует деятельность фибробластов. Это приводит к формированию организуемой фибробластической ткани с избыточным отложением внеклеточного матрикса, и впоследствии - к возникновению фиброза (Strieter R.M., Mehrad B., 2009). Эти последовательные патологические реакции в ткани легких вызваны острым повреждением легких и могут быть представлены разными морфологическими вариантами (Beasley M.B., 2010; Kligerman S.J. et al., 2013; Hariri L.P. et al., 2021).

Диффузное альвеолярное повреждение является наиболее тяжелым проявлением острого повреждения легких, ассоциированным с ОРДС. Оно возникает в результате повреждения базальной мембраны альвеолярных сосудов, приводя к пропотеванию жидкости и экссудата (Katzenstein A.L. et al., 1976; Beasley M.B., 2010). Диффузное повреждение альвеол состоит из трех фаз:

1. острой фазы (экссудативная фаза; в течение 1 недели) с образованием внутриальвеолярной гиалиновой мембраны и с признаками отека, а также утолщением стенки альвеолы, которое рентгенологически проявляется в виде диффузных зон “матового стекла” и участков консолидации (Kligerman S.J. et al., 2013);

2. подострой фазы (пролиферативная фаза; через 1 неделю), характеризующейся микроскопической организацией фибрина с последующей миграцией фибробластов, пролиферацией и секрецией рыхлого коллагена с включением гиалиновых мембран в организацию фиброзной ткани в воздушных пространствах, альвеолярных протоках и альвеолярных стенках;

3. хронической фазы (фиброзная фаза; от нескольких недель до месяцев) с прогрессирующим ремоделированием ткани в результате интерстициального

фиброза (Katzenstein A.L. et al., 1976; Leslie K.O., 2009; Beasley M.B., 2010). Участки консолидации и “матового стекла”, характерные для стадии организации пневмонии, а также сегментарные диспнектазы, ретикулярные изменения и тракционные бронхоэктазы развиваются в подострой и хронической фазах (Kligerman S.J. et al., 2013).

Острая фибринозная организующаяся пневмония (ОФОП) морфологически представляет собой вариант острого повреждения легких от диффузного альвеолярного повреждения до организующейся пневмонии (Katzenstein A.L. et al., 1976; Leslie K.O., 2009; Beasley M.B., 2010). В соответствии с этим КТ-картина острой фибринозной организующейся пневмонии соответствует клиническому течению: КТ-картина диффузного повреждения альвеол при остром (молниеносном) клиническом течении и картина организующейся пневмонии при подостром (вялотекущем) течении (Kligerman S.J. et al., 2013). Для ОФОП характерно внутриальвеолярное отложение фибрина, и миграция фибробластов и секреции коллагена фибриновыми агрегатами, без гиалиновых мембран и эозинофилии, в стадии организации (Katzenstein A.L. et al., 1976; Leslie K.O., 2009; Beasley M.B., 2010).

Стоит отметить, что проявления острой фибринозной организующейся пневмонии, диффузного повреждения альвеол или организующейся пневмонии имеют сходные клинические, рентгенологические и гистологические проявления (Kligerman S.J. et al., 2013).

## 1.2 Лучевая диагностика Новой коронавирусной инфекции

### 1.2.1 Лучевые проявления COVID-19 пневмонии в зависимости от вирусного повреждения и иммунного ответа

Хотя течение болезни при COVID-19 может протекать по-разному, в целом возможно выделить два основных варианта (Gattinoni L. et al., 2020; Grasselli G. et

al., 2020). Примерно у 70-80% пациентов с COVID-19 легкое течение болезни, с последующим благоприятным исходом, по данным СКТ с участками поражения легких по типу «матового стекла» (Gattinoni L. et al., 2020; Grasselli G. et al., 2020; Marini J.J., Gattinoni L., 2020). У остальных 20-30% средняя или тяжелая степень тяжести заболевания и высокий риск развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). У этих пациентов могут наблюдаться обширные зоны «матового стекла» и участки консолидации при визуализации грудной клетки, а также симптомы одышки или затрудненного дыхания (Gattinoni L. et al., 2020; Grasselli G. et al., 2020; Marini J.J., Gattinoni L., 2020; Wu C., et al. 2020; Liang W. et al., 2020; Yang X. et al., 2020). Тем не менее, разделение течения болезни на эти варианты условно, и легкое течение COVID-19 пневмонии может прогрессировать до тяжелого. Факторы риска развития неблагоприятного исхода, в первую очередь ОРДС и смерти, включают пожилой возраст, мужской пол, курение, высокий индекс массы тела ( $> 25 \text{ кг/м}^2$ ), сопутствующие заболевания (артериальная гипертензия, сахарный диабет, присоединение вторичной бактериальной инфекции), признаки пневмонии по данным рентгенологического исследования или СКТ, изменения в результатах лабораторных анализов (например, снижение количества лейкоцитов в крови и повышение уровня лактатдегидрогеназы, прямого билирубина, С-реактивного белка и D-димера) (Grasselli G. et al., 2020; Wu C. et al., 2020; Liang W. et al., 2020; Zheng Z. et al., 2020; Xu W. et al., 2021). Хотя непосредственно за счет цитотоксичности SARS-CoV-2 вызывает повреждения легочной паренхимы, вызванные вирусом иммунные реакции также служат причиной различных вариантов течения болезни.

Иными словами, несмотря на обнаружение вируса SARS-CoV-2 в поврежденных участках легких, вирусная цитотоксичность сама по себе не может объяснить временное и пространственное несоответствие между присутствием вируса и повреждением легких, а также служить доказательством пользы противовоспалительной терапии (например, кортикостероидами и блокаторами интерлейкина-6) для снижения риска летального исхода (Casadevall A., Pirofski L.,

2020; Snow T.A.C. et al., 2021). В нескольких аутопсийных исследованиях сообщалось о незначительной вирусной пролиферации в сочетании с обширной воспалительной реакцией у умерших пациентов с тяжелой формой COVID-19, что указывает на непрерывное прогрессирование иммунных реакций и повреждение легких при тяжелой форме COVID-19, несмотря на противовирусную терапию (Nienhold R. et al., 2020; Schaefer I.-M. et al., 2020; Schurink B. et al., 2020; Wu M. et al., 2020).

Таким образом, различные клинические проявления у лиц, инфицированных SARS-CoV-2, вызваны не только прямой токсичностью вируса, но, что более важно, вызванными вирусом иммунопатологическими эффектами.

### 1.2.2 Лучевые проявления морфологических изменений легких при легкой форме течения COVID-19

КТ-картина, соответствующая организуемой пневмонии, является наиболее часто встречающейся находкой у пациентов с легкой формой COVID-19 (Nagpal P. et al., 2020; Pogatchnik B.P. et al., 2020; Wang Y. et al., 2020). У 50-70% пациентов с легкой формой COVID-19 наиболее часто наблюдались участки «матового стекла» с периферическим или перибронховаскулярным расположением, и небольшие участки консолидации – характерная КТ-картина организуемой пневмонии (Kligerman S.J. et al., 2013; Wang Y. et al., 2020; Pogatchnik B.P. et al., 2020; Nagpal P. et al., 2020; Zu Z.Y. et al., 2020; Kanne J.P. et al., 2020; Song F. et al., 2020; Parekh M. et al., 2020; King T.E., Lee J.S., 2022). Фиброз легочной ткани может визуализироваться как один из КТ-паттернов организуемой пневмонии, такой как перилобулярные уплотнения, тракционные бронхоэктазы или дисателектазы (Kligerman S.J. et al., 2013; Nagpal P. et al., 2020). Другие КТ-симптомы у пациентов с легкой формой COVID-19 включают участки «матового стекла» с интерстициальными изменениями (например, по типу «булыжной мостовой») и симптом «обратного гало» (Nagpal P. et al., 2020; Song F. et al., 2020).

Эти КТ-признаки легкой формы COVID-19 относительно трудно дифференцировать с криптогенной организуемой пневмонией или вторичной организуемой пневмонией, возникшей от других причин (Kligerman S.J. et al., 2013; Wang Y. et al., 2020; Pogatchnik B.P. et al., 2020; Nagpal P. et al., 2020; Zu Z.Y. et al., 2020; Kanne J.P. et al., 2020; Song F. et al., 2020; Parekh M. et al., 2020; King T.E., Lee J.S., 2022). Это еще раз подтверждает тот факт, что КТ-паттерн организуемой пневмонии не специфичен для COVID-19 и является общей реакцией на повреждение легких (Garrana S.H. et al., 2021), что коррелирует с гистопатологическими результатами при исследовании легочной ткани.

После проникновения SARS-CoV-2 в организм вирус поражает преимущественно альвеолоциты II типа через рецептор ангиотензинпревращающего фермента II (АПФ2) (Chilosi M. et al., 2021). После этого моноциты выделяют цитокины, индуцирующие апоптоз в пневмоцитах, и рекрутируют макрофаги (Chilosi M. et al., 2021; Batah S.S., Fabro A.T., 2021). Задействованные макрофаги повышают проницаемость капилляров, затем происходит привлечение и агрегация нейтрофилов в интерстиции и альвеолярном пространстве (Chilosi M. et al., 2021; Batah S.S., Fabro A.T., 2021). В течение воспалительных каскадов различные белки крови проникают в интерстиций и альвеолярное пространство, вызывая интерстициальный и альвеолярный отек (Chilosi M. et al., 2021).

В большинстве случаев у пациентов с легкой формой COVID-19 заболевание протекает обратимо без прогрессирования в ОРДС (Gattinoni L. et al., 2020; Grasselli G. et al., 2020; Marini J.J., Gattinoni L., 2020). Таким образом, воспалительный процесс, описанный ранее, не продолжается и не приводит к повреждению базальной мембраны альвеолярных сосудов (Strieter R.M., Mehrad B., 2009; Kligerman S.J. et al., 2013; Batah S.S., Fabro A.T., 2021). Вместо этого патоморфологически при ранней стадии пневмонии COVID-19 обнаруживается неспецифическая пневмония или паттерн организуемой пневмонии: гиперплазия пневмоцитов II типа, интерстициальное воспаление, внутриальвеолярный отек с белковым экссудатом, переходящие в стадию организации (без фибриновых или

гиалиновых мембран), и минимально выраженный фиброз (Nagpal P. et al., 2020; Chilosi M. et al., 2021; Doglioni C. et al., 2021). Отложение мигрировавших воспалительных клеток и фибрина может приводить к временному образованию внутриальвеолярных фибробластических тканей, которые в конечном итоге рассасываются и ремоделируются пролиферацией эпителиальных клеток (Strieter R.M., Mehrad B., 2009; Kligerman S.J. et al., 2013; King T.E., Lee J.S., 2022).

### 1.2.3 Лучевые проявления морфологических изменений легких при средней и тяжелой форме течения COVID-19

У пациентов с умеренным или тяжелым течением заболевания участки «матового стекла» и консолидации также являются основными проявлениями КТ-картины при COVID-19 (Ye Z. et al., 2020). Однако, в отличие от изменений при легкой форме COVID-19, диффузное повреждение альвеол или острая фибринозная организующая пневмония, с повреждением сосудов и тромбозом или без них, является основным патоморфологическим проявлением тяжелой формы COVID-19 (Henkel M. et al., 2020; Hariri L.P. et al., 2021; Kianzad A. et al., 2021). К примеру, зоны «матового стекла» чаще обнаруживаются при диффузном повреждении альвеол в экссудативной фазе, а участки консолидации - при диффузном повреждении альвеол в фазе от пролиферации до фиброзирования, или при острой фибринозной организующей пневмонии (Kligerman S.J. et al., 2013; Gattinoni L. et al., 2020; Henkel M. et al., 2020; The Lille COVID-19 ICU and Anatomopathology Group et al. 2020; Kianzad A. et al., 2021; Barisione E. et al., 2021). Кроме того, проявления фиброзных изменений (например, ретикулярные уплотнения, тракционные бронхоэктазы и дисателектазы), также выявляются при КТ в пролиферативной и фиброзной фазах (Kligerman S.J. et al., 2013; Ye Z. et al., 2020; Larici A.R. et al., 2020).

Это объясняется тем, что при COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести воспалительный каскад разрушает альвеолярно-сосудистую базальную мембрану,

вследствие чего возрастает риск развития ОРДС (Chilosi M. et al., 2021; Batah S.S., Fabro A.T., 2021). При аутопсии у пациентов с потенциально летальным COVID-19 диффузное повреждение альвеол в фазе экссудации регистрируется чаще всего (до 88%), за ним следует диффузное повреждение альвеол в пролиферативной и фиброзной фазах и острая фибринозная организующая пневмония. Однако высокий процент диффузного альвеолярного повреждения характерен не только для летального COVID-19: аналогичные изменения наблюдались при тяжелом остром респираторном синдроме и гриппе H1N1 (Hariri L.P. et al., 2021). Диффузное повреждение альвеол в экссудативной фазе при тяжелой форме COVID-19 характеризуется образованием гиалиновых мембран в результате полимеризации фибрина в клеточной жидкости, которая просочилась в интерстициальное и внутриальвеолярное пространство, что привело к альвеолярному отеку, экстравазации эритроцитов и инфильтрацией внутриальвеолярных воспалительных клеток (например, нейтрофилов) (Chilosi M. et al., 2021; Batah S.S., Fabro A.T., 2021). Пролиферативная и фиброзная фазы диффузного повреждения альвеол характеризуются интенсивным рекрутированием и пролиферацией фибробластов и миофибробластов с последующим отложением внеклеточного матрикса, что приводит к ремоделированию паренхимы и фиброзу легких. Кроме того, может наблюдаться плоскоклеточная метаплазия пневмоцитов, появление многоядерных гигантских клеток и тромбоз в мелких легочных артериях (1-2 мм в диаметре) (Strieter R.M., Mehrad B., 2009; Chilosi M. et al., 2021; Batah S.S., Fabro A.T., 2021). Стоит отметить, что вышеописанные патоморфологические находки основаны на образцах аутопсии в ограниченном числе летальных случаев и могут не отражать весь спектр изменений при тяжелом течении пневмонии COVID-19 (Henkel M. et al., 2020).

#### 1.2.4 Лучевые проявления повреждения эндотелия при COVID-19

Сосудистое повреждение при COVID-19 может рентгенологически проявляться в виде КТ-паттернов - ТЭЛА, расширения субсегментарных легочных сосудов, обеднения периферического кровеносного русла легких и нарушения перфузии легких.

#### КТ-паттерн тромбоэмболии легочной артерии

КТ-паттерн тромбоэмболии легочной артерии является основным проявлением протромботических нарушений свертывания крови у пациентов с COVID-19, способствуя неблагоприятному исходу (Klok F.A. et al., 2020; Suh Y.J. et al., 2021). По данным мета-анализа совокупная частота ТЭЛА и тромбоза глубоких вен составляет до 16,5% и 14,8% соответственно (Suh Y.J. et al., 2021). Тяжелое течение болезни, в том числе пребывание в ОРИТ, было связано с более высокой частотой возникновения ТЭЛА (Suh Y.J. et al., 2021). Стоит отметить, что только у 42% пациентов с ТЭЛА был тромбоз глубоких вен, а тромбоэмболия легочной артерии чаще локализовалась в периферических артериях (60%), чем в центральных артериях (40%). Эти результаты свидетельствуют о формировании легочной тромбоэмболии *in situ*, в отличие от общепринятой неразрывной связи между легочной тромбоэмболией и тромбозом глубоких вен (Kearon C., 2003; Suh Y.J. et al., 2021; Patel B.V. et al., 2020).

#### КТ-паттерн расширения субсегментарных легочных сосудов

Некоторые исследователи сообщали о наличии КТ-паттерна расширения легочных сосудов на ранней стадии пандемии COVID-19 с распространенностью 69% у пациентов с COVID-19 (Ye Z. et al., 2020; Patel B.V. et al., 2020; Lv H. et al., 2020). КТ-паттерн расширения сосудов (морфологические признаки расширения или извитости) обычно наблюдалось в сегментарных и субсегментарных легочных артериях или артериолах размером не менее 5 мм<sup>2</sup>. Расширенные сосуды обычно проходят через периферические зоны «матового стекла» или вокруг них и, как предполагается, отражают закупорку капилляров альвеолярной перегородки за счет повышенной проницаемости сосудов, с последующим отеком интерстиция легкого (Wu J. et al., 2020). Предположительно, расширение сосудов связано с



повреждением сосудистой стенки и отеком, вызванными провоспалительными факторами, и гиперемией из-за увеличения кровотока в соответствующих легочных сосудах. Эти сосудистые изменения могут отражать нарушение физиологической гипоксической вазоконстрикции, вызванной дисфункциональным и диффузным воспалением. Кроме того, это также может быть проявлением вторичной дилатации сосудов (т.е. застойных явлений) проксимальнее пораженных SARS-CoV-2 микрососудов вследствие микрососудистого тромбоза (Batah S.S., Fabro A.T., 2021; Thomas M.R., Scully M., 2022). В клиническом аспекте пациенты с COVID-19 с измененными легочными сосудами имеют более длительные сроки госпитализации (Patel B.V. et al., 2020).

#### КТ-паттерн обеднения периферического сосудистого русла

Согласно предыдущим исследованиям с использованием автоматической сегментации легочных сосудов с помощью пороговых значений единиц Хаунсфилда, объем легочной крови в сосудах с поперечным сечением менее 5 мм<sup>2</sup> (BV5, соответствует диаметру 1,25 мм) у пациентов с COVID-19 снижается, тогда как объем сосудов увеличивается в сосудах с поперечным сечением 5-10 мм<sup>2</sup> (BV5-10) и более 10 мм<sup>2</sup> (BV10). Предположительно сокращение мелких периферических сосудов является результатом нарушения микроциркуляции, вызванного вирусом, и повышения сосудистого сопротивления из-за нарушения регуляции вазоконстрикции, или закупорки сосудов микротромбами, или повреждением тканей (Lins M. et al., 2020; Morris M.F. et al., 2021; Thillai M. et al., 2021; Poletti J. et al., 2022). Что касается прогноза для пациентов с COVID-19, было обнаружено, что процент BV5, рассчитанный как доля общего объема крови в сосудах с поперечным сечением менее 5 мм<sup>2</sup>, является прогностическим фактором, предсказывающим неблагоприятные исходы (интубацию или летальный исход) у пациентов с COVID-19 (Morris M.F. et al., 2021). В исследовании Soon Ho Yoon и соавт. вариант Omicron имел более высокий процент BV5, чем дельта-вариант, что свидетельствует о меньшем поражении легочных сосудов при варианте Omicron (Yoon S.H., Lee J.H., Kim B.-N., 2023). Тем не менее, уменьшение объема легочной

крови в сосудах с поперечным сечением менее 5 мм<sup>2</sup> (BV5) не является исключительной особенностью COVID-19 и может наблюдаться при других заболеваниях, включая гриппозную пневмонию, идиопатический фиброз легких, хроническую обструктивную болезнь легких и астму (Tuder R.M., 2017; Washko G.R. et al., 2019; Morris M.F. et al., 2021; Poletti J. et al. 2022). В соответствии с этим представлением плотность подъязычных сосудов, представляющих висцеральную микроциркуляторную сеть, снизилась до 90% у пациентов с COVID-19 (Dababneh L. et al., 2014), будучи представленной лишь мельчайшими капиллярами (диаметром 4-6 мкм) у критически больных пациентов (Damiani E. et al., 2020; Rovas A. et al., 2021).

#### Нарушение легочной перфузии

В исследованиях с использованием двухэнергетической компьютерной томографии (ДЭКТ) при COVID-19 часто сообщается о нарушениях перфузии легких (Zhang L. J. et al., 2013; Lins M. et al., 2020). Это могут быть очаговые нарушения перфузии (клиновидные, пятнистые или смешанной формы дефекты) и диффузные нарушения перфузии включая олигемию, соответствующую зонам инфильтрации по КТ, и гиперемию по ее периметру (Zhang L. J. et al., 2013; Lins M. et al., 2020). Эти нарушения перфузии при COVID-19 часто сопровождаются расширением проксимальных и дистальных легочных сосудов, преимущественно внутри или вокруг зон инфильтрации, предположительно из-за недостаточности физиологической гипоксической легочной вазоконстрикции (Zhang L.J. et al., 2013). Нарушения перфузии легких следует дифференцировать от легочной эмболии и нарушения проходимости дыхательных путей, причинами которых также может являться гипоксическая вазоконстрикция, микротромбы или сужение капилляров (Zhang L.J. et al., 2013; Suh Y.J. et al., 2021). Клинически нарушение перфузии легких может быть связано с перфузионно-вентиляционным несоответствием и гипоксией (Zhang L. J. et al., 2013).

### 1.2.5 Лучевые проявления повреждения воздухоносных путей при COVID-19

Повреждения и изменения воздухоносных путей обсуждаются реже, чем повреждения альвеолярного эпителия или эндотелия при COVID-19, но в нескольких исследованиях сообщалось о бронхоэктазиях и утолщении стенок бронхов у 10-20% пациентов с COVID-19, особенно у пациентов в критическом состоянии (Ye Z. et al., 2020; Wu J. et al., 2020). Поскольку рецептор АПФ2 экспрессируется на поверхности воздухоносных путей на всем протяжении, в том числе мелкого калибра, предполагается, что вирус их непосредственно инфицирует и повреждает, приводя к функциональным нарушениям, сопровождающимся задержкой воздуха (Cho J.L. et al., 2022). Точный патофизиологический процесс, лежащий в основе этих изменений, пока не определен. В исследовании Tse и соавт. (2004), посвященном изменениям легких при тяжелом остром респираторном синдроме (SARS), сообщается о пролиферации фиброгра-нуляционной ткани в мелких воздухоносных путях и субплевральных воздушных пространствах у пациентов с SARS (Tse G.M.-K., 2004). Кроме того, предполагается, что иммунный ответ, провоцирующий облитерирующий постинфекционный бронхолит при других тяжелых вирусных заболеваниях, является еще одним механизмом повреждения воздухоносных путей (Cho J.L. et al., 2022).

### 1.2.6 Лучевые проявления последствий перенесенной COVID-19 пневмонии

У некоторых пациентов с перенесенным COVID-19 средней и тяжелой степени имеются изменения при КТ грудной клетки, которые сохраняются по крайней мере в течение года после заражения, зачастую с сохраняющимися симптомами; эти изменения при КТ имеют сходство с теми, которые были описаны ранее во время эпидемии тяжелого острого респираторного синдрома в 2002-2003 годах (Kanne J.P. et al., 2023). Это позволяет предположить, что вирусы SARS могут

приводить к худшему фибропролиферативному ответу, чем при других пневмониях (McGroder C.F. et al., 2021).

По мере быстрого роста числа лиц, перенесших один или несколько эпизодов COVID-19, увеличивается доля населения с длительными симптомами и хроническими легочными проявлениями заболевания. Состояния после COVID-19, также называемые “затяжным COVID”, “лонг-COVID”, состоят из длинного списка признаков и симптомов, варьирующихся от одышки до депрессии и нарушения сна (Mahase E., 2020; Hope A.A., Evering T.H., 2022) и встречаются по меньшей мере у 10% пациентов (Greenhalgh T. et al., 2020; Xie X. et al., 2020; Sudre C.H. et al., 2021). “Лонг-COVID” определяется как сохраняющиеся симптомы через 4 недели, а “постковидный синдром” - как симптомы, продолжающиеся более 12 недель (Mahase E., 2020).

Систематический обзор и мета-анализ, проведенные Watanabe et al. (Watanabe A. et al., 2022), позволяют лучше понять наблюдаемые результаты КТ грудной клетки примерно через 12 месяцев после пневмонии COVID-19. В объединенной когорте из 3134 пациентов 1801 пациенту была выполнена компьютерная томография через 12 месяцев после перенесенного COVID-19. В двенадцати из 15 исследований были представлены данные о доле пациентов с остаточными изменениями легких при КТ, которая составила 33%. Участки «матового стекла» и «фиброзоподобные изменения» были наиболее частыми находками (21% для обоих случаев), за которыми следовали бронхоэктазы у 10%, утолщение междольковых перегородок у 8%, участки ретикулярных изменений у 6% и линейные уплотнения у 3% пациентов. Результаты этого систематического обзора и мета-анализа аналогичны опубликованным в 2003 году результатам эпидемии SARS-CoV-1, которые показали, что у 30-40% выживших после тяжелого острого респираторного синдрома через 6-12 месяцев после выздоровления наблюдались изменения при рентгенологических исследованиях. У пациентов, имевших остаточные изменения в легких через 12 месяцев, были получены аналогичные результаты 15 лет спустя (Hui D.S., 2005; Zhang P. et al., 2020).

Определение “фиброза” по данным КТ грудной клетки, используемое в этих исследованиях, также является предметом дискуссий. Как подчеркивается в систематическом обзоре и мета-анализе Watanabe et al. (Watanabe A. et al., 2022), определение “фиброзоподобных изменений”, используемое в некоторых исследованиях, различалось. Поскольку морфологическое подтверждение фиброза надлежащим образом получено не было, наличие фиброза предполагалось только на основании результатов компьютерной томографии. Еще одним спорным моментом является то, что у пациентов с остаточными интерстициальными изменениями легких при последующей компьютерной томографии, возможно, эти изменения были и до пневмонии COVID-19. Сообщалось, что эти изменения встречаются у 10% населения, особенно у пожилых людей, которые составляют большинство пациентов с более тяжелой пневмонией COVID-19 (Hata et al. 2021).

В исследовании S.B. Fain et al. (Fain S.B. et al., 2007) МРТ с гиперполяризованным ксеноном-129 ( $^{129}\text{Xe}$ ) были выявлены нарушения вентиляции и перфузии у пациентов с долгосрочными респираторными симптомами COVID-19, даже при отсутствии каких-либо изменений легких по данным компьютерной томографии.

Besutti и соавторы (Besutti G. et al., 2022) обнаружили бронхоэктазы при компьютерной томографии у 13% (52 из 405) пациентов через 5-7 месяцев после перенесенной пневмонии COVID-19 тяжелого течения. В одном исследовании (McGroder C.F. et al., 2021) рековалесцентом COVID-19 наличие тракционных бронхоэктазов было обратно пропорционально связано с прогнозируемым процентом диффузионной способности легких по монооксиду углерода ( $R = -0,49, P < 0,001$ ) и показателем ФЖЕЛ ( $R = -0,23, P = 0,04$ ) и напрямую коррелировала с оценкой по шкале кашля ( $R = 0,25, P = 0,03$ ). По мнению авторов, ухудшение функционального состояния легких, связанных с этими рентгенографическими данными через 4 месяца, вызывает опасения в отношении потенциального долгосрочного повреждения (McGroder C.F. et al., 2021). При отсутствии долгосрочного наблюдения неясно, представляют ли эти функциональные и

рентгенографические нарушения сформировавшийся легочный фиброз. Стоит отметить, что хотя тракционные бронхоэктазы, связанные с фиброзом, могут быть важной находкой у рековалесцентов COVID-19, существующие исследования часто не позволяют отличить тракционные бронхоэктазы (предполагающие признаки фиброза) от бронхоэктазов в широком понимании, которые могут быть вызваны любым повреждением дыхательных путей. Тракционные бронхоэктазы могут быть в первую очередь вызваны ОРДС и искусственной вентиляцией легких. В одном исследовании пациентов, госпитализированных с пневмонией COVID-19 средней степени тяжести, которое исключало пациентов с ОРДС, искусственной вентиляцией легких или и тем, и другим, бронхоэктазы или бронхиолоэктазы были обнаружены на компьютерной томографии через 3 и 12 месяцев только у 2% (двух из 84) пациентов (Vocchino M. et al., 2022). В то же время как тракционные бронхоэктазы или бронхиолоэктазы как признак фиброза не были выявлены при КТ ни у одного пациента через 3 месяца и визуализировались только у 2% (двух из 84) пациентов через 12 месяцев (Vocchino M. et al., 2022). Бронхоэктазия может быть полностью обратимой даже при пневмонии COVID-19, осложненной ОРДС, что подчеркивает необходимость осторожности при интерпретации острого или подострого расширения бронхов как признака фиброза паренхимы или длительного повреждения дыхательных путей (Kanne J.P. et al., 2023).

Долгосрочные легочно-сосудистые проявления COVID-19 остаются не до конца изученными. На данный момент времени общепризнанно возникновение эндотелиита (Thacker V.V. et al., 2021; Alnima T. et al., 2022; Korompoki E. et al., 2022) и воспалительного процесса в легких (Giryes et al. 2022), а не васкулита, в качестве доминирующего объяснения широкого спектра повреждения легочных сосудов, связанных с COVID-19. К ним относятся повышенный риск возникновения ТЭЛА и, возможно, развития хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (Cueto-Robledo G. et al., 2023) и легочной гипертензии (Tudoran C. T., et al. 2021). Diaz и соавт. (Diaz A. et al., 2022) проводили патоморфологическое

исследование ткани легких у 11 рековалесцентков COVID-19, которые впоследствии перенесли плановую резекцию легкого по поводу очаговых образований или рака легкого. Авторы отмечают полный регресс постковидных легочных изменений без гистологических признаков идентифицируемого заболевания, и отмечают, что их вряд ли удастся визуализировать в дальнейшем (Diaz A. et al., 2022). Впоследствии появляются данные, что это относится не ко всем пациентам (Kanne J.P. et al., 2023). Долгосрочные последствия острого COVID-19 могут проявляться в виде организуемой пневмонии через несколько недель после заражения, которая может спонтанно разрешиться (Funk G.-C. et al., 2021). В некоторых ранних сообщениях патоморфологические изменения, соответствующие легочному фиброзу, у пациентов с тяжелой формой COVID-19, были выявлены в легких у пациентов, перенесших трансплантацию (Aesif S.W. et al., 2021; Hall D.J. et al., 2022). Авторы этих исследований выявили диффузный интерстициальный фиброз с утолщением альвеолярных перегородок за счет отложения коллагена. Также были выявлены изменения по типу «сотового легкого», наряду с кистозной трансформацией с наличием гистиоцитов и гигантских клеток. Подобные результаты также наблюдались в образце легочного эксплантата (Bharat A. et al., 2020) и по данным аутопсии (Schwensen H.F. et al., 2021). В серии чрезбронхиальных биопсий из Бразилии были выявлены утолщение альвеолярных перегородок и признаки ремоделирования легочной ткани (Guedes B. et al., 2022). Помимо ремоделирования легочной ткани, имеются сообщения о хроническом бронхиолите и перибронхиолярной метаплазии (Konopka K.E. et al., 2021; Flaifel A. et al., 2022). Существует мнение, что исследователи (Aesif S.W. et al., 2021; Hall D.J. et al., 2022; Guedes B. et al., 2022) определяли фиброзную фазу диффузного альвеолярного повреждения, которая подробно описана в исследовании методом аутопсии, проведенном в Китае, и исследовании эксплантированных легких с сопоставимыми результатами в Соединенных Штатах (Li Y. et al., 2021; Flaifel A. et al., 2022). Другая серия случаев, основанных на биопсии легких, выявила обычную интерстициальную пневмонию (ОИП) как

форму фиброза у пациентов со стойкими признаками интерстициального заболевания легких после COVID-19 (Konopka K.E. et al., 2021).

Для ведения пациента и лечения важно выяснить, являются ли фиброзные изменения легких после перенесенного COVID-19 стабильными или прогрессирующими, как при интерстициальных заболеваниях легких, таких как идиопатический легочный фиброз. Существует множество факторов, которые могут повлиять на прогрессирование легочного фиброза и влияние его на жизненно важные функции. Возраст является основным фактором риска, как для возникновения фиброза легких, так и для COVID-19, и он может играть определенную роль в прогрессировании фиброза. Он связан с уплотнением паренхимы легких, что может оказывать значительное влияние на активацию TGF и развитие фиброза легких. Возраст также влияет на профибротический потенциал фибробластов. Кроме того, ожирение и метаболический синдром являются распространенными факторами риска COVID-19. Диабет, как 1-го, так и 2-го типа, также связан со значительно повышенным риском смерти от COVID-19 (John et al. 2021).

Таким образом, одним из наиболее серьезных долгосрочных последствий у пациентов с COVID-19 является фиброз легких. Потребуется дальнейшие проспективные исследования на эту тему, в первую очередь для определения дальнейшей тактики ведения пациентов с имеющимися долгосрочными последствиями перенесенного COVID-19.

### 1.3 Современные лучевые методы исследования в диагностике нарушений легочной перфузии

Методы лучевой диагностики представляют особый интерес для исследования функционального состояния легких, в частности, легочной перфузии. В повседневной практике визуализация функции легких обычно базируется на методах радиоизотопной диагностики – сцинтиграфии легких (Seriani L., Treglia



G., Giovanella L., 2016) и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) (Roach P.J., Bailey D.L., Harris B.E., 2008). С помощью позитронно-эмиссионной томографии также можно изучить перфузионно-вентиляционные соотношения. Так, в работе Vidal Melo et al. с помощью ПЭТ выявили региональные изменения вентиляции и перфузии, соответствующие различным моделям заболевания (Vidal Melo M.F. et al., 2003). К недостаткам данных методов относится вредное воздействие ионизирующего излучения, длительность процедуры, низкое пространственное разрешение получаемых изображений и плохое соотношение сигнал/шум. Кроме того, данные методики позволяют получить лишь статическую информацию, что не позволяет судить о трудноуловимых изменениях в легких или отслеживать быстрые физиологические процессы. В последнее время активно исследуются двухэнергетические методы компьютерной томографии с использованием ксенона или йода для изучения вентиляции и перфузии легких, позволяющие получать высококачественные изображения за короткое время. Однако данный метод связан с соответствующим облучением, что ограничивает его применение для повторных исследований у детей, беременных женщин и молодых взрослых (Revel M.-P. et al., 2011).

На сегодняшний день одной из перспективных методик диагностики легочной патологии является перфузионная компьютерная томография (Котляров П.М., Шимановский Н.Л., 2013; Rumboldt Z., Al-Okaili R., Deveikis J.P., 2005; Petralia G. et al., 2010), выполняемая с использованием либо динамических методов перфузии, либо методов перфузии двойного сканирования (путем субтракции изображений (Grob D. et al., 2019) или двухэнергетического сканирования (McCollough C.H. et al., 2015)). При КТ-перфузии с двойным сканированием генерируются количественные карты с цветовой кодировкой, которые соответствуют распределению йода. При легочной динамической перфузии изменение концентрации йода в паренхиме легких и внутри- и внесосудистом пространстве анализируется в зависимости от времени. Подсчет количественных параметров – скорости кровотока (BF), объема крови (BV) и среднего времени

транзита (МТТ) осуществляется с использованием кинетических моделей. В работе Jimenez-Juan и соавт. (Jimenez-Juan L. et al., 2021) количественный анализ перфузионных карт позволил определить порог артериальной окклюзии для дефектов перфузии, который составил 50%, 76% и 44% для ВФ, ВV и МТТ соответственно. Полученные авторами данные позволили количественно оценить и стратифицировать степень окклюзии легочной артерии: при тяжелой степени окклюзии (более 80%) изменяются все показатели перфузии, при умеренной (55-80%) - изменяются только значения ВФ и МТТ, легкая окклюзия (менее 55%) не имеет обнаруживаемого эффекта. По данным Ruan и соавт. (Ruan С.-М., et al. 2007) отмечено, что при перфузионной КТ в острой стадии воспалительного процесса в легком определяются высокие как качественные, так и количественные показатели перфузии (P<sub>Hpm</sub> / P<sub>Ha</sub>, ВФ, ВV), однако различия МТТ между злокачественными, воспалительными и доброкачественными образованиями были незначительными. В исследовании Brieg Dissaux и соавт. (Dissaux В. et al., 2020) оценивали диагностическую точность компьютерно-томографической ангиографии легких с построением количественных (йодных) карт для сегментарной оценки перфузии легких у 30 пациентов с ТЭЛА, используя в качестве референсного стандарта ОФЭКТ. Чувствительность и специфичность йод-субтракционных карт для выявления сегментарных дефектов перфузии составили 81,3% (95% ДИ 76,4-85,4%) и 78,9% (95% ДИ 74,1-83,1%) соответственно, что указывает на высокие диагностические возможности метода.

При анализе данных литературы встречаются упоминания применения перфузионной КТ у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). В исследовании M.G. Santamarina и соавт. (2020) оценивали изменения перфузии легких с помощью перфузионной КТ у пациентов с COVID-19 пневмонией и соотнесли их с клиническими исходами (Santamarina M.G. et al., 2020). У пациентов с перфузионными изменениями при субтракционной КТ-ангиографии при морфологически нормальной паренхиме легких наблюдались более низкие значения индекса оксигенации (Pa/Fi,  $294 \pm 111,3$  против  $397 \pm 37,7$ ,  $p = 0,035$ ) и

более высокий уровень D-димера ( $1156 \pm 1018$  против  $378 \pm 60,2$ ,  $p < 0,01$ ). Наиболее часто встречающимися КТ-паттернами были помутнения в виде "матового стекла", смешанная картина с преобладанием участков "матового стекла" и смешанная картина с преобладанием участков консолидации в 56,1%, 24,4% и 19,5% случаев соответственно. Часто встречались нарушения перфузии (36 пациентов, 87,8%), в основном гипоперфузия в участках интактного по данным КТ легкого. Пациенты с выраженной гипоперфузией в участках интактной по данным КТ паренхимы легких имели повышенную вероятность госпитализации в отделение интенсивной терапии и начала ИВЛ. Авторы делают вывод, что нарушения перфузии, выявленные на перфузионных картах, ассоциируются с увеличением частоты госпитализации в отделение интенсивной терапии и начала ИМВ у пациентов с COVID-19. В последующем расширенном исследовании M.G. Santamarina и соавт. (2023) оценивали прогностическое значение показателя перфузии при субтракционной КТ-ангиографии (sCTA) у пациентов с COVID-19 пневмонией (Santamarina M.G. et al., 2023). Многофакторный анализ показал, что наличие выраженных нарушений перфузии (высокие значения перфузионного балла sCTA) остается значимым предиктором госпитализации в отделение интенсивной терапии (AOR: 6,25, 95% ДИ 2,10-18,7,  $p = 0,001$ ). По полученным данным, оценка нарушений легочной перфузии в участках интактной по данным КТ паренхимы легких с помощью подсчета перфузионного балла (sCTA) имеет прогностическое значение при COVID-19 пневмонии.

Стоит отметить, что несмотря на перспективность использования перфузионной КТ для оценки патофизиологии легких, существует ряд ограничений к ее применению. До настоящего времени нет единого мнения по методике постпроцессинговой обработки данных перфузионной КТ, в первую очередь, при выборе зоны установки и площади ROI в патологическом очаге с учетом гетерогенности его макроструктуры (зоны распада, инфильтрации, новообразованной ткани), что оказывает существенное влияние на показатели перфузии (Лагкуева И.Д. и др., 2020). По мнению ряда авторов, ПКТ малоэффективна при

мелкоочаговых изменениях в легких (Троценко С.Д. и др., 2015; Солодкий В.А. и др., 2016; Mazzei M. A. et al., 2013). Не определены четкие показания к выполнению ПКТ в зависимости от клинико-диагностической ситуации (Лагкуева И.Д. и др., 2020). Важно понимать, что ПКТ не заменяет стандартную КТ с болюсным контрастным усилением, а при сочетанном выполнении МСКТ и ПКТ в рамках их комплексной оценки остро ставится вопрос о лучевой нагрузке на пациента и оптимизации протокола сканирования (Shu S.J., Liu B.L., Jiang H.J., 2013).

Наряду с компьютерной томографией и методами радиоизотопной диагностики магнитно-резонансная томография, как метод безрадиационной диагностики, стала использоваться для оценки морфологии и функции легких. Отсутствие ионизирующего излучения, и соответственно безвредность для пациентов, открыло возможность разработки целого ряда методик для изучения глобальной (например, экспираторного объема легких (Plathow C. et al., 2005)) и регионарной (вентиляция, перфузия и диффузия легких) функций легких. В исследовании Fink et al. (Fink C. et al., 2004) перфузионная МРТ-визуализация позволила достичь высокой чувствительности (88%-94%), специфичности (100%) и точности (90%-95%) в выявлении нарушений перфузии в сравнении с другими методами, например, сцинтиграфией. В исследовании Morino et al. (Morino S. et al., 2006) у больных ХОБЛ с эмфиземой наблюдалась низкая степень контрастно-го усиления, а картина распределения перфузии при ХОБЛ значительно отличалась от таковой при сосудистой обструкции. В исследовании Ohno et al. с использованием перфузионной МРТ с контрастным усилением у больных ХОБЛ, средняя скорость легочного кровотока (PBF), среднее транзитное время (МТТ) и объем легочной крови (PBV) были диффузно снижены, и изменения перфузии были гетерогенными (Ohno Y. et al., 2004).

Касаемо различных методик исследования перфузии легких с помощью магнитно-резонансной томографии, существуют бесконтрастные методики и методики, предполагающие введение контрастного вещества. Для бесконтрастной оценки перфузии используется две методики, ASL и IVIM. Методика IVIM

(IntraVoxel Incoherent Motion) позволяет при помощи подобранной физиологической модели и введения дополнительных коэффициентов выделять значения, эквивалентные параметру  $rCBV$ . S. Suo и соавт. (Suo S. et al., 2016) описывают возможности IVIM MPT в оценке перфузии головного мозга при ОНМК. Однако данный метод основан на использовании эхопланарных последовательностей, что ограничивает его применение при обследовании легких из-за наличия воздуха и большого количества связанных с этим артефактов. В отличие от IVIM, при ASL МР-перфузии используются меченные молекулы воды в качестве эндогенного, свободно диффундирующего индикатора (Mai V.M., Berr S.S., 1999). Технически метод основан на вычитании изображений, первое из которых сформировано на основе «меченных» протонов, а второе без них (контрольное). Для создания «меченных» протонов используется радиочастотный импульс, направленный выше области интереса по ходу артериальных сосудов, кровоснабжающих область интереса. Существует три основных метода получения изображений с «мечеными» протонами, CASL, PASL и PcASL, которые используются в клинической практике, но в основном применяются для обследований головного мозга. Так как легкие являются органом, в который кровь попадает непосредственно из правой камеры сердца, то при проведении исследования используется ЭКГ-синхронизация для учета частоты сердечных сокращений и, соответственно, адекватной оценки количества «меченных» протонов в исследуемых вокселях. Процесс получения изображения начинается с воздействия радиочастотного импульса, действие которого приходится на диастолу по данным ЭКГ (через 600-800 миллисекунд после QRS комплекса). Для контрольного изображения импульс применяется только для зоны интереса (ROI), а для «меченного» изображения используется для всей грудной клетки. Длительное время задержки позволяет получать сбор изображения в те моменты, когда скорость кровотока в легочных артериях относительно низкая, и, соответственно, избегать артефактов. В исследовании Bolari и соавт. (Bolari D.S. et al., 2006) оценивали региональный легочный кровоток ( $rPBF$ ) у 7 здоровых добровольцев. Авторы оптимизировали

протокол визуализации с учетом физиологических и гемодинамических свойств легких, используя FAIRER-ИП со следующими параметрами: TE = 36 мс, FOV = 350-400 мм, толщина среза = 15 мм и размер матрицы = 128 × 256. Также проводилась серия 2D-FLASH-ИП для расчета калибровочного коэффициента со следующими параметрами: Tэкг 100, TR 80-112 мс, TE 3,1–4,8 мс, FOV 350-400 мм, толщина среза = 15 мм, угол поворота 30 ° и размер матрицы 128 × 256. Полученное расчётное значение региональной перфузии составило в 5,5 мл/г/мин, что сопоставимо с другими методами оценки перфузии легких. К недостаткам метода можно отнести низкую интенсивность итогового сигнала, а также большое количество повторений, необходимых для его получения. В работе *Bauman et al.* (*Bauman G. et al., 2009*), помимо оценки перфузии, проводилась и оценка легочной вентиляции с помощью методов Фурье-декомпозиции. С учетом чрезвычайно короткого времени релаксации легочной ткани и с целью минимизации влияния дыхания, сердечных сокращений и пульсации исследователями были разработаны последовательности градиентного эхо и спин-эхо-с сверхмалыми значениями TE. В протоколе сканирования использовалась 2D-TrueFISP-ИП с параметрами TR/TE = 1.9 мс/0.8 мс, время получения изображения 112 мс, скорость 3.33 изображения в секунду, всего было получено 198 изображений легких в корональной и сагиттальной проекции (*Bauman G. et al., 2009*). Данная методика была применена в экспериментах на животных при сопоставлении с вентиляционно-перфузионной ОФЭКТ в качестве стандарта (*Bauman G. et al., 2011*). Также данная методика применялась в исследованиях пациентов с муковисцидозом (*Bauman G. et al., 2013*), немелкоклеточным раком легкого (*Sommer G. et al., 2013*) и хронической тромбоэмболией легочной артерии (*Schönfeld C. et al., 2015*). Стоит отметить, все эти методы характеризуются продолжительным временем сканирования, что не позволяет их считать рентабельными при большом потоке пациентов.

Перфузионная динамическая контрастно-усиленная МРТ хорошо зарекомендовала себя как метод диагностики различных патологий легких (*Hatabu H. et al., 1996*). Основным принципом МР-перфузионного исследования легких с

динамическим контрастным усилением является сбор данных после внутривенного болюсного введения парамагнитного контрастного вещества (гадолиний-содержащего). Введенное контрастное вещество циркулирует по организму и диффундирует во внесосудистое внеклеточное пространство. Увеличение региональной концентрации контрастного вещества приводит к уменьшению времени продольной релаксации T1 и усилению МР-сигнала в вокселе. Применение 3D-T1-взвешенных последовательностей позволяет оценивать усиление МР-сигнала в легких по мере прохождения парамагнетика через легочные сосуды. Полученные данные могут быть проанализированы путем визуальной оценки, расчета количественных параметров или количественных параметров с использованием различных кинетических теорий разбавления контрастного вещества (Rosen B.R. et al., 1990). Для визуальной оценки перфузионной динамической контрастно-усиленной МРТ зачастую используется субтракция (вычитание до- и постконтрастных изображений). Участки сниженной перфузии идентифицируются как области с низким контрастным усилением. Этот метод, однако, не учитывает часть информации, получаемой во время динамической последовательности. Другой способ анализа перфузионных изображений основан на расчете количественных параметров, описывающих кривую сигнала. Так, в своей работе Risse и соавт. (Risse F. et al., 2011) определяли три параметра: (1) пиковое усиление  $S(n, \max)$ , нормированное к функции артериального ввода, для выявления областей пониженной перфузии; (2) время между артериальным пиковым усилением в крупной легочной артерии и тканевым пиковым усилением  $\tau$  для визуализации областей с отсроченным началом контрастирования; и (3) рассчитывали отношение  $R = S(n, \max) / \tau$  для визуализации нарушения перфузии. Совмещая этот подход со статистическим анализом полуколичественных параметров и автоматической сегментацией легких, можно оценить процент перфузионных дефектов в каждой области легкого, аналогично методике ОФЭКТ (Heimann T. et al., 2012). В исследовании Heimann et al. (Heimann T. et al., 2012) выполнялась перфузионная МРТ на основе FLASH-ИП, без задержки дыхания, со

следующими параметрами: TR 1,82 мс, TE 0,77 мс, FA (угол поворота) 25, толщина среза 5,5 мм, FOV 350 мм x 350 мм, размер матрицы 138 x 256, время сбора данных 1,79 с, с параллельной реконструкцией изображений (GRAPPA). Сканирование начинали одновременно с внутривенным введением контрастного вещества (гадопентетат димеглюмина) в дозе 0,1 ммоль/кг массы тела со скоростью 2 мл/с с помощью автоматического инжектора.

Более сложная оценка результатов МР-перфузии легких с использованием индикаторной теории разбавления (IDT) позволяет количественно оценить объем легочной крови (PBV), легочный кровоток (PBF) и среднее время транзита (MTT) (Natabu H. et al., 1996; Puderbach M. et al., 2008). В работах Puderbach и Natabu (Natabu H. et al., 1996; Puderbach M. et al., 2008) при расчетах используется численная деконволюция кривой концентрации контрастного препарата и функции артериального входа (AIF). Условием получения адекватных физиологических значений является линейная зависимость между концентрацией контрастного вещества и интенсивностью МР-сигнала, что достигается только при очень низких концентрациях используемого парамагнетика, как продемонстрировано в работе M. Puderbach et al. (Puderbach M. et al., 2008). Диагностическая ценность перфузионной динамической контрастно-усиленной МРТ изучена в исследовании групп пациентов с различными патологиями: тромбоэмболия легочной артерии (Amundsen T. et al., 2002), ХОБЛ (Ley-Zaporozhan J. et al., 2007), муковисцидоз (Eichinger M. et al., 2012), легочная гипертензия (Ley S. et al., 2007), а также в онкологической практике для выявления рака бронхов или оценки послеоперационной функции легких (Molinari F. et al., 2006). Кроме того, диагностическая ценность метода была подтверждена стандартными лучевыми методами – сцинтиграфией (Molinari F. et al., 2006), ОФЭКТ и КТ (Kluge A. et al., 2006), также была подтверждена воспроизводимость метода (Ley-Zaporozhan J. et al., 2011).

Современные протоколы визуализации для МРТ легких с контрастным усилением включают 3D-FLASH, TREAT, TRICKS или TWIST последова-



тельности изображений (Fink C. et al., 2005). Благодаря применению методов параллельного сбора данных эти последовательности обеспечивают очень хорошее пространственное и временное разрешение около  $1,5 \times 1,5$  мм<sup>2</sup> с толщиной среза 5 мм и скоростью сбора данных 2 объема в секунду (Fink C. et al., 2005). К недостаткам перфузионной динамической МРТ с контрастным усилением можно отнести сложность получения изображений и последующей обработки фармакокинетической модели и отсутствие широкодоступного и простого в использовании программного обеспечения для постобработки данных.

Таким образом, методы оценки легочной перфузии с помощью МРТ являются важным инструментом для понимания физиологии легких. Однако несмотря на то, что данные МР-перфузии легких дают дополнительную информацию к стандартным методам диагностики, позволяя изучать физиологические изменения перфузии легких, что особенно актуально в свете оценки последствий пандемии новой коронавирусной инфекции, еще остается ряд диагностических вопросов, требующих дальнейшего уточнения. Всё вышеизложенное позволяет высказаться об актуальности проведенного научного исследования.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика материала

За период август 2020 – январь 2021 было обследовано 100 пациентов с установленным диагнозом Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), проходивших лечение в СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» г. Санкт-Петербурга. Все обследованные пациенты были в полном объеме информированы о характере и методах обследования, были получены согласия на проведение исследования и обеспечена конфиденциальность (в соответствии с требованиями Декларации Всемирной Медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г., г. Хельсинки; «Правил клинической практики в Российской Федерации», утвержденных Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266).

#### 2.1.1 Клиническая характеристика обследуемых больных

В исследование были включены пациенты с клиническими и КТ-данными о перенесенной Новой коронавирусной инфекции, и разделены на группы в соответствии с Временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению Новой коронавирусной инфекции (COVID-19), Версия 9 (26.10.2020). В соответствии с ними подтвержденным считался случай, при котором получен положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) или антигена SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографического анализа вне зависимости от клинических проявлений. В течение всего периода заболевания все пациенты имели неоднократный (в среднем трехкратный) положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-

CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) или антигена SARS-CoV-2. Кроме того, всем пациентам выполнялась (от 2 до 4 раз) компьютерная томография, подтверждавшая наличие либо отсутствие изменений, характерных для вирусной пневмонии.

Критерием включения в исследование был лабораторно подтвержденный случай заболевания Новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), как с наличием пневмонической инфильтрации разной степени выраженности, так и без признаков поражения легких по данным ранее проведенного СКТ. В обследованную группу были включены 72 (72,0%) женщин и 28 (28,0%) мужчин в возрасте 46,50 [39,50; 55,25] лет. На момент включения в исследование давность перенесенной Новой коронавирусной инфекции (COVID-19) составляла 17,0 [9,0; 20,0] недель от первого положительного результата лабораторного исследования на наличие SARS-CoV-2 (т.е. с момента подтверждения случая заболевания Новой коронавирусной инфекцией COVID-19).

Критерием невключения в исследование было наличие клинических, анамнестических или лучевых признаков других заболеваний легких помимо COVID-19 (N=6).

Все пациенты, вне зависимости от полученных данных СКТ легких, в той или иной степени имели характерные клиническо-лабораторные проявления острой респираторной инфекции. Кроме того, учитывались наиболее значимые прогностические лабораторные маркеры – значения СРБ и ферритина. Уровень СРБ коррелирует с тяжестью течения, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом при пневмонии (Временные Методические Рекомендации: Профилактика, Диагностика и Лечение Новой Коронавирусной Инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020)). Отмечено увеличение острофазового белка ферритина при неблагоприятном течении заболевания (Временные Методические Рекомендации: Профилактика, Диагностика и Лечение Новой Коронавирусной Инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020)).

## 2.1.2 Распределение групп по степени тяжести течения заболевания

В соответствии с Временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению Новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 9 (26.10.2020), были предложены следующие критерии распределение обследуемых пациентов по степени тяжести течения заболевания (Временные Методические Рекомендации: Профилактика, Диагностика и Лечение Новой Коронавирусной Инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020)):

### Классификация COVID-19 по степени тяжести

#### Легкое течение

- Т тела  $< 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ , кашель, слабость, боли в горле;
- Отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения.

#### Среднетяжелое течение

- Т тела  $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;
- ЧДД  $> 22/\text{мин}$
- Одышка при физических нагрузках;
- Изменения при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения;
- $\text{SpO}_2 < 95\%$  ;
- СРБ сыворотки крови  $> 10\text{ мг/л}$ .

#### Тяжелое течение

- ЧДД  $> 30/\text{мин}$ ;
- $\text{SpO}_2 \leq 93\%$  ;
- $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 300\text{ мм рт.ст.}$ ;
- Снижение уровня сознания, агитация;
- Нестабильная гемодинамика (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт.ст., диурез менее 20 мл/час);
- Изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения;
- Лактат артериальной крови  $> 2\text{ ммоль/л}$ ;

- qSOFA > 2 балла.

Крайне тяжелое течение

- Стойкая фебрильная лихорадка;

- ОРДС;

- ОДН с необходимостью респираторной поддержки (инвазивная вентиляция легких);

- Септический шок;

- Полиорганная недостаточность;

- Изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения критической степени или картина ОРДС.

На основании клинических, лабораторных и инструментальных данных в течение госпитализации или амбулаторного лечения в окончательном диагнозе обследуемых пациентов была отражена степень тяжести течения.

Данные о распределении пациентов по группам в зависимости от степени тяжести течения перенесенной Новой коронавирусной инфекции (COVID-19) представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение пациентов по степени тяжести течения перенесенной Новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

Степень тяжести течения	Легкое течение	Среднетяжелое течение	Тяжелое течение	Крайне тяжелое течение
Число пациентов	40 (40%)	21 (21%)	30 (30%)	9 (9%)
Всего	100 (100%)			

### 2.1.3 Распределение групп больных по данным СКТ

Оценка выраженности (объема, площади, протяженности) изменений в легких у пациентов с пневмонией COVID-19 проводилась методом компьютерной

томографии на аппаратах SOMATOM Definition фирмы Siemens (64-х срезовый мультиспиральный компьютерный томограф), по стандартной методике (без внутривенного контрастного усиления, напряжение на трубке 120 кВ, 100-750 мА, с реконструкцией срезов по 5,0 мм). Для оценки процента поражения легких использовалась «эмпирическая» визуальная шкала, основанная на визуальной оценке примерного объема уплотненной легочной ткани в обоих легких. Оценка проводилась независимо двумя рентгенологами с опытом работы (более 10 лет) на основе предложенной в Рекомендациях «эмпирической» визуальной шкалы (Временные Методические Рекомендации: Профилактика, Диагностика и Лечение Новой Коронавирусной Инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020)), решения принимались коллегиально:

Отсутствие характерных проявлений (КТ-0);

Минимальный объем/распространенность <25% объема легких (КТ-1);

Средний объем/распространенность 25 – 50% объема легких (КТ-2);

Значительный объем/распространенность 50 – 75% объема легких (КТ-3);

Субтотальный объем/распространенность >75% объема легких (КТ-4).

Данные о распределении пациентов по группам в зависимости от степени по степени распространенности инфильтративных изменений в легких представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Распределение пациентов по степени распространенности инфильтративных изменений в легких

Степень распространенности инфильтративных изменений	КТ-0 (без проявлений пневмонии)	КТ-1 (<25% объема легких)	КТ-2 (25 – 50% объема легких)	КТ-3 (50 – 75% объема легких)	КТ-4 (>75% объема легких)
Число пациентов	17 (17%)	34 (34%)	21 (21%)	21 (21%)	7 (7%)
Всего	100 (100%)				

При наличии нескольких КТ-исследований легких учитывался вариант с наибольшей распространенностью изменений.

## 2.2 Методика выполнения СКТ легких

Компьютерная томография выполнялась на КТ-сканере SOMATOM Definition фирмы Siemens (64-х срезовый мультиспиральный компьютерный томограф, Германия), по стандартной методике. Кабинеты КТ находились в зоне инфекционного заражения — «красной зоне», оценка результатов исследования осуществлялась вне ее — в «зеленой зоне». Первичное КТ-исследование во всех случаях выполнялось в день госпитализации, повторные исследования — в соответствии с клиническими показаниями по назначению лечащего врача. Кратность выполнения СКТ в «первую волну» COVID-19 определялась в соответствии с актуальными на тот момент Рекомендациями (версий 1-8), что существенно отличается от более поздних версий Рекомендаций, где показания к проведению лучевых исследований были существенно ограничены в связи с пересмотром взглядов на целесообразность их выполнения на основании степени тяжести состояния пациента. Во всех случаях клиническое состояние пациентов имело тесную взаимосвязь с данными лучевого исследования.

Стандартное исследование выполнялось в положении больного лёжа на спине при задержке дыхания на вдохе, что позволяло достоверно оценить элементы лёгочного рисунка и воздушность лёгочной ткани. После построения компьютерной топограммы органов грудной клетки выбирались зона сканирования и уровни аксиальных срезов. Выполнялось сканирование от верхушек легких до задних отделов реберно-диафрагмальных синусов. Исследование выполнялось с использованием обычного протокола сканирования — напряжение на трубке 120 кВ, сила тока 100-750 мА, продолжительность составляла в среднем 4-5с. Лучевая нагрузка на пациентов при нативном сканировании в среднем составила 3,4мЗв (от 3мЗв до 6мЗв в зависимости от

индивидуальных физических параметров пациента). Показатели дозы облучения рассчитывались для каждого пациента индивидуально после завершения исследования.

При выполнении контрольных КТ-исследований применялись те же условия и методики сканирования, как при первоначальном исследовании, для оценки динамики изменений в легочной ткани.

Разработанный диагностический алгоритм способствовал выявлению морфологических и функциональных изменений в лёгких, оценке динамики процесса в ходе лечения.

КТ-стадирование выявляемых изменений было произведено по следующей классификации. Стадия КТ1 соответствовала зонам уплотнения по типу «матового стекла» (вовлечение паренхимы легкого < 25%), стадия КТ2 выставлялась при наличии зон уплотнения по типу «матового стекла» (вовлечение паренхимы легкого 25-50%) с единичными участками консолидации, стадия КТ3 — при наличии зон уплотнения по типу «матового стекла», зон консолидации (вовлечение паренхимы легкого 50-75%), КТ — соответствовала диффузному уплотнению легочной ткани по типу «матового стекла» и консолидации в сочетании с ретикулярными изменениями (вовлечение паренхимы легкого > 75%), а также присоединению двустороннего гидроторакса (Временные Методические Рекомендации: Профилактика, Диагностика и Лечение Новой Коронавирусной Инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020)).

### 2.3 Исследование перфузии легких с помощью методики перфузионной МРТ в режиме динамической восприимчивости контраста на МР- томографе с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла

Исследование проводилось на МР-томографе «Ingenia» фирмы «Philips» с напряженностью магнитного поля 1,5Тесла с использованием катушки dStream для туловища (Захарова А.В., Приц В.В., Поздняков А.В., 2022).



Во всех случаях исследование начинали с рутинного протокола МР-томографии легких (Захарова А.В., Приц В.В., Поздняков А.В., 2022), включающего получение на T1- и T2-взвешенных изображений (T1-ВИ, T2-ВИ), в том числе с высоким разрешением (T2-MVXD-ИП) и с подавлением сигнала от жира (T2-SPAIR-ИП, e-TRIVE), диффузионно-взвешенных изображений (DWI), с последующей оценкой паренхимы легких (видимых очаговых или инфильтративных изменений), состояния внутригрудных лимфоузлов, наличия/отсутствия свободной жидкости в плевральных полостях и полости перикарда, а также костно-деструктивных изменений.

Характеристики параметров используемого протокола магнитно-резонансной томографии легких представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Характеристика используемого протокола магнитно-резонансной томографии легких на МР-томографе «Ingenia» Philips 1,5Тесла

Параметры	T2W_TSE	T2W_SPA IR	T2_MultiVa neXD	T2W_TSE	T2_SSh_D YN
1	2	3	4	5	6
Ориентация срезов	корональная	корональная	аксиальная	Сагиттальная	корональная
Импульсная последовательность	TSE	TSE	TSE	TSE	TSE
TR/TE	1000/80	1200/80	2874/100	1200/80	850/120
Матрица	176x193x20	176x193x30	300x300x40	252x150x34	208173x1
Размер вокселя, мм (сагитт x попер x верт)	1.99x2.06x6.00	1.99x2.05x6.00	1,00x1,00x3,00	1,39x1,61x6,00	1,73x1,75x6,00
Толщина среза, мм	6	6	3	6	6
NSA	1	1	1	1	1
Время сканирования	20 сек	36сек	4 мин 10 сек	41 сек	53 сек

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5
	T2W_SPAIR	e-TRIVE	LUNG_View_T1	DWIBS
Ориентация срезов	аксиальная	аксиальная	Корональная	аксиальная
Импульсная последовательность	TSE	TFE	TFE	EPI
TR/TE	1200/80	3,6/1,68	600/23	5382/89
Матрица	280x248x40	156x122x150	176x199x60	132x117x40
Размер вокселя, мм (сагитт x попер x верт)	1,61x1,81x6,00	2,40x2,43x4,00	1,99x2,00x6,00	2,50x2,54x6,00
Толщина среза	6	4	6	6
NSA	1	1	2	1
Время сканирования	48 сек	18 сек	49 сек	2 мин 47 сек

После рутинного протокола исследования и оценки органов грудной полости проводилась перфузионная МРТ в режиме динамической восприимчивости контраста (DSC – dynamic susceptibility contrast) – 4D\_LUNG\_PERFUSION – представляющая собой набор серий T1-взвешенных 3D-последовательностей, построенных на основе последовательностей типа градиент-эхо, ориентированных в косо-корональной плоскости (срезы ориентировались параллельно грудине с учетом вариантов строения грудного отдела позвоночника) (Захарова А.В., Приц В.В., Поздняков А.В., 2022).

Характеристики параметров методики перфузионной МРТ в режиме динамической восприимчивости контраста (DSC) представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Характеристика параметров методики перфузионной МРТ в режиме динамической восприимчивости контраста (DSC) на МР-томографе «Ingenia» Philips 1,5Тесла

Параметры	4D LUNG PERFUSION
Ориентация срезов	Корональная
Импульсная последовательность	TFE
TR/TE	3,5/1,57
Матрица	132x117x40
Размер вокселя, мм (сагитт x попер x верт)	3,03x2,99x8,00
Толщина среза	4
NSA	1
Полное время сканирования	18 сек
Общее количество серий в наборе	22
Время контрольного скана с полным заполнением к-пространства	2,5 сек
Временное разрешение	0,6 сек

Зона исследования включала все отделы легких – верхние и нижние отделы легких с обеих сторон, среднюю долю правого легкого и язычковые сегменты левого легкого (Захарова, Приц, и Поздняков 2022).

С помощью автоматического инжектора Medrad пациентам внутривенно через внутривенный катетер 18 диаметра, расположенный в антекубитальной ямке, вводился гадолиний-содержащий контрастный препарат Прохэнс (действующее вещество Гадотеридол) с концентрацией 273,3 мг/мл в дозе 1,0мл, с постоянной скоростью введения 3,5 мл/с и последующим введением физиологического раствора в объеме 40 мл с той же скоростью (Захарова А.В., Приц В.В., Поздняков А.В., 2022). При первом пассаже болюса контрастного вещества по сосудистой системе многократно регистрировались изображения на 40 различных уровнях с получением 7 динамических изображений на каждом уровне (Захарова А.В., Приц В.В., Поздняков А.В., 2022). Изображения первого пассажа были получены перед инъекцией контрастного вещества для определения базовой линии интенсивности

МР-сигнала. Перфузионное исследование заняло 18 секунд с момента введения контрастного вещества ( Захарова А.В., Приц В.В., Поздняков А.В., 2022).

Все пациенты с перенесенной коронавирусной инфекцией, в том числе из группы сравнения проходили стандартное исследование и перфузионную МРТ в течение одного сеанса визуализации. Общая длительность исследования, включая рутинный МР-протокол, составляла около 15 мин для каждого пациента.

#### 2.4 Методика цифровой морфометрии для определения выраженности легочного фиброза по данным аутопсии у реконвалесцентов COVID-19 и сопоставления с данными количественной КТ легких в острой фазе заболевания

Результаты аутопсий были получены на базе Выборгского межрайонного централизованного патологоанатомического отделения (подразделение ГБУЗ Городское патологоанатомическое бюро) (Захарова А.В. и др., 2023). В исследование были включены данные пациентов - реконвалесцентов COVID-19 (10 чел.), умерших от внелегочных причин. Все пациенты ранее проходили лечение от COVID-19 инфекции в период с марта 2020 г по 2022 г. Критериями включения были (1) положительная ПЦР на COVID-19, (2) типичные для covid-19 результаты компьютерной томографии грудной клетки, выполненной в период госпитализации и (3) отсутствие клинических, анамнестических или лучевых признаков других заболеваний легких (в том числе выявленных по результатам аутопсии). Период между СКТ легких и аутопсией составил в среднем 5,47 [2,00; 16,01] месяцев (Захарова А.В. и др., 2023). В данную группу вошли данные 7 женщин и 3 мужчин, средний возраст составил 78,50 [73,50; 86,75] лет.

В группу сравнения вошли данные 7 человек, умерших вскоре после госпитализации от внелегочных причин (ОКС либо ОНМК) (Захарова А.В. и др., 2023). Данным пациентам при поступлении выполнялась СКТ легких. Критерием включения было отсутствие клинических, анамнестических или лучевых признаков заболеваний легких, в том числе выявленных по результатам аутопсии

(Захарова А.В. и др., 2023). Период между КТ-исследованием и аутопсией составил от 1 до 18 суток. В данную группу вошли 5 женщин и 2 мужчин, средний возраст составил 74,00 [52,50; 86,00] года.

#### Подготовка образцов легочной ткани для морфометрии

Все вскрытия проводились на базе Выборгского межрайонного централизованного патологоанатомического отделения (подразделение ГБУЗ Городское патологоанатомическое бюро) (Захарова А.В. и др. 2023). Вскрытие было проведено в течение 24 часов после смерти, чтобы обеспечить оптимальную сохранность тканей. Общий осмотр и забор образцов для микроскопического исследования легкого выполнялся специалистом-патологоанатомом.

Из каждой доли обоих легких было взято по 1 образцу ткани. Для фиксации образцы ткани пропитывали 10% нейтральным забуференным формалином в течение 48 часов. Далее ткань заливали парафином, делали срезы толщиной 3 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином. Для окрашивания фиброзной ткани по Ван Гизону предметные стекла депарафинизировали и регидратировали до 70% спирта, инкубировали в течение 60 мин в растворе Лоусона, последовательно обрабатывали в 100% и 96% спирте, промывали, окрашивали гематоксилином Майера в течение 5 мин, промывали в течение 5 мин, инкубировали с пикрофуксином Ван Гизона в течение 5 мин и обезвоживали в этаноле и ксилоле с заключением под покровные стёкла при помощи полистирола (Захарова А.В. и др., 2023).

С помощью цифрового микроскопа Nikon Y-TV55 производилось исследование гистологических образцов в 10 произвольных полях зрения с увеличением x100 (Захарова А.В. и др., 2023).

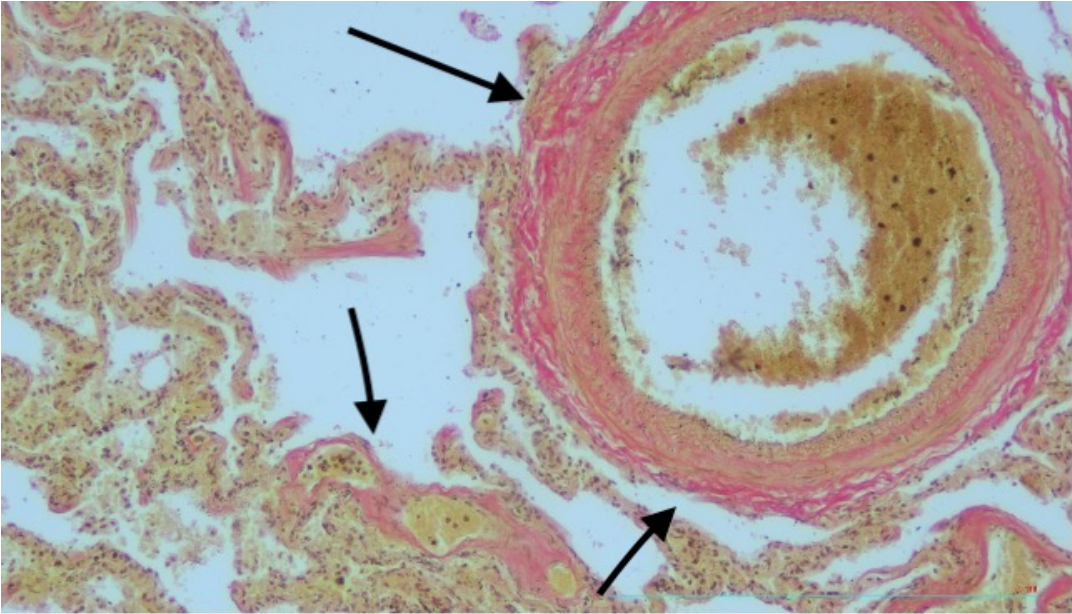


Рисунок 1 - Пример исходного гистологического изображения. Участки фиброза в ткани лёгкого. Окраска по Ван Гизону, x100. При окраске по Ван Гизону определяется выраженный перивазальный и диффузный фиброз с участками перестройки легочной ткани в виде ателектазов и эмфиземы (указаны стрелками)

При помощи цифровой камеры оптическое изображение переводилось в цифровое (Рисунок 1) и далее морфометрия производилась на базе программного пакета recolorize на языке программирования R v4.3.0. (Захарова А.В. и др., 2023)

## 2.5 Предобработка данных МРТ

### 2.5.1 Апробация методики постпроцессинговой обработки данных МР-перфузии

Полученные перфузионные изображения оценивались на основе следующих допущений:

1. Выбранная область интереса имеет один источник и одну точку сброса контрастного вещества;
2. Имеется сосуд достаточного калибра, позволяющий построить кривую зависимости интенсивности МР-сигнала от времени;

3. Данная графическая зависимость имеет интервалы возрастания и убывания с примерно равными значениями в крайней точке и точке «ноль».

Перфузия – это физическая величина, равная объему крови, который проходит через 100мл паренхимы ткани за 1 мин. При обработке КТ и МР-данных используется ряд параметров (Axel 1980):

- RBV – перфузионный объем крови (объем крови, который проходит через зону интереса за определенное время),

- MTT – среднее время пассажа (продолжительность прохождения контрастного вещества в зоне интереса),

- RBF – перфузионный кровоток (соотношение величины перфузионного объема крови к среднему времени прохождения контрастного препарата).

Теория индикаторного разведения является базовой моделью многих методов измерения кровотока (англ. indicator dilution theory, IDT) (Meier P., Zierler K.L., 1954). Для оценки величины перфузии в ней анализируется скорость и объем кровотока на 100 мл паренхимы легких (1):

$$C_{ROI}(t) = C_{AIF}(t) \otimes h(t) = \int_0^t C_{AIF}(\tau) \cdot h(t-\tau) d\tau \quad (1)$$

где

$C$  — концентрация контрастного препарата,

$t$  — время наблюдения от начала введения контрастного препарата,

$h$  — функция, соответствующая плотности распределения времени прохождения частиц до исследуемой области по времени,

$\tau$  — переменная, по которой проводится интегрирование (время наблюдения от начала введения контрастного препарата),

$d$  — дифференциал.

Примеры практической реализации решения данного уравнения и применения основных положений теории IDT изложены в ряде работ (Meier P., Zierler K.L., 1954; Ostergaard L. et al., 1996) и применяются для измерения кровотока.

Кроме того, функцию  $h(t)$  можно рассматривать как вероятность для частицы пройти область интереса за время  $t$ , и рассчитать МТТ. Для вычислений обычно (Meier P., Zierler K.L., 1954; Ostergaard L. et al., 1996) используется следующая передаточная функция (2):

$$R(t) = 1 - \int_0^t h(\tau) d\tau \quad (2)$$

где

$R$  — резидуальная (остаточная) функция,

$t$  — время наблюдения от начала введения контрастного препарата,

$h$  — функция, соответствующая плотности распределения времени прохождения частиц до исследуемой области по времени,

$\tau$  — переменная, по которой проводится интегрирование (время наблюдения от начала введения контрастного препарата),

$d$  — дифференциал

Последующие расчеты возможно осуществлять с помощью моделей или без них (Jerosch-Herold M., Wilke N., Stillman A.E., 1998; Murase K., Shinohara M., Yamazaki Y., 2001). В последнем случае необходимо решить матричное уравнение вида (3):

$$A \cdot b = c \quad (3)$$

где матрица  $A$  и вектор  $c$  строятся из входных данных, а вектор  $b$  включает в себя передаточную функцию и значение для скорости кровотока.



Помимо этого, учитывалось, что при малых концентрациях контрастного вещества концентрация прямо пропорциональна интенсивности сигнала (Wake N. et al., 2018). Формализация «сырых» данных проводилась с помощью формулы (4):

$$C(t) \propto \frac{S(t)}{S(0)} - 1 \quad (4)$$

где

$C$  — концентрация контрастного препарата,

$S$  — интенсивность сигнала,

$t$  — время прохождения контрастного препарата.

### 2.5.2 Практическое применение методики постпроцессинговой обработки данных МР-перфузии

Постпроцессинговая обработка полученных данных МР-перфузии осуществлялась последовательно.

В первую очередь, в каждом из отделов легких – верхних, средних и нижних определялись зоны интереса (ROI) площадью  $\sim 1500$  мм<sup>2</sup>. Данная площадь ROI содержит необходимое количество вокселей, позволяющее дать усредненное представление о каждом из отделов легкого. Для уменьшения влияния гемодинамических факторов из области интереса располагались в обход видимых сосудистых структур. Всего было построено по 3 ROI в каждом легком, с дальнейшим перенесением геометрии на все синхронизированные МР-изображения.

Нормировка данных осуществлялась с помощью референсного ROI на уровне восходящего отдела аорты. Подобный выбор связан с тем, что восходящий отдел аорты отчетливо отображается при МРТ легких и имеет приемлемую площадь для получения значений максимальной интенсивности МР-сигнала.

На рисунке 2 проиллюстрирован пример выбора зон интереса (ROI 2-7) и референсной ROI 1.

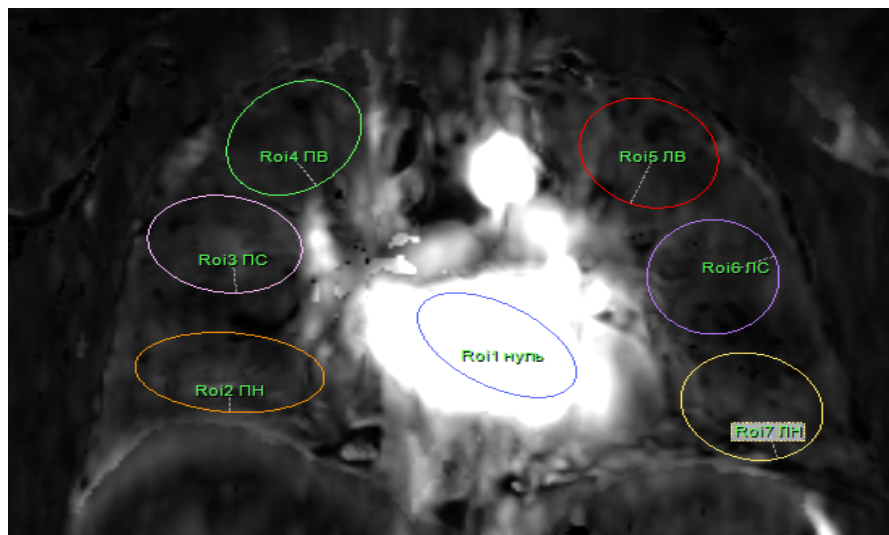


Рисунок 2 – Пример выбора зон интереса (ROI 2-7) в нижних, средних, верхних отделах лёгких и референсной ROI 1 (пояснения в тексте)

На базе выбранных ROI были построены графики «интенсивность сигнала - время» на базе портала Philips версия 10.1. На рисунке 3 показан пример кривых, которые являлись исходным материалом для последующей обработки.

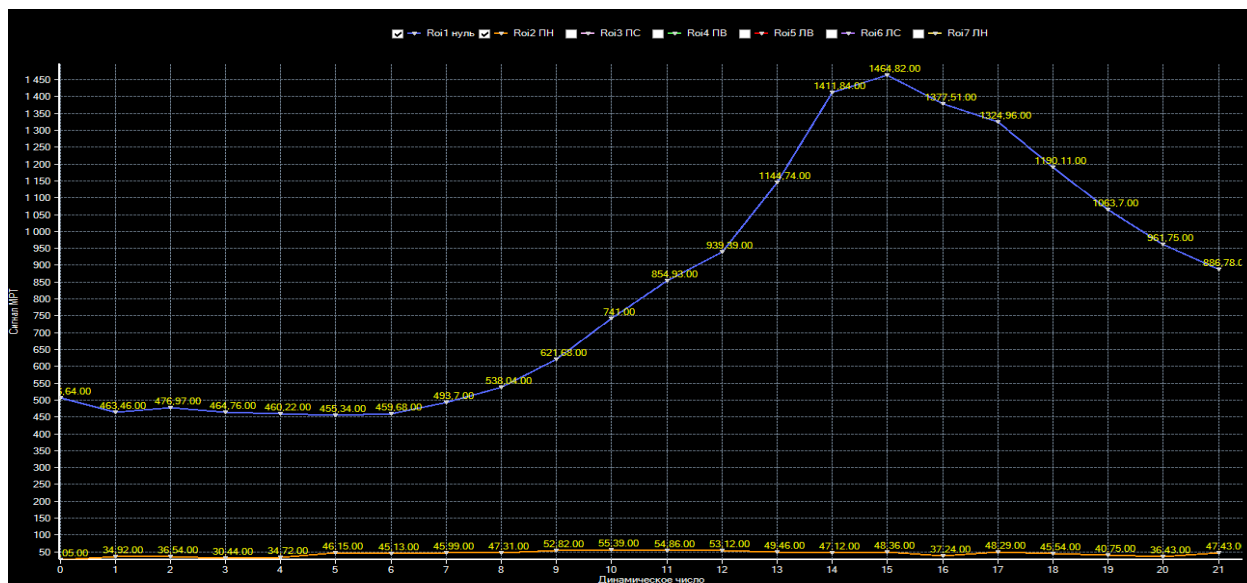


Рисунок 3 – Пример кривых «интенсивность сигнала-время» для соответствующих зон интереса (ROI) (пояснения в тексте)

Baseline – набор точек, характеризующих МР-сигнал до контрастного усиления - определялся для каждой построенной кривой, и в последствии вычитался в каждой соответствующей ROI. Кривые, не подходящие под паттерн

накопления контрастного вещества, удалялись вручную. Для каждого пациента осуществлялось нормирование МР-сигнала с использованием референсной ROI. Далее вычислялось отношение МР-сигнала в из 6 ROI в легочной ткани к пиковому значению референтной ROI и усреднение относительного МР-сигнала. Данные, попадающие в диапазон отрицательных значений, исключались из анализа. Кроме того, производилась замена нулевых значений половиной минимального числа больше нуля.

## 2.6 Предобработка данных КТ

Все КТ-изображения были обработаны с помощью специального программного обеспечения Horos v3.3.6 (GNU Lesser General Public License, версия 3) (Sano 2020).

Для каждого КТ-изображения была произведена 3Д-сегментация легких с автоматическим подсчетом числа выделенных пикселей (Рисунок 4).



Рисунок 4 – Пример автоматической сегментации легких в программе Horos. Контурные зоны интереса обозначены черной линией, в левой части изображения представлена гистограмма выделенной ROI для данного среза

Далее для количественного анализа данных использовалась классификация, основанная на значении плотности каждого пикселя в соответствии со шкалой

Хаунсфилда, предложенная авторами Cressoni (Cressoni M. et al., 2013) и Gattinoni (Gattinoni L. et al., 2005):

невентилируемая легочная ткань плотностью от +100 до -100 HU;

гиповентилируемая легочная ткань плотностью от -101 HU до -500 HU;

хорошо вентилируемая легочная ткань плотностью от -501 HU до -900 HU;

гипервентилируемая легочная ткань плотностью от -901 до -1000 HU.

Количественная оценка изображений проводилась для каждого КТ-скана в зоне интереса. Полученное итоговое число пикселей стратифицировалось с помощью вышеуказанной классификации.

Основываясь на характерном для вирусной пневмонии КТ-паттерне (участки «матового стекла», консолидации и ретикулярных изменений в паренхиме легких), было предположено, что цифровым отражением площади и выраженности инфильтративных изменений будет доля пикселей, соответствующих невентилируемой и гиповентилируемой легочной ткани (от +100 до -500 HU) (Захарова А.В., 2023). Выбранный диапазон считается оптимальным при количественной оценке КТ-изображений легких (Lanza E. et al., 2020; Shalmon T. et al., 2022; Caruso D. et al., 2022).

Этот показатель использовался как цифровой аналог визуальной эмпирической шкалы и косвенно отражал выраженность поражения легких. На основе этого стало возможным сопоставление параметров МР-перфузии легких после перенесенного COVID-19 с данными СКТ в острой фазе болезни.

Для наглядности полученных результатов данные СКТ были сгруппированы в соответствии с эмпирической визуальной шкалой следующим образом (Захарова А.В., 2023):

группа «без инфильтрации» - без признаков инфильтративных изменений легких

группа «лёгкое поражение» - с поражением <50% легочной паренхимы по данным СКТ (в соответствии с эмпирической визуальной шкалой)

группа «тяжёлое поражение» - с поражением  $>50\%$  легочной паренхимы по данным СКТ (в соответствии с эмпирической визуальной шкалой)

## 2.7 Предобработка данных патоморфологического исследования

### Методика цифровой морфометрии

Каждое изображение раскладывалось в пространстве цвета RGB: после просмотра цифровых гистологических изображений было предусмотрено 12 цветов, представленных на рисунке 5 (Захарова А.В. и др., 2023):

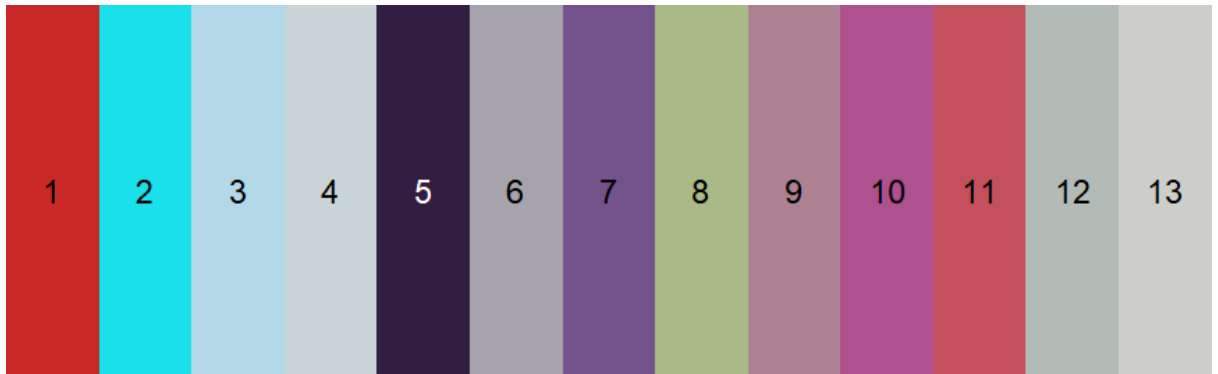


Рисунок 5 – Палитра цветов, использованная для анализа цифровых гистологических изображений

Далее изображения реколоризировались (т.е. каждому пикселю присваивался наиболее близкий цвет из палитры на рисунке 5) с помощью программного пакета *recolorize* (Weller, et al. 2022). Для последующего анализа были отобраны цвета, характерные для окрашенной по Ван Гизону ткани легкого (цвета палитры с 7 по 11) (Захарова А.В. и др., 2023). Цвет 10 палитры соответствовал окрашенной по Ван Гизону грубоволокнистой соединительной ткани, содержащей коллаген (Захарова А.В. и др., 2023). Пример реколоризации цифрового гистологического изображения продемонстрирован на рисунке 6.

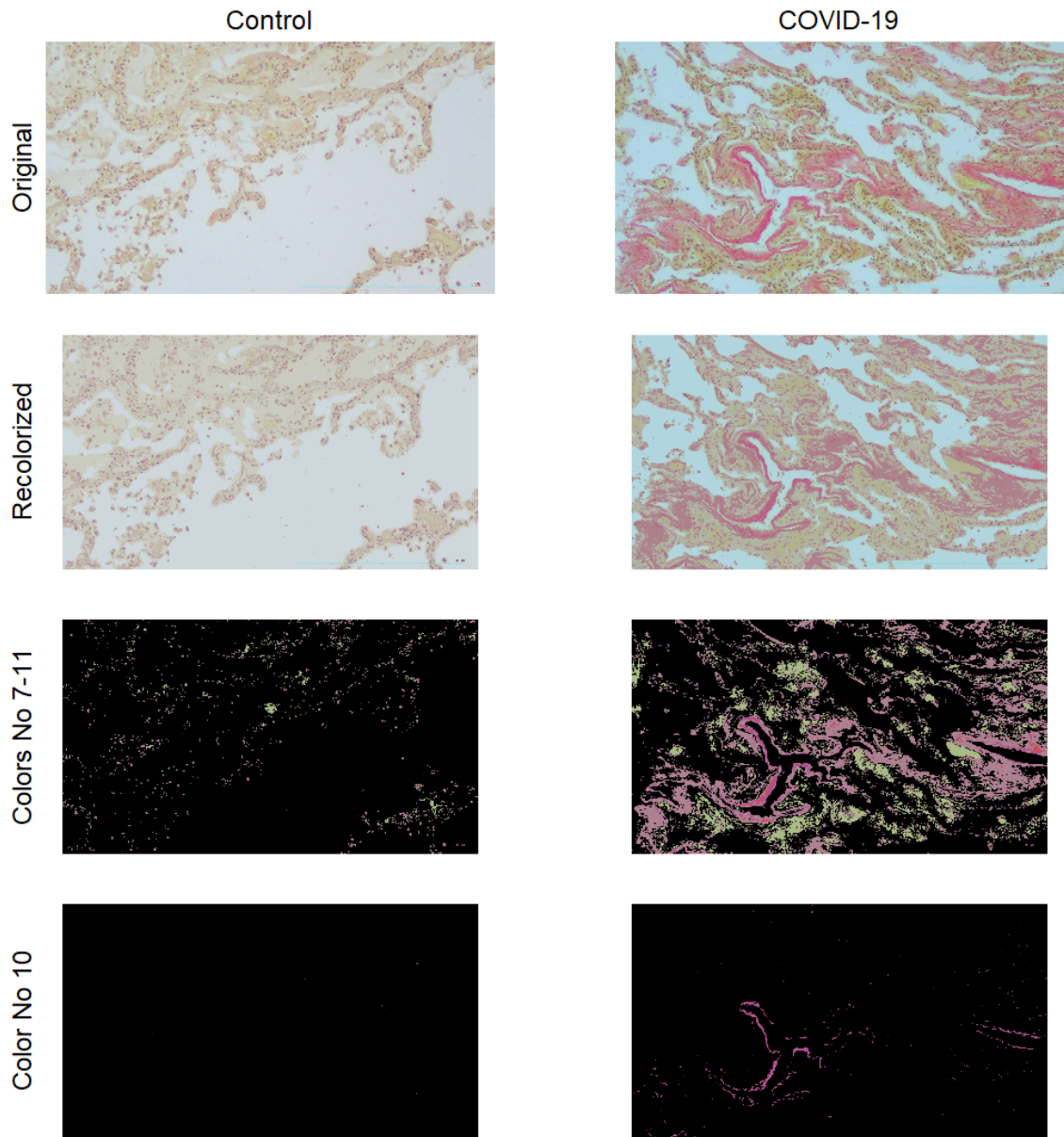


Рисунок 6 – Пример реколоризации цифрового гистологического изображения в группе «COVID-19» и в группе сравнения «Control» (пояснения в тексте)

Количественным отражением фиброзной ткани в легких было принято отношение количества пикселей, соответствовавших цвету 10 палитры, к сумме пикселей, соответствовавших 7-11 цветам палитры (Захарова А.В. и др., 2023).

## 2.8 Статистический анализ полученных данных

Для описания категориальных переменных использовались абсолютные значения и доли от целого –  $n$  (%). Дискретные и непрерывные переменные описывались средним и стандартным отклонением ( $M$  ( $\sigma$ )) или медианой, 1-3 квартилями ( $Md[Q1;Q3]$ ). Также вычислялись минимальное и максимальное значение ( $[\min; \max]$ ). Оценка влияния параметров на распределение зависимых переменных производилась при помощи библиотеки `mgcv`. Для описания нелинейной зависимости использовалась натуральная сплайн-трансформация. Бета-распределение использовалось в качестве связующей функции в случае, если область допустимых значений зависимой переменной принадлежала интервалу (0, 1). Модели характеризовались коэффициентом псевдодетерминации  $R^2$ , нормализованным корнем из среднеквадратичной ошибки ( $nRMSE$ ), степенями свободы, логарифма отношений шансов и стандартной ошибки.

Для анализа кривой "интенсивность сигнала-время" вычислялись относительный объем легочной крови ( $rPBV$ ), относительное среднее время пассажа ( $rMTT$ ), относительное объем легочного кровотока ( $rPBF$ ) в соответствии со следующими формулами (1, 2, 3):

$$rPBV = \int_0^t s(t) dt. \quad (1)$$

$$rMTT = \frac{\int_0^t t \times s(t) dt}{\int_0^t s(t) dt} \quad (2)$$

$$rPBF = \frac{rPBV}{rMTT} \quad (3)$$

где

$s$  — интенсивность сигнала,

$t$  — время прохождения контрастного препарата,

$d$  — дифференциал.

Межгрупповое сравнение по интегральным показателям осуществлялось критерием Краскела-Уоллиса, попарные сравнения – критерием Коновера ( $\Delta$ ). Сила связи между параметрами МР-перфузии лёгких и данными количественного обчёта КТ оценивалась коэффициентом корреляции Спирмена. Конвертация параметров модели в коэффициент корреляции производилась через вычисление обобщенного коэффициента детерминации с бутстреп-оценкой 95% доверительного интервала. Для коррекции множественного тестирования гипотез использовалась средняя доля ложных отклонений (FDR) или модификация Беньямини-Йекутили. Статистически значимыми различия признавались при  $p < 0,05$ . Все расчёты выполнены на языке программирования R v4.3.0.



## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

## 3.1 Предварительные данные по анализу лёгочной перфузии у здоровых людей

В рамках апробации методики МР-перфузии легких предварительно было обследовано 10 здоровых добровольцев, без признаков перенесённой вирусной (COVID-19) пневмонии в анамнезе и на момент исследования и без хронических заболеваний легких (Захарова А.В., Приц В.В., Поздняков А.В., 2022). Возраст обследуемых варьировал от 24 до 58 лет (средний возраст составил –  $38,5 \pm 13,3$  лет). Были определены оптимальные значения параметров перфузионной МРТ в режиме динамической восприимчивости контраста (4D\_LUNG\_PERFUSION), представленные ранее в таблице 4. Были определены оптимальные значения параметров перфузионной МРТ в режиме динамической восприимчивости контраста - 4D\_LUNG\_PERFUSION (представлены ранее в таблице 4). После получения «сырых» МР-данных соответствующим образом были выбраны ROI (Рисунок 7), на базе которых строились графики «интенсивность сигнала - время». На рисунке 8 показан пример кривых контрастирования для соответствующей ROI.

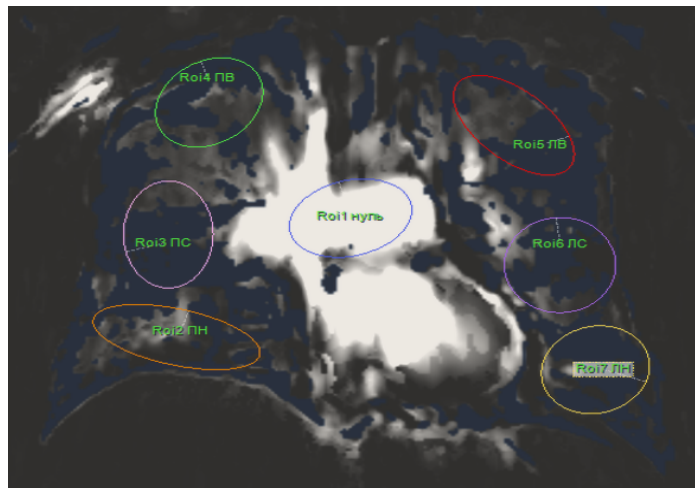


Рисунок 7 – Пример выбора зон интереса (ROI) в рамках апробации методики (пояснения в тексте)

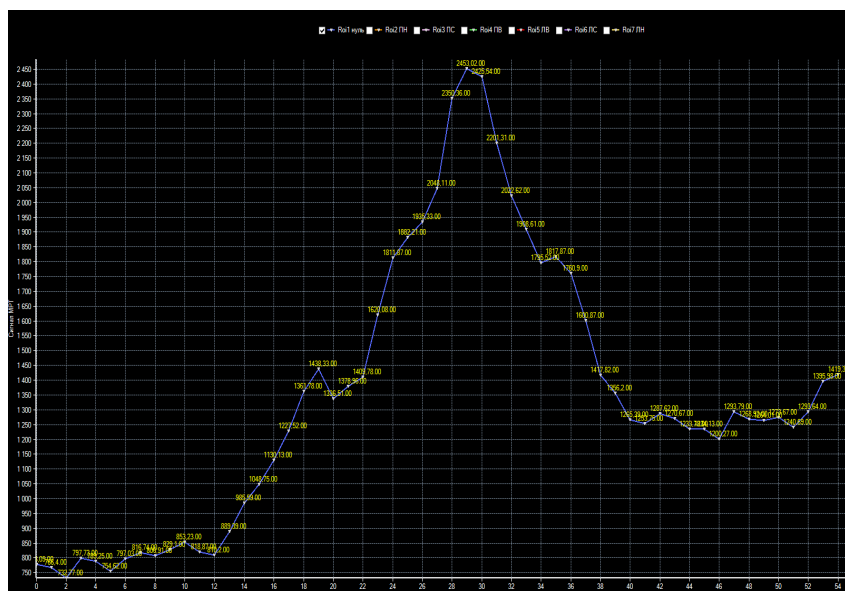


Рисунок 8 – Пример полученного графика зависимости интенсивности сигнала от времени в рамках апробации методики (пояснения в тексте)

Полученные кривые имели оптимальные характеристики для дальнейшей обработки.

Таким образом, данный вариант методики выполнения трехмерной сверхбыстрой динамической контрастной МР - визуализации был реализован при обследовании пациентов, с соответствующей оптимизацией этапов постпроцессинговой обработки.

### 3.2 Клиническая характеристика пациентов, перенесших COVID-19

#### 3.2.1 Характеристика пациентов без признаков инфильтративных изменений легких по данным СКТ

Всего в группу пациентов без признаков инфильтративных изменений легких по данным СКТ (группа «без инфильтрации») было отнесено 17 пациентов. Доля лиц мужского пола составила 5,9% (1 чел.), женского – 94,1% (16 чел.). Средний возраст в группе составил 34,47 (11,20) лет, давность перенесенного заболевания – 15,84 (5, 15) недель.

В таблице 5 представлены данные по частоте и выраженности наиболее типичных для COVID-19 инфекции симптомов, в таблице 6 - значения ключевых клинико-лабораторных показателей:

Таблица 5 – Частота встречаемости симптомов COVID-19 инфекции в группе «без инфильтрации»

Симптом	Значение	Частота (n (%))
Кашель	нет	11 (64,7%)
	да	6 (35,3%)
Одышка	нет	16 (94,1%)
	да	1 (5,9%)
Общая слабость	нет	14 (82,4%)
	да	3 (17,6%)
Боль в горле	нет	16 (94,1%)
	да	1 (5,9%)
Головная боль	нет	15 (88,2%)
	да	2 (11,8%)
Миалгия/артралгия	нет	17 (100,0%)
	да	
Заложенность носа	нет	16 (94,1%)
	да	1 (5,9%)
Тошнота/рвота	нет	16 (94,1%)
	да	1 (5,9%)
Диарея	нет	17 (100,0%)
	да	
Кровохарканье	нет	17 (100,0%)
	да	
Лихорадка	нет	15 (88,2%)
	да	2 (11,8%)

Как следует из представленных в таблице 5 данных, в данной группе наиболее частым симптомом в остром периоде заболевания являлся кашель (35,3%), общая слабость (17,6%), головная боль (11,8%) и повышение температуры тела (11,8%), а одышка, заложенность носа, тошнота/рвота или боль в горле – в единичных случаях (<10%). Такие симптомы, как миалгия/артралгия, диарея либо

кровохарканье, не были выявлены ни в одном из случаев. Кроме того, у ряда пациентов в данной группе (7 чел.) имело место бессимптомное течение заболевания, а положительный результат лабораторного теста на наличие РНК SARS-CoV-2 был получен в ходе периодического скрининга.

Таблица 6 – Значения ключевых клинико-лабораторных показателей при COVID-19 инфекции в группе «без инфильтрации»

Показатель	Среднее значение	Md [q1; q3]	Доля значений, превышающих норму	Референтный интервал
СРБ	0,34 (0,24) мг/дл	0,37 [0,13; 0,47]	4 (23,5%)	0,00-0,50
Ферритин	156,28 (94,72) нг/мл	172,20 [86,60; 247,30]	1 (5,9%)	21,8-274,7
Уровень сатурации (SpO <sub>2</sub> )	97,65 (1,46) %	97,00 [96,00; 99,00]	-	>95%

Как следует из представленных в таблице 6 данных, в данной группе уровень СРБ и ферритина был повышен лишь у 23,5% и 5,9% пациентов соответственно. Уровень сатурации, измеряемый с помощью портативного пульсоксиметра, не выходил за рамки нормальных значений ни у одного из пациентов данной группы.

Таким образом, пациенты данной группы, несмотря на отсутствие инфильтративных изменений по данным СКТ, характеризовались как бессимптомным течением болезни, так и отдельными клиническими проявлениями COVID-19.

### 3.2.2 Характеристика пациентов с поражением до 50% легочной паренхимы по данным СКТ

Всего в группу пациентов с перенесенной COVID-19 пневмонией с поражением <50% легочной паренхимы по данным СКТ (группа «легкое

поражение») отнесено 55 пациентов. Доля лиц мужского пола составила 18,2% (10 чел.), женского – 81,8% (45 чел.). Средний возраст в группе составил 46,74 (10,96) лет, давность перенесенного заболевания – 15,84 (5, 15) недель.

В таблице 7 представлены данные по частоте и выраженности наиболее типичных для COVID-19 инфекции симптомов, в таблице 8 значениях ключевых клинико-лабораторных показателей:

Таблица 7 – Частота встречаемости симптомов COVID-19 инфекции в группе «легкое поражение»

Симптом	Значение	Частота (n (%))
Кашель	нет	9 (16,4%)
	да	46 (83,6%)
Одышка	нет	33 (60,0%)
	да	22 (40,0%)
Общая слабость	нет	30 (54,5%)
	да	25 (45,5%)
Боль в горле	нет	52 (94,5%)
	да	3 (5,5%)
Головная боль	нет	44 (80,0%)
	да	11 (20,0%)
Миалгия/артралгия	нет	46 (83,6%)
	да	9 (16,4%)
Заложенность носа	нет	51 (92,7%)
	да	4 (7,3%)
Тошнота/рвота	нет	53 (96,4%)
	да	2 (3,6%)
Диарея	нет	54 (98,2%)
	да	1 (1,8%)
Кровохарканье	нет	54 (98,2%)
	да	1 (1,8%)
Лихорадка	нет	24 (43,6%)
	да	31 (56,4%)

Как следует из представленных в таблице 7 данных, в данной группе наиболее частым симптомом в остром периоде заболевания являлся кашель

(83,6%), лихорадка (56,4%), общая слабость (45,5%) и одышка (45,5%). Менее 1/4 пациентов в данной группе страдали от головной боли (20,0%) или миалгии/артралгии (16,4%). Такие проявления инфекции, как заложенность носа, тошнота/рвота, диарея либо кровохарканье встречались в единичных случаях (от 1,8% до 7,3%).

Таблица 8 – Значения ключевых клинико-лабораторных показателей при COVID-19 инфекции в группе «легкое поражение»

Показатель	Среднее значение	Md [q1; q3]	Доля значений, превышающих норму	Референтный интервал
СРБ	1,42 (2,98) мг/дл	0,75 [0,34; 1,66]	37 (67,3%)	0,00-0,50
Ферритин	419,98 (449,81) нг/мл	260,70 [136,00; 516,50]	26 (47,3%)	21,8-274,7
Уровень сатурации (SpO <sub>2</sub> )	95,24 (2,79) %	95,00 [94,00; 97,00]	16 (29,1%)	>95%

Как следует из представленных в таблице 8 данных, значения СРБ и ферритина значительно варьировали в диапазоне (0,00, 22,00) и (11,10, 2 315,00) соответственно. Доля значений, выходящих за пределы референтного интервала, составила 67,3% для СРБ и 47,3% для уровня ферритина. Треть пациентов данной группы имели уровень сатурации менее 95% (проявление гипоксии).

Таким образом, пациенты данной группы характеризовались, помимо типичных проявлений COVID-19 данным СКТ грудной клетки, наличием изменений как лабораторных показателей, так и клиническими проявлениями различной степени выраженности.

### 3.2.3 Характеристика пациентов с поражением более 50% легочной паренхимы по данным СКТ

Всего в группу пациентов с перенесенной COVID-19 пневмонией с поражением >50% легочной паренхимы по данным СКТ (группа «тяжелое поражение») отнесено 28 пациентов. Доля лиц мужского пола составила 60,7% (17 чел.), женского – 39,3% (11 чел.). Средний возраст в группе составил 53,29 (9,20) лет, давность перенесенного заболевания – 15,84 (5, 15) недель.

В таблице 9 представлены данные по частоте и выраженности наиболее типичных для COVID-19 инфекции симптомов, в таблице 9 значения ключевых клинико-лабораторных показателей:

Таблица 9 – Частота встречаемости симптомов COVID-19 инфекции в группе «тяжелое поражение»

Симптом	Значение	Частота (n (%))
Кашель	нет	4 (14,8%)
	да	23 (85,2%)
Одышка	нет	11 (40,7%)
	да	16 (59,3%)
Общая слабость	нет	7 (25,9%)
	да	20 (74,1%)
Боль в горле	нет	24 (88,9%)
	да	3 (11,1%)
Головная боль	нет	20 (74,1%)
	да	7 (25,9%)
Миалгия/артралгия	нет	24 (88,9%)
	да	3 (11,1%)
Заложенность носа	нет	24 (88,9%)
	да	3 (11,1%)
Тошнота/рвота	нет	23 (85,2%)
	да	4 (14,8%)
Диарея	нет	24 (88,9%)
	да	3 (11,1%)
Кровохарканье	нет	25 (92,6%)
	да	2 (7,4%)
Лихорадка	нет	8 (29,6%)
	да	19 (70,4%)

Как следует из представленных в таблице 9 данных, в данной группе наиболее частым симптомом в остром периоде заболевания также являлся кашель (85,2%), лихорадка (70,4%), общая слабость (74,1%) и одышка (59,3%). Около четверти пациентов данной группы страдали от головной боли (25,9%), менее 1/5 – от миалгии/артралгии (11,1%), а такие проявления инфекции, как заложенность носа, тошнота/рвота, диарея либо кровохарканье встречались в небольшом числе случаев (от 7,4% до 14,8%).

Таблица 10 – Значения ключевых клинико-лабораторных показателей при COVID-19 инфекции в группе «тяжелое поражение»

Показатель	Среднее значение	Md [q1; q3]	Доля значений, превышающих норму	Референтный интервал
СРБ	19,72 (33,75)	12,00 [3,06; 22,50]	26 (96,3%)	0,00-0,50
Ферритин	1 603,78 (1 004,93)	1 257,20 [824,65; 2 571,75]	26 (96,3%)	21,8-274,7
Уровень сатурации (SpO <sub>2</sub> )	89,44 (3,51) %	90,00 [87,00; 92,00]	26 (96,3%)	>95%

Как следует из представленных в таблице 10 данных, у абсолютного большинства пациентов (96,3%) значения СРБ и ферритина оказались существенно повышенными и варьировали в диапазоне (0,34, 179,00) и (235,00, 3 825,00) соответственно.

Значения показателя сатурации, свидетельствующие о гипоксии (SpO<sub>2</sub><95%), преобладали в данной группе пациентов (96,3%), среднее значение SpO<sub>2</sub> составило 89,44%.

Таким образом, пациенты данной группы характеризовались, помимо выраженных проявлений COVID-19 пневмонии по данным СКТ грудной клетки,



наличием изменений лабораторных показателей, выраженными клиническими проявлениями, а также значимым снижением уровня сатурации.

### 3.2.4 Межгрупповой анализ пациентов, перенёвших COVID-19

Межгрупповой анализ встречаемости симптомов COVID-19 инфекции в группах пациентов осуществлялся при помощи G-теста. Результаты межгруппового сравнения приведены в таблице 11.

Таблица 11 – Встречаемость симптомов COVID-19 инфекции в группах пациентов (сводная таблица)

Симптом	Частота (n (%)) в группе «без инфильтрации»	Частота (n (%)) в группе «легкое поражение»	Частота (n (%)) в группе «тяжелое поражение»	Статистика критерия G
Кашель	6 (35,3%)	46 (83,6%)	23 (85,2%)	16,2 (2), p<0,001***
Одышка	1 (5,9%)	22 (40,0%)	16 (59,3%)	13,9 (2), p=0,001**
Общая слабость	3 (17,6%)	25 (45,5%)	20 (74,1%)	15,5 (2), p<0,001***
Боль в горле	1 (5,9%)	3 (5,5%)	3 (11,1%)	0,8 (2), p=0,714
Головная боль	2 (11,8%)	11 (20,0%)	7 (25,9%)	1,2 (2), p=0,595
Миалгия/ артралгия	-	9 (16,4%)	3 (11,1%)	5,3 (2), p=0,097
Заложенность носа	1 (5,9%)	4 (7,3%)	3 (11,1%)	0,4 (2), p=0,815
Тошнота/рвота	1 (5,9%)	2 (3,6%)	4 (14,8%)	3,0 (2), p=0,277
Диарея	-	1 (1,8%)	3 (11,1%)	4,5 (2), p=0,135
Кровохарканье	-	1 (1,8%)	2 (7,4%)	2,5 (2), p=0,325
Лихорадка	2 (11,8%)	31 (56,4%)	19 (70,4%)	15,6 (2), p<0,001***

Как видно из таблицы 11, статистически значимо группы отличались по встречаемости таких симптомов, как кашель, одышка, общая слабость, лихорадка.

Результаты межгруппового сравнения по встречаемости данных симптомов приведены в таблице 12.

Таблица 12 – Межгрупповое сравнение статистически значимых симптомов при COVID-19 инфекции

Симптом	Группа «легкое поражение» - группа «без инфильтрации»	Группа «тяжелое поражение» - группа «без инфильтрации»	Группа «легкое поражение» - группа «тяжелое поражение»
Общая слабость	p=0,044	p<0,001	p=0,014
Кашель	p<0,001	p<0,001	p=0,804
Одышка	p=0,006	p<0,001	p=0,173
Лихорадка	p=0,001	p<0,001	p=0,330

У пациентов в группе «тяжелое поражение» и «легкое поражение» встречаемость таких симптомов, как кашель, одышка, лихорадка была сопоставима ( $p>0,05$ ). В группе «без инфильтрации», напротив, данные симптомы встречались существенно реже, чем в двух других группах – в 35,3% (кашель), 5,9% (одышка), 11,8% (лихорадка) случаев.

Симптом общей слабости в группе «тяжёлое поражение» отмечался чаще (74,1%), чем в группе «лёгкое поражение» (45,5%). В группе «без инфильтрации» данный симптом имел наименьшую выраженность и отмечался менее чем в 20% случаев.

Доля случаев повышения температуры тела преобладала в группе «тяжелое поражение» (70,4%) и менее всего была выражена в группе «без инфильтрации» - всего в 11,8% случаев.

Жалобы на боли в мышцах или суставах преобладали у пациентов в группе «легкое поражение», в отличие в других редких симптомов (заложенность носа, тошнота/рвота, диарея либо кровохарканье), встречавшихся чаще при большей тяжести поражения легких.

Межгрупповой анализ значений ключевых клинико-лабораторных показателей при COVID-19 инфекции осуществлялся при помощи критерия Краскелл-Уоллис и Коновера. Результаты межгруппового сравнения приведены в таблице 13.

Таблица 13 – Межгрупповое сравнение значений ключевых клинико-лабораторных показателей при COVID-19 инфекции

Показатель	Группа «легкое поражение» - группа «без инфильтрации», Δ Коновера	Группа «тяжелое поражение» - группа «без инфильтрации», Δ Коновера	Группа «легкое поражение» - группа «тяжелое поражение», Δ Коновера
СРБ	20,6, p<0,001	58,7, p<0,001	38,0, p<0,001
Ферритин	17,4, p=0,005	54,1, p<0,001	36,7, p<0,001
Уровень сатурации (SpO2)	-24,7, p<0,001	-61,1, p<0,001	-36,4, p<0,001

В таблице 13 наглядно продемонстрирована прямая корреляция значений маркеров воспаления (СРБ, ферритин) с тяжестью поражения легких – значения их статистически значимо различались во всех трех группах. Аналогичная корреляция отмечается и для уровня сатурации, измеряемого с помощью портативного пульсоксиметра, при этом в группе «без инфильтрации» все значения SpO2 не выходили за рамки нормы, а в группе «тяжелое поражение» - в абсолютном большинстве случаев (96,3%) свидетельствовали о наличии гипоксии (SpO2<95%).

Таким образом, пациенты всех трех групп имели различную КТ-картину во время острой фазы COVID-19, а также существенные отличия в выраженности клинических проявлений и изменении значений лабораторных показателей.

### 3.3 Результаты исследования легочной перфузии у пациентов с ранее перенесенной COVID-19 пневмонией

В ходе анализа полученных в ходе постпроцессинговой обработки графиков «интенсивность сигнала-время» для соответствующих зон интереса (ROI) были вычислены относительный объем легочной крови (rPBV), относительное среднее время пассажа (rMTT), относительный объем легочного кровотока (rPBF).

Анализ проводился с помощью разработанной модели бета-распределения.

Данная модель обладала оптимальными характеристиками:  $R^2 = 0,523$ , nRMSE – 10,1%, объяснённый девианс - 63,1%. Непараметрические компоненты модели были статистически значимы, характеристики их отражены в таблице 14. Эффект индивидуальной изменчивости также был статистически значим ( $\log(\text{odds}) = -3,90 (0,05)$ ,  $p < 0,001$ ).

Таблица 14 - Характеристика непараметрических компонентов модели

Параметр модели	Расчётные степени свободы (edf)	Расчетные остаточные степени свободы (redf)	Статистика критерия $\chi^2$	p
s(ID)	82.0	96.0	722.5	p<0,001
te(time, age):group1	13.6	15.7	213.2	p<0,001
te(time, age):group2	12.8	14.9	842.0	p<0,001
te(time, age):group3	13.7	15.7	332.2	p<0,001

Примечание: time – время (с), age – возраст (лет), group1 – группа «без инфильтрации», group2 – группа «лёгкое поражение», group3 – группа «тяжёлое поражение», ID – идентификационный номер для смешанной модели

Результаты качественного анализа данных МР-перфузии представлены на рисунке 9.

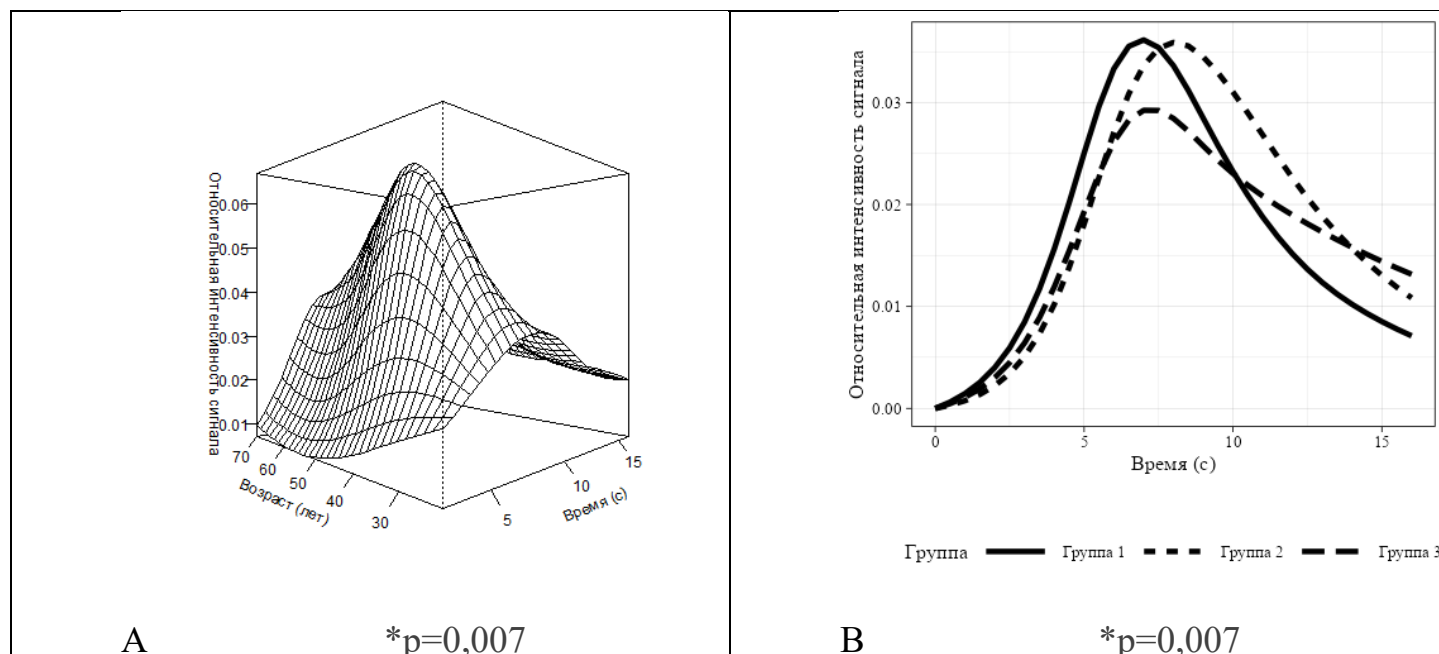


Рисунок 9 - Графическое представление модели с учётом факторов времени, возраста и групповой принадлежности: А) 3D-репрезентация; В) 2D-репрезентация  
Примечание: группа 1 – «без инфильтрации», группа 2 – «легкое поражение», группа 3 – «тяжелое поражение»

При анализе графиков «относительная интенсивность сигнала-время» был выявлен ряд качественных различий:

1. В группе «легкое поражение» отмечается более позднее накопление контрастного вещества по сравнению с группой «без инфильтрации»;
2. Тип кривой выведения по типу «плато» был характерен для группы «тяжелое поражение», что свидетельствует о большей продолжительности выведения парамагнетика в данной группе в сравнении с группами «легкое поражение» и «без инфильтрации»;
3. Группа «тяжелое поражение» характеризовалась наименьшей интенсивностью МР-сигнала среди всех трех групп.

Кроме того, в модели, разработанной для анализа данных, учитывался и возраст пациента. Обоснованность данного решения наглядно отражена на рис.9 в виде комплексной комбинации возраста испытуемого и времени накопления контрастного вещества.

Результаты количественного анализа параметров лёгочной перфузии (rPBV, rMTT, rPBF) и их межгруппового сравнения отражены в таблице 15.

Таблица 15 - Результаты количественного анализа параметров лёгочной перфузии и их межгруппового сравнения

Параметр	Группа «без инфильтрации»	Группа «лёгкое поражение»	Группа «тяжёлое поражение»	Статистика критерия $\chi^2(df)$
rPBV	0,50 [0,49; 0,56]	0,61 [0,59; 0,66]	0,63 [0,59; 0,66]	12,6 (2), p=0,007
rMTT	8,96 [8,14; 9,20]	9,45 [9,30; 9,50]	9,48 [9,11; 9,73]	13,2 (2), p=0,007
rPBF	0,06 [0,05; 0,07]	0,06 [0,06; 0,07]	0,07 [0,06; 0,07]	3,4 (2), p=0,323

Примечание: rPBV - относительный объем легочной крови, rMTT - относительное среднее время пассажа, rPBF - относительный объем легочного кровотока

Таким образом, проведенный анализ выявил следующие различия между группами пациентов по каждому из параметров (rPBV, rMTT, rPBF):

1. По параметру rPBF (относительный объем легочного кровотока) – статистических различий между группами выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

2. По параметру rMTT (относительное среднее время пассажа) – наименьшее значение rMTT было характерно для группы «без инфильтрации» в отличие от групп «легкое поражение» ( $\Delta = 25,6$ ,  $p = 0,002$ ) и «тяжёлое поражение» ( $\Delta = 30,9$ ,  $p = 0,001$ ). Значения параметра rMTT для групп «легкое поражение» и «тяжелое поражение» статистически не отличались ( $\Delta = 5,4$ ,  $p = 0,448$ ).

3. По параметру rPBV (относительный объем легочной крови) – значения rPBV в группах «легкое поражение» ( $\Delta = 27,5$ ,  $p = 0,001$ ) и «тяжелое поражение» ( $\Delta = 27,4$ ,  $p = 0,002$ ) были достоверно выше, чем в группе «без инфильтрации». При этом существенных различий между группами «легкое поражение» и «тяжелое поражение» выявлено не было.

### 3.4 Результаты корреляции данных МР-перфузии легких у пациентов с перенесенной COVID-19 с количественной оценкой КТ-изображений острой фазы заболевания

В результате проведённой количественной обработки изображений КТ сгенерированы гистограммы для каждой группы пациентов (Рисунок 10):

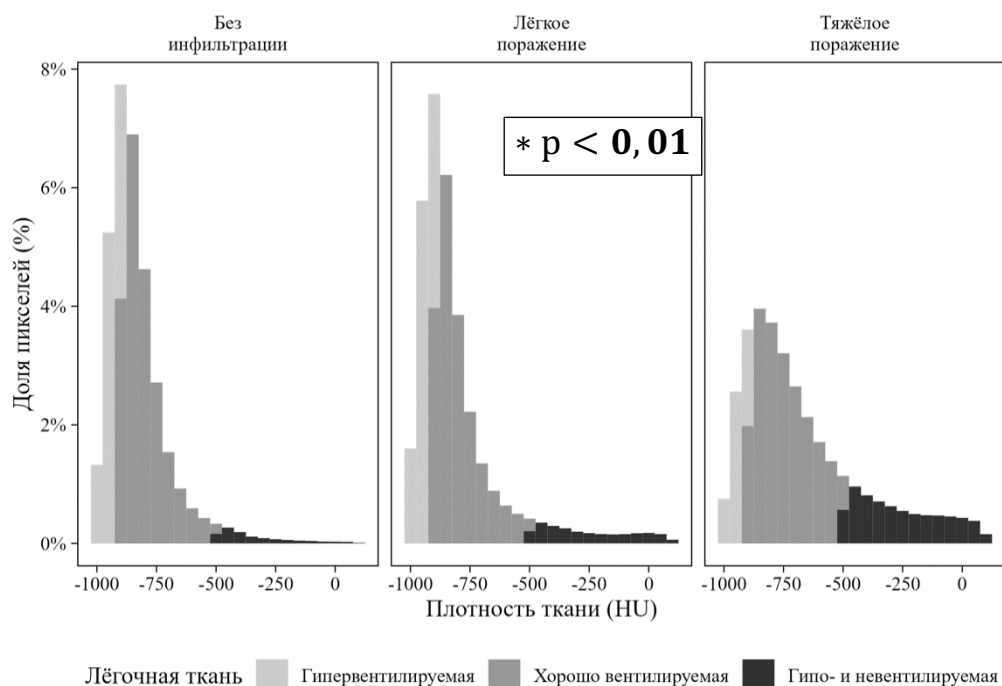


Рисунок 10 – Распределение долей пикселей, соответствующих невентилируемой, гиповентилируемой, хорошо вентилируемой и гипервентилируемой легочной ткани

Полученные доли пикселей, соответствующих невентилируемой и гиповентилируемой легочной ткани, составили для группы «без инфильтрации» - 3,53 [2,81; 3,95]%, для группы «легкое поражение» - 6,77 [4,58; 9,84]%, и для группы «тяжелое поражение» - 21,94 [14,70; 26,35]%

Полученные данные также были представлены в графическом виде на рисунке 11:

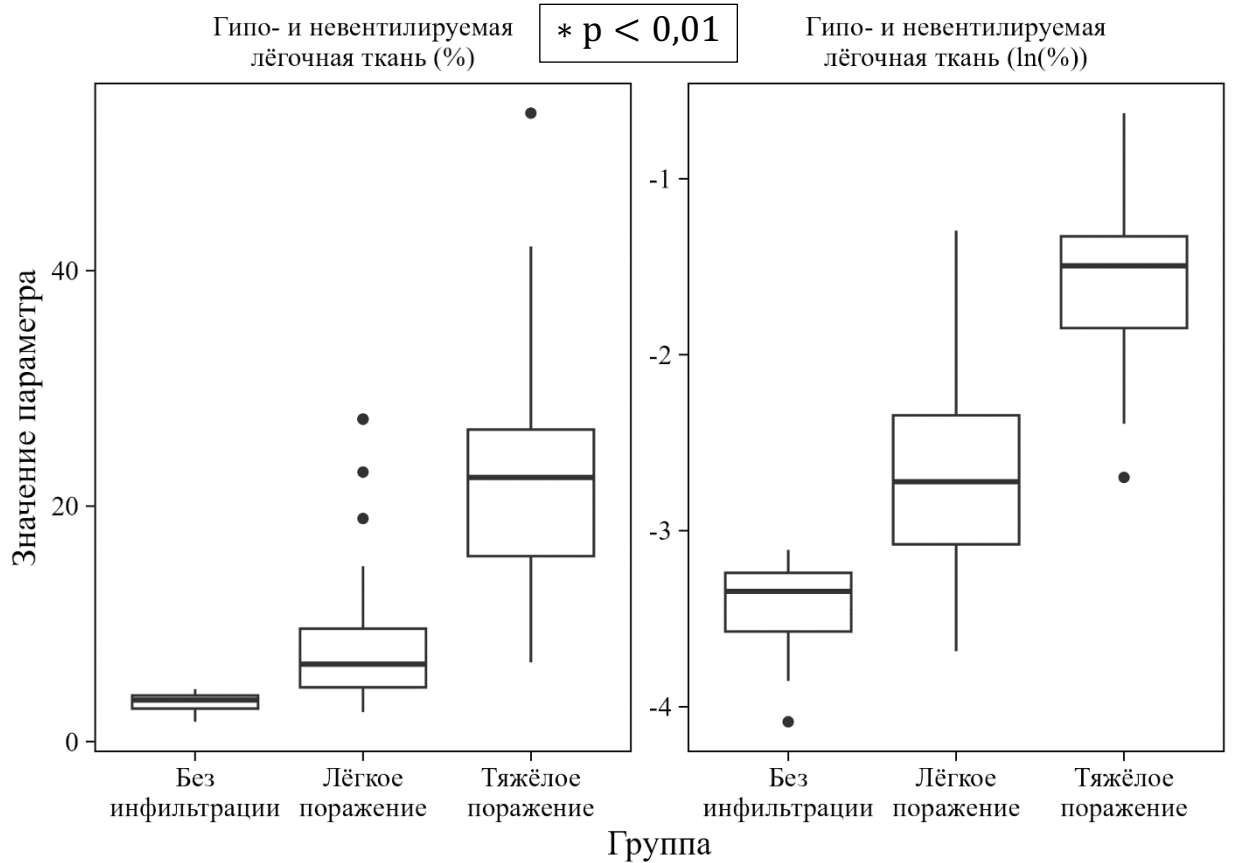


Рисунок 11 - Представление долей неventилируемой и гиповентилируемой легочной ткани по данным СКТ каждой из групп в графическом виде

Рисунок 11 демонстрирует взаимосвязь результатов количественного обcчета КТ-изображений (долями пикселей, соответствующих неventилируемой и гиповентилируемой легочной ткани) и стандартизацией данных СКТ в соответствии с эмпирической визуальной шкалой. Это предоставило возможность замены переменной «группа» на непрерывную численную характеристику в модели расчетов параметров лёгочной перфузии, отчасти улучшив характеристики модели (RMSE 9,9%, R2 0,535, объясненный девианс 64,6%).

На следующем этапе была выявлена взаимосвязь данных количественного анализа КТ (долями пикселей, соответствующих неventилируемой и гиповентилируемой легочной ткани) и ранее полученных количественных параметров легочной перфузии (Рисунок 12):



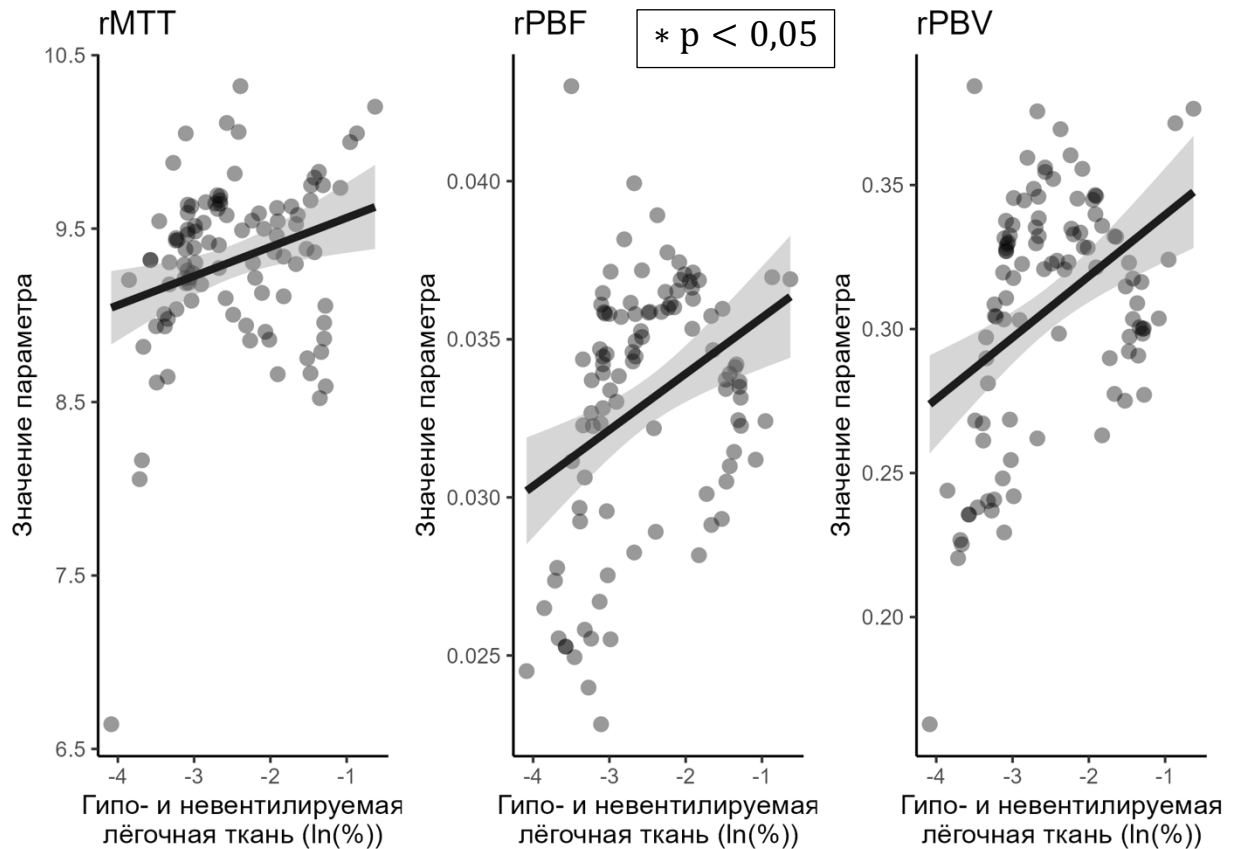


Рисунок 12 – Корреляция количественных параметров легочной перфузии по данным МРТ в постковидном периоде и их корреляция с данными количественного анализа КТ

Рисунок 12 наглядно демонстрирует увеличение значений относительных параметров легочной перфузии (rMTT, rPBF и rPBV) с увеличением процента поражения легких (доля пикселей, соответствующих невентилируемой и гиповентилируемой легочной ткани).

Таким образом, полученные корреляционные коэффициенты между данными количественной КТ и относительными параметрами легочной перфузии (rMTT – 0,35 (p=0,001), rPBF – 0,23 (p=0,038) и rPBV- 0,35 (p=0,001)) свидетельствуют о прогностической ценности количественного анализа КТ-изображений острой фазы заболевания для оценки легочной перфузии в постковидном периоде.

### 3.5 Модель ассоциации КТ-сигнала с гистологической картиной у пациентов, перенесших COVID-19 и умерших от других причин

#### 3.5.1 Количественная оценка поражения легких при КТ грудной клетки

Полученные в результате количественного анализа СКТ гистограммы для группы «COVID-19» и группы сравнения продемонстрированы на рисунке 13, а также в графическом виде на рисунке 14.

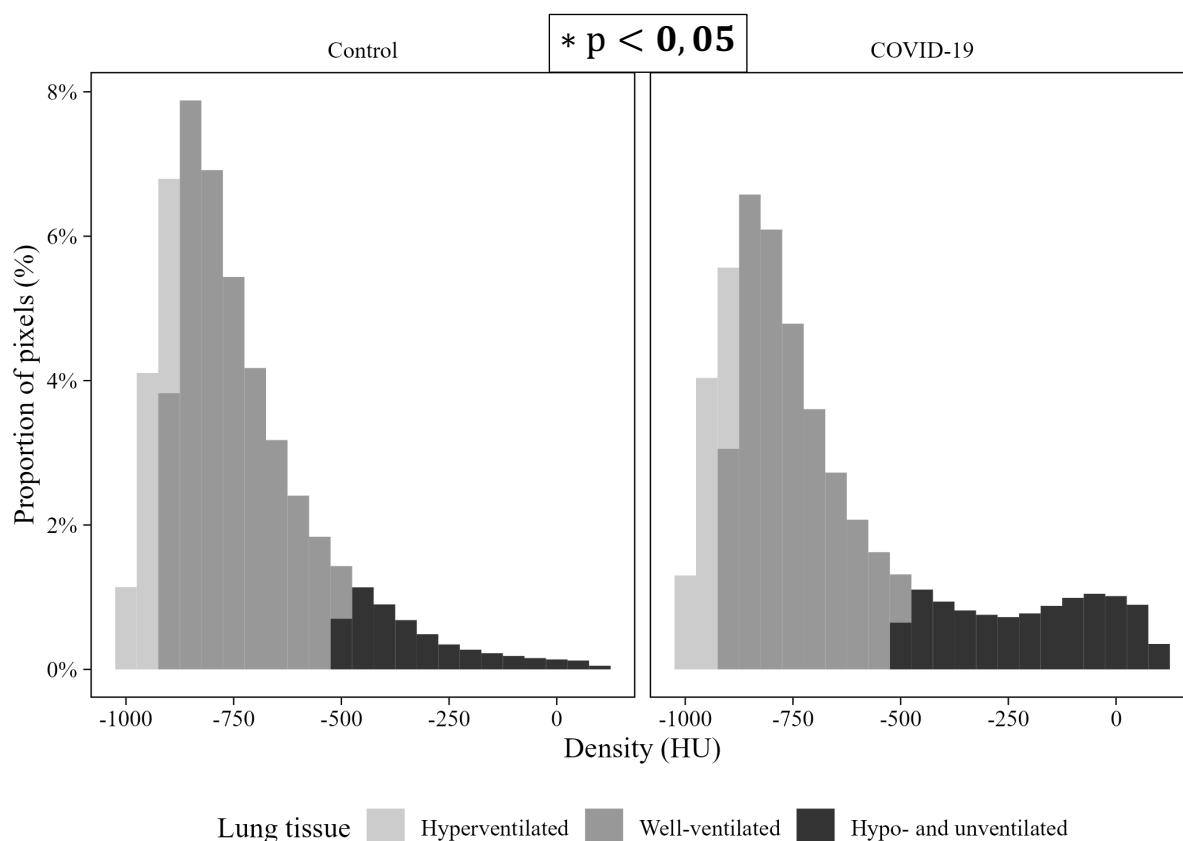


Рисунок 13 – Распределение долей пикселей, соответствующих невентилируемой, гиповентилируемой, хорошо вентилируемой и гипervентилируемой легочной ткани

КТ-изображения в группе «COVID-19» характеризовались значимо большей долей пикселей (0,20 [0,15; 0,25]), характерным для невентилируемой и гиповентилируемой легочной ткани, при сопоставлении с группой сравнения (0,08 [0,07; 0,16]).

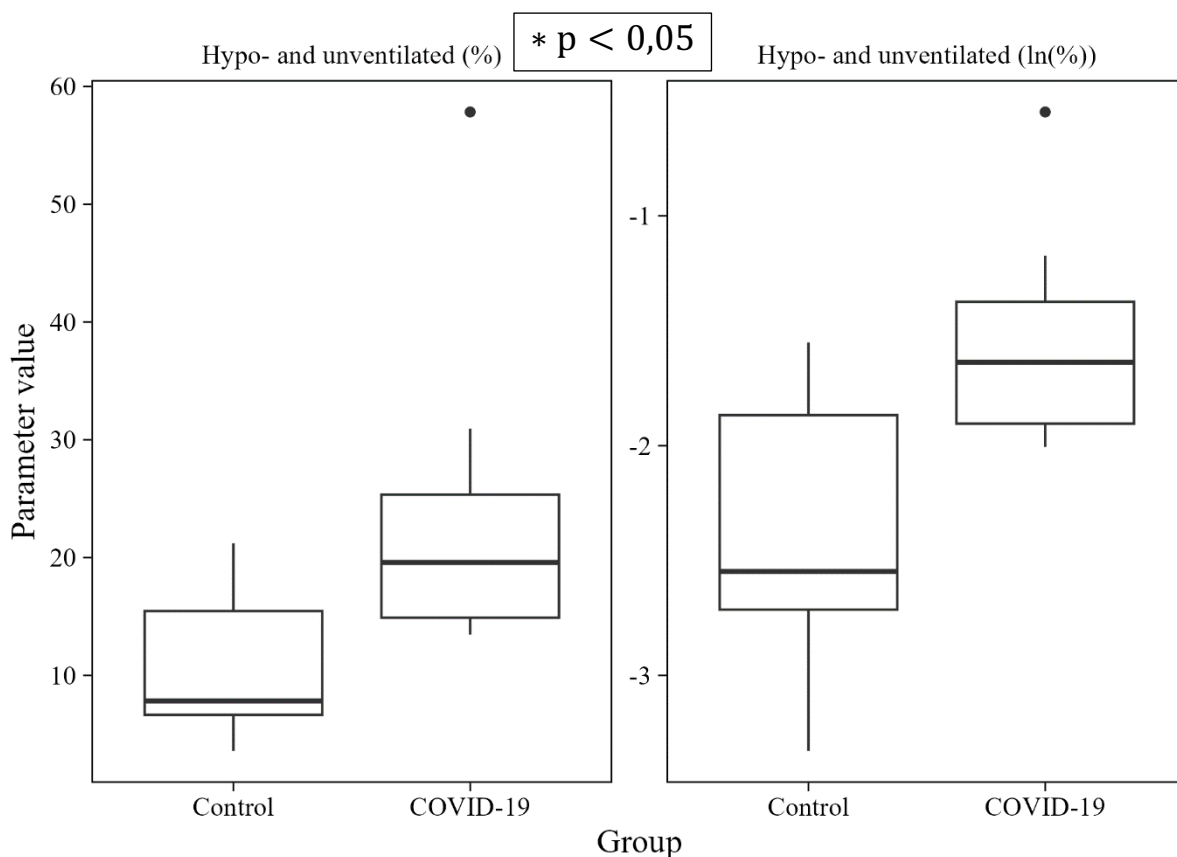


Рисунок 14 - Графическое представление долей невентилируемой и гиповентилируемой легочной ткани по данным СКТ каждой из групп

### 3.5.2 Результаты цифровой морфометрии

В каждом случае был вычислен процент пикселей, характеризующих окрашенную по Ван Гизону грубоволокнистую соединительную ткань, содержащую коллаген (эквивалент фиброзной ткани) (Захарова А.В. и др., 2023), соотношение долей пикселей между группами «Covid-19» и группой сравнения продемонстрировано на рисунке 15.

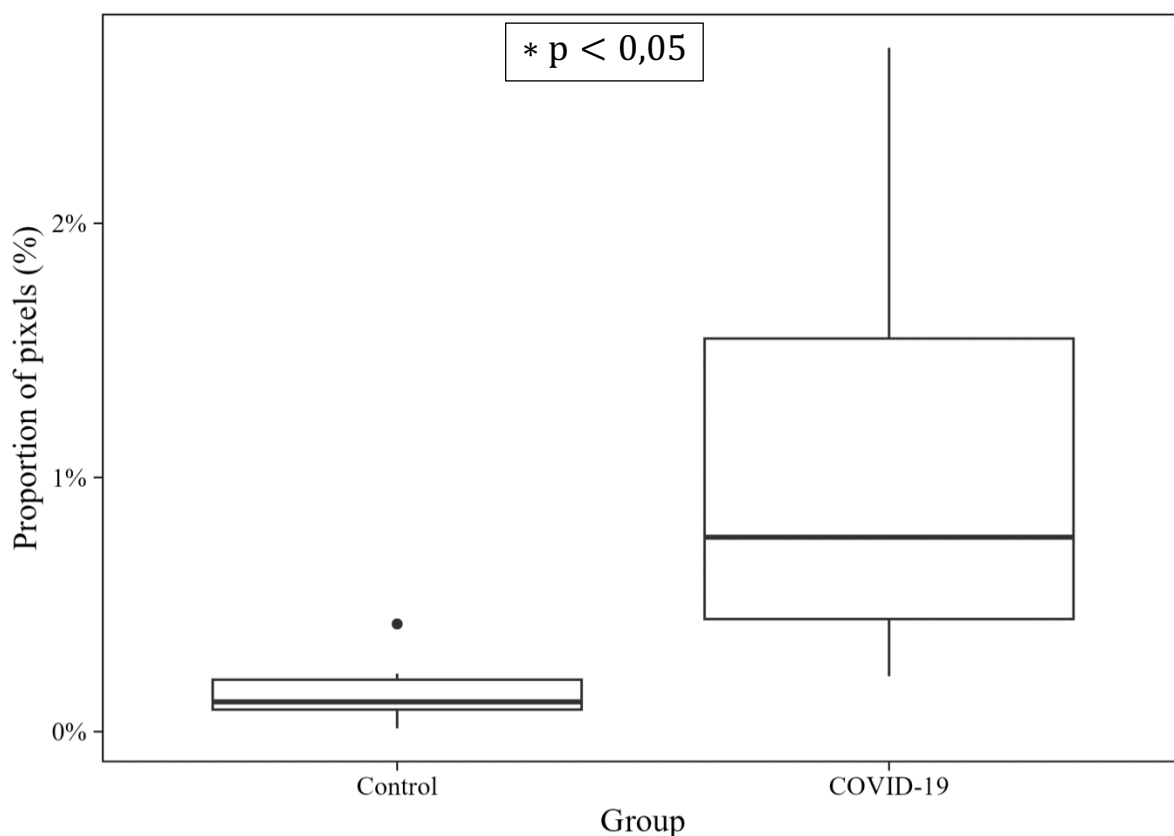


Рисунок 15 – Распределение доли фиброзной ткани в группе «Covid-19» и группе сравнения

Как видно из рисунка 15, по данным цифровой морфометрии выявлен значимо больший процент фиброзной ткани у пациентов в группе «COVID-19» - (0,76 [0,44; 1,55] %) в сравнении с группой сравнения (0,12 [0,09; 0,20] %).

Параметры моделей, построенных для соотнесения результатов количественной КТ с данными цифровой морфометрии, отражены в таблице 16.

Таблица 16 – Параметры сопоставления количественной КТ с результатами цифровой морфометрии

Модель	Модель 1	Модель 2	Модель 3
Константа	0,00 (0,00; 0,01)	0,00 (0,00; 0,01)	0,03 (0,01; 0,07)
Предиктор	3,56 (1,71; 7,43)	24,04 (2,52; 229,45)	2,18 (1,28; 3,71)
p-value	<0,001	0,006	0,004
R2	0,30	0,14	0,26

По данным таблицы 16, с процентом фиброзной ткани по данным цифровой морфометрии коррелируют следующие параметры: принадлежность к группе (модель 1), доля гипо- и невентилируемой легочной ткани (модель 2), логарифм доли гипо- и невентилируемой легочной ткани (модель 3). Максимальное значение показателя  $R^2$  характеризовало модель 1, несколько меньшее – модель 3.

Вследствие того, что в модели 3 предиктор был полностью цифровым показателем и не зависел от субъективной оценки врачей-экспертов, данная модель была расценена как наиболее оптимальная для прогнозирования выраженности легочного фиброза в зависимости от данных количественной КТ легких. На рисунке 16 модель 3 представлена в графическом виде. При конвертации параметров модели был получен коэффициент корреляции 0,55 [0,32; 0,82], что подтверждает сильную связь между параметрами.

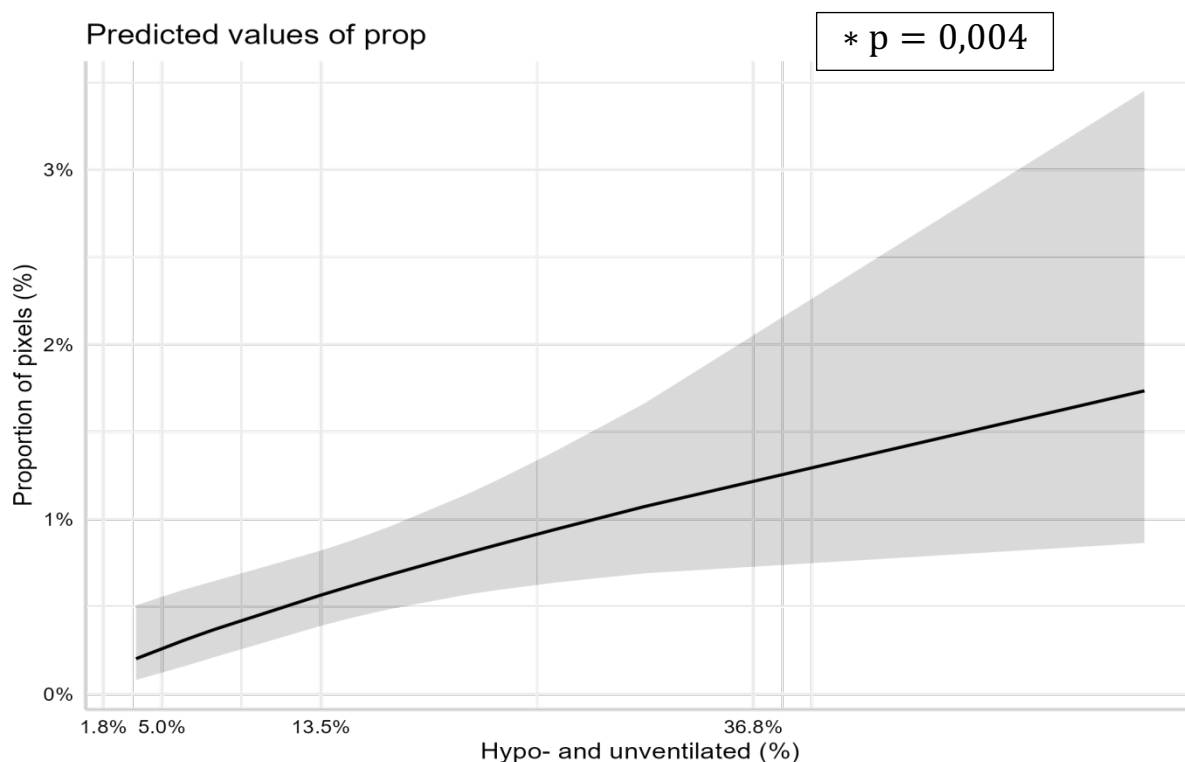


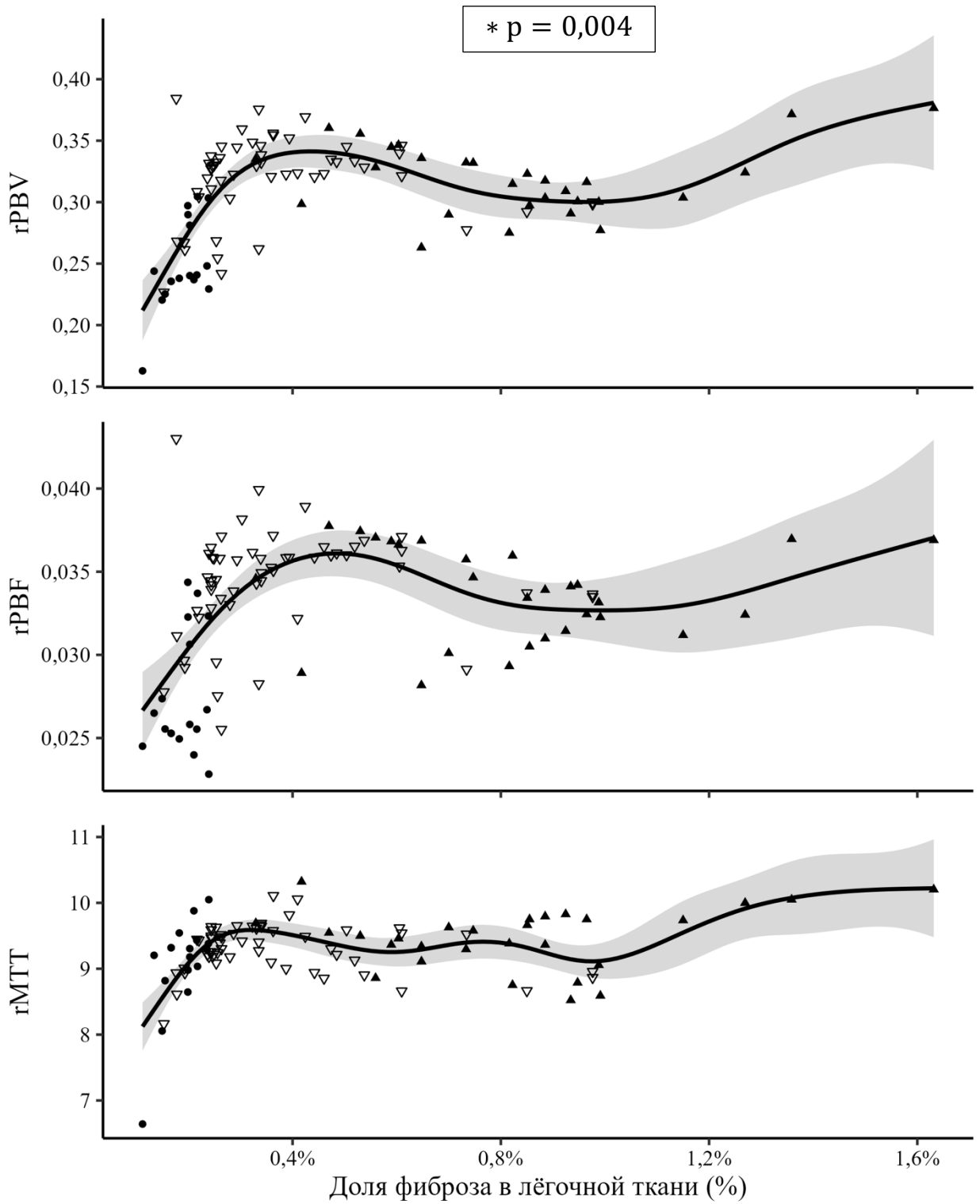
Рисунок 16 – График зависимости выраженности легочного фиброза по данным цифровой морфометрии от процента гипо- и невентилируемой легочной ткани по данным количественной КТ легких

Таким образом, у пациентов в группе «COVID-19» был выявлен значительно больший процент фиброзной ткани (0,76 [0,44; 1,55] %) и доля невентилируемой и гиповентилируемой легочной ткани (0,20 [0,15; 0,25]), при сопоставлении с группой сравнения (0,12 [0,09; 0,20] % и 0,08 [0,07; 0,16] соответственно). Это подтверждается сильной связью (коэффициент корреляции 0,55 [0,32; 0,82]) при сопоставлении результатов цифровой морфометрии препаратов легочной ткани и данными количественного анализа КТ-изображений.

### 3.6 Концептуальная модель зависимости количественных параметров МР-перфузии от выраженности фиброза легких

На основе полученных в работе данных ассоциации между функциональными параметрами легких и КТ-картиной в острой фазе заболевания, а также корреляции КТ-данных и результатов цифровой морфометрии, была апробирована концептуальная модель. Данная модель связывает диапазоны количественных параметров МР-перфузии с выраженностью фиброза легочной ткани. Связи в модели являются расчетными и основываются на результатах количественного анализа КТ-данных. Конвертация параметров моделей позволила получить следующие коэффициенты корреляции: для  $r_{MTT}$  – 0,66 [0,41; 0,77], для  $r_{PBF}$  – 0,61 [0,28; 0,71] и для  $r_{PBV}$  – 0,74 [0,49; 0,82]).

На рисунке 17 продемонстрирована данная модель в графическом виде.



Группа • Без инфильтрации ▽ Лёгкое поражение ▲ Тяжёлое поражение

Рисунок 17 - Графическое представление концептуальной модели

Кроме того, полученные достоверные диапазоны расчетных величин в зависимости от группы пациентов («без инфильтрации», «легкое поражение» и «тяжелое поражение») представлены в виде таблицы 17.

Таблица 17 - Диапазоны расчетных величин в зависимости от доли фиброза в легочной ткани

Группа	Группа «без инфильтрации»		Группа «легкое поражение»		Группа «тяжелое поражение»	
	Доля фиброза	Значения параметров	Доля фиброза	Значения параметров	Доля фиброза	Значения параметров
rPBV	(0,1%; 0,2%)	(0,20; 0,28)	(0,2%; 1,0%)	(0,28; 0,30)	(0,3%; 1,6%)	(0,32; 0,38)
rPBF		0,03		0,03		(0,03; 0,04)
rMTT		(7,99; 9,09)		(9,09; 9,13)		(9,58; 10,22)

Таким образом, представленные результаты позволяют предполагать выраженность фиброза легких по данным МР-перфузии без применения инвазивных методик: при значениях параметров rPBV от 0,20 до 0,28, rPBF - 0,03, rMTT от 7,99 до 9,09, ожидаемая доля фиброзных изменений легочной ткани составит 0,1-0,2%; при значениях параметров rPBV от 0,28 до 0,30, rPBF - 0,03, rMTT от 9,09 до 9,13, ожидаемая доля фиброзных изменений легочной ткани составит 0,2-1,0%; при значениях параметров rPBV от 0,32 до 0,38, rPBF от 0,03 до 0,04, rMTT от 9,58 до 10,22, ожидаемая доля фиброзных изменений легочной ткани составит 0,3-1,6%.

### 3.7 Обсуждение

Существует ряд исследований, описывающих возможности динамической контрастной магнитно-резонансной томографии (МР) для оценки значений потока крови в легких PBF (Hatabu H. et al., 1996; 1999; Levin D.L. et al., 2001). По



сравнению с радиоизотопными исследованиями трехмерный МР-метод с динамическим контрастированием обеспечивает более высокое временное и пространственное разрешение (Захарова А.В., Приц В.В., Поздняков А.В., 2022).

За последние несколько лет появились новые диагностические возможности магнитно-резонансной томографии, отвечающие различным физиологическим задачам, и как следствие, позволяющие оценивать многие физиологические параметры (Захарова А.В., Приц В.В., Поздняков А.В., 2022). Использование динамической серии трехмерных T1-взвешенных последовательностей на основе градиентного эхо со сверхкороткими значениями TR и TE позволяет получать данные с необходимым временным и пространственным разрешением для построения перфузионных карт (Ohno Y. et al., 2002). Тем не менее, данная методика МР-сканирования требует тщательного подбора оптимальных параметров сканирования с учетом физиологических особенностей исследуемой области.

По современным представлениям, регуляция вентиляционно-перфузионных соотношений является сложной многокомпонентной системой, физиологические механизмы которой до сих пор не до конца изучены и являются предметом дискуссий (Гайдес М.А., 2006). Одним из факторов, влияющих на неравномерность воздухо- и кровенаполнения разных отделов легких, является сила гравитации (Glaister D.H. et al., 1973). Это позволило выделить так называемые функциональные зоны Веста (Гриппи М.А., 2022). Глубина вдоха и пространственное расположение тела человека тесно связаны с величиной зон Веста, отражающих наличие венозного, артериального и альвеолярного легочного давления (Гриппи М.А., 2022; Hakim T.S., Lisbona R., Dean G.W., 1987, 1988). Исследование пациентов проводилось лежа на спине, с задержкой дыхания на вдохе, поэтому можно не учитывать области легкого с пониженным, за счет сопротивления внеальвеолярных сосудов, кровотоком (зона 4), при этом зона 2, где интраальвеолярное давление ниже давления в артериальной части легочных капилляров, расположена в передних отделах легкого (Дзгоев Л.Б., 2002), а большая часть легочной паренхимы представлена зоной 3 («растяжения капил-

ляров»), где перфузия приобретает непрерывный характер. С учетом данных особенностей, для минимизации влияния гравитационного фактора области интереса (ROI) были выбраны в корональной проекции на границе передних и задних отделов легких.

Таким образом, легочный кровоток характеризуется неоднородностью и более выражен в нижних отделах легких в состоянии покоя, а при физической нагрузке в циркуляцию включаются дополнительные, ранее не задействованные сосуды, что влияет на величину минутного объема кровообращения: в покое величина сердечного выброса составляет 5-6 л/мин, при нагрузке 25-30 л/мин (Гайдес М.А., 2006). Величина, равная отношению разницы давлений в легочной артерии и левом предсердии и скорости кровотока в легких, является легочным сосудистым сопротивлением. Вместе с тем, легочный кровоток нельзя охарактеризовать как ламинарный, а сосуды легких принято относить к емкостным, а не резистивным (Герман И.П., 2014). В связи с изменчивостью сосудистого сопротивления можно говорить о перфузии в терминах теории обработки сигналов, анализируя характеристики ткани как передаточную функцию, что позволяет ее использовать для построения математической модели.

Помимо этого, особенностью легких является двойное кровоснабжение, то есть два артериальных входа: бронхиальные сосуды для обеспечения трофики органа, и легочные вены и артерии для обеспечения обмена газов. Бронхиальное кровообращение снабжает насыщенной кислородом кровью проводящие дыхательные пути вплоть до уровня конечных бронхиол, а также нервы, лимфатические узлы, висцеральную плевру и стенки крупных легочных сосудов (Wagner Е.М., 2006). Тем не менее, данные сосуды имеют малый калибр, что позволяет не учитывать их вклад в общую перфузию легких.

Таким образом, разработанный вариант методики выполнения трехмерной сверхбыстрой динамической контрастной МР - визуализации был реализован при обследовании пациентов, с соответствующей оптимизацией этапов постпроцессинговой обработки.

Оценка перфузии легких у людей с перенесенной COVID-19 инфекцией с применением разработанной методики дает более четкое представление о долгосрочных последствиях болезни и позволяет выявить изменения, которые могут обуславливать их симптомы (Захарова А.В., Гвоздецкий А.Н., Поздняков А.В., 2023).

В работе De Sajal (Sajal D. et al., 2021) по результатам перфузионной сцинтиграфии легких было установлено, что у пациентов после перенесенной COVID-19 инфекции дефекты перфузии выявлялись у большей части пациентов (87%) в раннем периоде. При этом существенных отличий между группами тяжелой и легкой степени тяжести не выявлялось. В данном исследовании этот факт косвенно подтверждается тем, что достоверных различий по параметрам  $rPBF$  ( $p > 0,05$ ),  $rPBV$  ( $p > 0,05$ ),  $rMTT$  ( $\Delta = 5,4$ ,  $p = 0,448$ ) между группами «легкое поражение» и «тяжелое поражение» выявлено не было. Помимо этого, De Sajal и соавт. (Sajal D. et al., 2021) выявили прямую корреляцию между возрастом пациентов и количеством несовпадения локализации дефектов перфузии по данным сцинтиграфического исследования легких с данными СКТ, т.е. для пациентов пожилого возраста риск несовпадения локализации дефектов перфузии был максимальным. Это может быть обусловлено системным воздействием вируса COVID-19 на легочную систему микроциркуляции. Кроме того, в данной работе была графически продемонстрирована сложная нелинейная зависимость возраста и времени накопления контрастного вещества (рис.9В), что отражает роль возраста в отличие от иных индивидуальных характеристик пациентов (например, половой принадлежности).

В исследовании Jimmy Z. Yu и соавт. (Yu J.Z. et al., 2022), посвященном возможностям МРТ в выявлении нарушений легочной перфузии у пациентов с одышкой после перенесенной COVID-19, было выявлено, значение параметра TTP (среднее время накопления до пика) достоверно выше в группе пациентов, перенесших COVID-19, и на параметрических картах составляло  $0,43 \pm 0,04$  против  $0,41 \pm 0,03$  ( $p = 0,011$ ), что отражает уменьшение скорости пассажа контрастного

вещества. В данной работе это наблюдение было подтверждено как количественными изменениями параметра  $rMTT$  в разных группах пациентов, так и качественно при анализе графиков накопления контрастного вещества (Рисунок 9). Стоит отметить, что наименьшее значение  $rMTT$  было характерно для группы «без инфильтрации» (8,96 [8,14; 9,20]), в отличие от групп «легкое поражение» (9,45 [9,30; 9,50],  $\Delta = 25,6$ ,  $p=0,002$ ) и «тяжелое поражение» (9,48 [9,11; 9,73],  $\Delta = 30,9$ ,  $p=0,001$ ), при этом значения параметра  $rMTT$  для групп «легкое поражение» и «тяжелое поражение» статистически не отличались ( $\Delta = 5,4$ ,  $p=0,448$ ).

В работе Guillaume Fahrni и соавт. (Fahrni G. et al., 2023), посвященной влиянию COVID-19 пневмонии на объем легочных сосудов, было показано увеличение объема сосудов в пораженной COVID-19 легочной паренхиме по сравнению с нормальной легочной паренхимой, что указывало на венозную застой. По полученным данным в данной работе, значения  $rPBV$  в группах «легкое поражение» (0,61 [0,59; 0,66],  $\Delta = 27,5$ ,  $p=0,001$ ) и «тяжелое поражение» (0,63 [0,59; 0,66],  $\Delta = 27,4$ ,  $p=0,002$ ) были достоверно выше, чем в группе «без инфильтрации» (0,50 [0,49; 0,56]), что может свидетельствовать о наличии венозного застоя в легких после перенесенной COVID-19 пневмонии.

Разнообразие способов нормировки МР-сигнала усложняет сопоставление уже имеющихся результатов анализа МР-перфузии легких. Помимо этого, нельзя не учитывать и относительность шкалы нормировки, на которую указывает возможность получения значений меньше нуля при обработке ряда данных. В данной работе отношение кривой «интенсивность сигнала-время» к графику для референсного ROI с аорты представляет собой относительную величину. Для анализа таких данных бета-распределение является естественным выбором, так как оно предназначено для обработки данных от нуля до единицы. Достоинства такого типа данных и их корреляция с перфузионной сцинтиграфией легких были отражены ранее в ряде работ (Lin Y.-R. et al., 2013).

Таким образом, полученные в данной работе результаты доказывают наличие нарушений перфузии легких у пациентов с ранее перенесенной COVID-19

пневмонией. В выполненной работе количественная оценка КТ легких позволила усовершенствовать результаты анализа данных МР-перфузии легких.

В ряде работ (Lanza E. et al., 2020; Shalmon T. et al., 2022; Caruso D. et al., 2022) были показаны преимущества количественного анализа КТ-легких. С. Shen и соавт. (Shen C. et al., 2020) продемонстрировали достижения количественной оценки СКТ по аналогии с другими методиками качественного (визуального) анализа поражения легких.

Для количественного анализа данных использовалась классификация, основанная на значении плотности каждого пикселя в соответствии со шкалой Хаунсфилда, предложенная авторами Cressoni (Cressoni M. et al., 2013) и Gattinoni (Gattinoni L. et al., 2005). Диапазон от +100 до -500 HU считается оптимальным при количественной оценке КТ-изображений легких (Lanza E et al., 2020; Shalmon T. et al., 2022; Caruso D. et al., 2022). Полученные доли пикселей, соответствующих невентилируемой и гиповентилируемой легочной ткани, составили для группы «без инфильтрации» - 3,53 [2,81; 3,95] %, для группы «легкое поражение» - 6,77 [4,58; 9,84] %, и для группы «тяжелое поражение» - 21,94 [14,70; 26,35] %.

Значение относительных параметров легочной перфузии (rМТТ, rРВF и rРВV) прямо пропорционально зависят от выраженности инфильтративных изменений легких по данным КТ. Коэффициенты корреляции были следующими: rМТТ – 0,35 (p=0,001), rРВF – 0,23 (p=0,038) и rРВV- 0,35 (p=0,001). Таким образом, полученные корреляционные коэффициенты между данными количественной КТ и относительными параметрами легочной МР-перфузии свидетельствуют о прогностической ценности количественного анализа КТ-изображений острой фазы заболевания для оценки легочной перфузии в постковидном периоде.

Соотнесение гистологических данных с КТ-картиной особенно важно для понимания патогенеза COVID-19. Участки поражения лёгких по данным КТ морфологически характеризуются интерстициальным отложением коллагена наряду с гиперплазией пневмоцитов II типа (Trias-Sabrià et al. 2022). КТ-паттерн консолидации и «матового стекла» при COVID-19 коррелирует с многочислен-

ными патологическими процессами, в частности с диффузным повреждением альвеол, расширением и закупоркой капилляров и микротромбозами (Henkel M. et al., 2020). Кроме того, были обнаружены признаки альтерации и тромбоза сосудов легких в интактных по данным КТ участках легких (Kianzad A. et al., 2021).

Несмотря на невозможность отображения альвеолярно-сосудистой базальной мембраны на КТ-изображениях, возможности стратификации течения заболевания являются косвенным отражением протекающих патологических процессов (Lee J. H. et al., 2023). Так как исходом альтерации является фиброз (John A.E. et al., 2021), небезосновательно было бы утверждать, что КТ-картина поражения легких при COVID-19 коррелирует с риском развития постковидного легочного фиброза.

Осложнения после COVID-19 сложно отделить от осложнений после интенсивной терапии, острого респираторного дистресс-синдрома, искусственной вентиляции легких и (или) интубации (Esendağlı D. et al., 2021; Duong-Quy S. et al., 2023). Кроме того, отсутствие исходных данных о здоровье пациента до COVID-19 также затрудняют дифференцирование последствий COVID-19 и другой патологии (Duong-Quy S. et al., 2023).

Наиболее объективным методом, подтверждающим наличие пост-COVID-19 легочного фиброза, является биопсия легких. Тем не менее, данная процедура является инвазивной и имеет ряд противопоказаний, что ограничивает ее применение в клинической практике. Поэтому во второй части исследования была решена задача по разработке алгоритма цифровой морфометрии.

Изучение результатов цифровой морфометрии, окрашенных по Ван Гизону гистологических препаратов, позволило определять долю пикселей, соответствовавших грубоволокнистой соединительной ткани, содержащей коллаген, что является цифровым эквивалентом фиброзной ткани. Значимо больший процент ( $p=0,003$ ) фиброзной ткани в гистологических образцах определялся у пациентов с перенесенным COVID-19 (0,76 [0,44; 1,55] %) по сравнению с группой сравнения (0,12 [0,09; 0,20] %). Кроме того, у этих пациентов была рассчитана доля пикселей,

соответствующих невентилируемой и гиповентилируемой легочной ткани, по данным КТ: в группе «COVID-19» (0,20 [0,15; 0,25]), в группе сравнения (0,08 [0,07; 0,16]).

Таким образом, данные результаты позволили выявить достоверную связь между гистологической картиной пост-COVID-19 легочного фиброза и данными КТ легких у пациентов в острой фазе COVID-19 - коэффициент корреляции 0,55 [0,32; 0,82].

На основе полученных в работе данных взаимосвязи между функциональными параметрами легких и КТ-картиной в острой фазе заболевания, а также корреляции КТ-данных и результатов цифровой морфометрии препаратов легочной ткани, была апробирована концептуальная модель. Эта модель связывает диапазоны количественных параметров МР-перфузии с выраженностью фиброза легочной ткани.

Разработанная концептуальная модель позволяет предположить выраженность фиброза легких по данным МР-перфузии без использования биопсии. При значениях параметров  $rPBV$  от 0,20 до 0,28,  $rPBF$  - 0,03,  $rMTT$  от 7,99 до 9,09, ожидаемая доля фиброзных изменений легочной ткани составит 0,1-0,2%; при значениях параметров  $rPBV$  от 0,28 до 0,30,  $rPBF$  - 0,03,  $rMTT$  от 9,09 до 9,13, ожидаемая доля фиброзных изменений легочной ткани составит 0,2-1,0%; при значениях параметров  $rPBV$  от 0,32 до 0,38,  $rPBF$  от 0,03 до 0,04,  $rMTT$  от 9,58 до 10,22, ожидаемая доля фиброзных изменений легочной ткани составит 0,3-1,6%.

Из этого следует, что результаты проведенной МР-перфузии легких коррелируют с морфологическими изменениями в легких после перенесенной COVID-19 инфекции. Это, наиболее вероятно, связано с особенностями гистопатогенеза формирования пост-COVID-19 легочного фиброза.

Таким образом, методика МР-перфузии может использоваться для оценки функционального состояния легких.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диссертационной работе разработаны и внедрены в клиническую практику основные диагностические критерии и параметры трехмерной сверхбыстрой динамической контрастной магнитно-резонансной томографии при структурно-функциональных постковидных изменениях легких у пациентов, перенесших COVID-19.

В данной работе впервые была проведена количественная оценка легочной перфузии с использованием трехмерной сверхбыстрой динамической контрастной магнитно-резонансной томографии у пациентов с ранее перенесенной COVID-19 пневмонией. В ходе диссертационного исследования было проведено моделирование зависимости кривых «интенсивность сигнала - время» сплайн-трансформациями с применением бета-распределения. Различия показателей легочной перфузии между группами пациентов были подтверждены как количественно по параметрам  $rMTT$ ,  $rPBV$ ,  $rPBF$ , так и качественно при построении кривых накопления контрастного препарата. У пациентов с перенесенным COVID-19 наблюдается замедление пассажа контрастного препарата и увеличение относительного объема легочной крови, а кривые накопления контрастного препарата имеют качественные отличия. Таким образом, методика трехмерной сверхбыстрой динамической контрастной магнитно-резонансной томографии по данным проведенного исследования является чувствительным методом диагностики для оценки количественных параметров легочной перфузии.

В выполненной работе количественная оценка данных компьютерной томографии пациентов с подтвержденной COVID-19 инфекцией позволила усовершенствовать результаты анализа данных МР-перфузии легких. Значение относительных параметров легочной перфузии ( $rMTT$ ,  $rPBF$  и  $rPBV$ ) прямо пропорционально зависят от выраженности инфильтративных изменений легких. Таким образом, полученные корреляционные коэффициенты между данными количественной КТ и относительными параметрами легочной перфузии



свидетельствуют о прогностической ценности количественного анализа КТ-изображений острой фазы заболевания для оценки легочной перфузии в постковидном периоде.

Соотнесение гистологических данных с КТ-картиной особенно важно для понимания патогенеза COVID-19. В ходе диссертационного исследования был впервые разработан подход к количественной оценке легочного фиброза с использованием цифровой морфометрии и продемонстрирована зависимость параметров МР-перфузии легких от выраженности фиброзных изменений легочной ткани у пациентов с ранее перенесенной COVID-19 пневмонией. Фотографирование окрашенных по Ван Гизону гистологических препаратов позволило определять долю пикселей, соответствовавших грубоволокнистой соединительной ткани, содержащей коллаген, что является цифровым эквивалентом фиброзной ткани. Значимо больший процент фиброзной ткани определялся в гистологических образцах у пациентов с перенесенным COVID-19 по сравнению с группой сравнения. Кроме того, у этих пациентов была рассчитана доля пикселей, соответствующих невентилируемой и гиповентилируемой легочной ткани, по данным КТ. Данные результаты позволили выявить достоверную связь между гистологической картиной пост-COVID-19 легочного фиброза и данными КТ легких у пациентов в острой фазе COVID-19.

На основе полученных в работе данных ассоциации между функциональными параметрами легких и КТ-картиной в острой фазе заболевания, а также корреляции КТ-данных и результатов цифровой морфометрии, была апробирована концептуальная модель. Данная модель связывает диапазоны количественных параметров МР-перфузии с выраженностью фиброза легочной ткани. Разработанная концептуальная модель позволяет предполагать выраженность фиброза легких по данным МР-перфузии без применения инвазивных методик. Из этого следует, что результаты проведенной МР-перфузии легких коррелируют с морфологическими изменениями в легких после перенесенного COVID-19. Это,

наиболее вероятно, связано с особенностями гистопатогенеза формирования пост-COVID-19 легочного фиброза.

Таким образом, методика МР-перфузии может использоваться для оценки функционального состояния легких. В работе показана принципиальная возможность экстраполяции данных морфологического исследования на результаты МР-перфузии легочной ткани через количественный анализ КТ-изображений.

Лечение последствий перенесенного COVID-19 невозможно современных диагностических методов. Использование трехмерной сверхбыстрой динамической контрастной магнитно-резонансной томографии является чувствительным методом диагностики для оценки количественных параметров легочной перфузии. Совместно с другими инструментально-лабораторными методами исследования МР-перфузия легких позволяет комплексно и всесторонне оценить последствия перенесенной новой коронавирусной инфекции. Важным преимуществом метода является возможность предварительной оценки выраженности фиброзных изменений, которые можно достоверно верифицировать при патоморфологическом исследовании. Таким образом, МР-перфузия легких играет важную роль в диагностике проявлений постковидного синдрома у реконвалесцентов COVID-19.

## ВЫВОДЫ

1. Трехмерная сверхбыстрая динамическая контрастная магнитно-резонансная томография является достоверным методом количественной оценки легочной перфузии у пациентов с ранее перенесенной COVID-19 пневмонией. Для пациентов с перенесенным COVID-19 характерным является замедление пассажа контрастного препарата. Для групп «легкое поражение» и «тяжелое поражение» было характерно увеличение относительного объема легочной крови;

2. Доля пикселей, соответствующих невентилируемой и гиповентилируемой легочной ткани, является количественной мерой выраженности поражения легочной ткани. Количественные характеристики данных КТ для групп «без инфильтрации», «легкое поражение» и «тяжелое поражение» достоверно коррелируют с параметрами перфузии ( $rMTT - 0,35$  ( $p=0,001$ ),  $rPBF - 0,23$  ( $p=0,038$ ) и  $rPBV - 0,35$  ( $p=0,001$ ));

3. Разработанный алгоритм цифровой морфометрии позволил уточнить степень выраженности фиброзных изменений в легочной ткани. Бóльший процент ( $p=0,003$ ) фиброзной ткани определялся в гистологических образцах у пациентов с перенесенным COVID-19 при сопоставлении с группой сравнения. Полученные значения достоверно коррелируют ( $0,55$  [ $0,32; 0,82$ ]) с результатами количественной КТ;

4. Разработанная концептуальная модель позволяет предполагать выраженность фиброза легких по данным МР-перфузии без применения инвазивных методик: при значениях параметров  $rPBV$  от 0,20 до 0,28,  $rPBF - 0,03$ ,  $rMTT$  от 7,99 до 9,09, ожидаемая доля фиброзных изменений легочной ткани составит 0,1-0,2%; при значениях параметров  $rPBV$  от 0,28 до 0,30,  $rPBF - 0,03$ ,  $rMTT$  от 9,09 до 9,13, ожидаемая доля фиброзных изменений легочной ткани составит 0,2-1,0%; при значениях параметров  $rPBV$  от 0,32 до 0,38,  $rPBF$  от 0,03 до 0,04,  $rMTT$  от 9,58 до 10,22, ожидаемая доля фиброзных изменений легочной ткани составит 0,3-1,6%.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Использование методики сверхбыстрой динамической контрастной магнитно-резонансной томографии со следующими параметрами (при исследовании на МР-томографе с напряжённостью магнитного поля 1,5Тесла): TR/TE=3,5/1,57, матрица 132x117x40, размер реконструируемого вокселя 3,03x2,99x8,00 мм, количество усреднений NSA=1, толщина среза 4 мм, ориентация среза – корональная.

2. При обработке данных, полученных с помощью методики сверхбыстрой динамической контрастной магнитно-резонансной томографии, для расчета относительных параметров легочной перфузии необходимо использовать не менее трех зон интереса (ROI) площадью не менее 1500 мм<sup>2</sup> в каждом легком.

3. Для автоматического расчёта количественных параметров легочной перфузии в программном обеспечении необходимо использовать бета-регрессию со смешанными эффектами и поддержкой сплайн-трансформаций.

4. Для количественной оценки выраженности инфильтративных изменений по данным КТ рекомендуется использовать диапазон значения от +100 до -500 HU (доля пикселей, соответствующих невентилируемой и гиповентилируемой легочной ткани).

5. Для предварительной оценки прогнозируемой выраженности пост-COVID-19 легочного фиброза рекомендовано использовать предложенную в работе концептуальную модель.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Требуются дальнейшие исследования с увеличением количества наблюдений и расширением половозрастных групп, а также проведение исследований в формате пролонгированного наблюдения. Необходимы дополнительные исследования для прямого сопоставления функциональных и патоморфологических данных с результатами МР-перфузии для уточнения результатов работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020). – Министерство здравоохранения РФ. - 236 с.
2. Гайдес, М.А. Регуляция вентиляции и перфузии в лёгких / М.А. Гайдес // Пульмонология, фтизиатрия. – 2006.
3. Герман, И.П. Физика организма человека: пер. с англ. / И.П. Герман. – Долгопрудный: Интеллект, 2014. - 991с.
4. Гриппи, М.А. Патофизиология легких / М.А. Гриппи. – М.: Издательство БИНОМ, 2022. – 304 с.
5. Дзгоев, Л.Б. Четырехфазная модель дыхания (новое в физиологии дыхания человека) / Л.Б. Дзгоев // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2002. – Т. 2, № 3. – С. 5-30.
6. Захарова, А.В. Методика оценки легочной перфузии у пациентов с ранее перенесенной COVID-19 пневмонией: клиническое контролируемое нерандомизированное исследование / А.В. Захарова, А.Н. Гвоздецкий, А.В. Поздняков // Лучевая диагностика и терапия. – 2023. – Т. 14, № 3. – С. 53-60.
7. Захарова, А.В. Корреляция МР-перфузии легких у пациентов с перенесенной COVID-19 с количественной оценкой КТ-изображений острой фазы заболевания / А.В. Захарова // Лучевая диагностика и терапия. – 2023. – Т. 14, № 3. – С. 61-66.
8. Захарова, А.В. Возможности количественной оценки регионарной легочной перфузии с использованием трехмерной сверхбыстрой динамической контрастной магнитно-резонансной томографии: предварительный опыт у 10 испытуемых / А.В. Захарова, В.В. Приц, А.В. Поздняков // Педиатр (СПб). – 2022. – Т. 12, № 6. – С. 15-26.
9. Ильина, Н.А. Компьютерно-томографическая ангиография как ведущий метод в дифференциальной диагностике редких пороков развития легких

у новорожденных / Н.А. Ильина // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2015. – Т. 14, № 2 (54). – С. 34-40.

10. Котляров, П.М. Мультиспиральная компьютерная томография грудной клетки с болюсным контрастированием – новые возможности диагностики заболеваний легких / П.М. Котляров, Н.Л. Шимановский // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2013. – № 2. – С. 8-15.

11. КТ-диагностика последствий COVID-19 поражения легких / А.А. Сперанская, Н. П. Осипов, Ю. А. Лыскова [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2022. – Т. 12, № 4. – С. 58-64.

12. Литусов, Н.В. Структура и репродукция вирусов. Иллюстрированное учебное пособие / Н.В. Литусов, А.В. Устюжанин. – Екатеринбург, 2008. – 29 с.

13. Перфузионная компьютерная томография для уточнения природы патологических процессов в легких / И.Д. Лагкуева, П.М. Котляров, Н.И. Сергеев, [и др.] // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 1. – С. 92-101.

14. Результаты хирургического и комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого с послеоперационной лучевой терапией в режиме гиподифракционирования. Сообщение II. Безрецидивная выживаемость и выживаемость без локорегионарного рецидива / В.А. Солодкий, В.П. Харченко, В.Д. Чхиквадзе [и др.] // Вопросы онкологии. – 2016. – Т. 62, № 1. – С. 72-78.

15. Современные проблемы послеоперационной лучевой терапии немелкоклеточного рака легкого / С.Д. Троценко, В. М, Сотников, Г. А. Паньшин [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2015. – № 2. – С. 47-57.

16. Харченко, Е.П. Коронавирус SARS-Cov-2: характеристики структурных белков, контагиозность и возможные иммунные коллизии / Е.П. Харченко // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 13-30.

17. Assessment of pulmonary fibrosis severity at autopsy in patients after COVID-19: comparison with quantitative CT scan data in the acute phase of the disease

/ A.V. Zakharova, A.N. Gvozdetskiy, D.A. Alekseev [et al.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2023. – Т. 14, № 4. - С. 53-60.

18. A Major Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong / N. Lee, D. Hui, A. Wu [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2003. – Vol. 348, № 20. – P. 1986-1994.

19. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia / N. Tang, D. Li, X. Wang [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2020. – Vol. 18, № 4. – P. 844-847.

20. Accuracy and precision of quantitative DCE-MRI parameters: How should one estimate contrast concentration? / N. Wake, H. Chandarana, H. Rusinek [et al.] // Magnetic Resonance Imaging. – 2018. – Vol. 52. – P. 16-23.

21. Activated PMN Exosomes: Pathogenic Entities Causing Matrix Destruction and Disease in the Lung / K.R. Genschmer, D.W. Russell, C. Lal [et al.] // Cell. – 2019. – Vol. 176, № 1-2. – P. 113-126.

22. Altered pulmonary blood volume distribution as a biomarker for predicting outcomes in COVID-19 disease / M.F. Morris, Y. Pershad, P. Kang [et al.] // European Respiratory Journal. – 2021. – Vol. 58, № 3. – P. 2004133.

23. An Integrated Radiologic-Pathologic Understanding of COVID-19 Pneumonia / J.H. Lee, J. Koh, Y. K. Jeon [et al.] // Radiology. – 2023. – Vol. 306. – № 2. – P. e222600.

24. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus / W. Li, M.J. Moore, N.Vasilieva [et al.] // Nature. – 2003. – Vol. 426, № 6965. – P. 450-454.

25. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis / B.K. Tan, S. Mainbourg, A. Friggeri [et al.] // Thorax. – 2021. – Vol. 76, № 10. – P. 970-979.

26. Arterial Vascular Pruning, Right Ventricular Size, and Clinical Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Longitudinal Observational Study / G.R.



Washko, P. Nardelli, S.Y. Ash [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2019. – Vol. 200, № 4. – P. 454-461.

27. Assessment of differential pulmonary blood flow using perfusion magnetic resonance imaging: comparison with radionuclide perfusion scintigraphy / F. Molinari, C. Fink, F. Risse [et al.] // Investigative Radiology. – 2006. – Vol. 41, № 8. – P. 624-630.

28. Assessment of Small Pulmonary Blood Vessels in COVID-19 Patients Using HRCT / M. Lins, J. Vandevenne, M. Thillai [et al.] // Academic Radiology. – 2020. – Vol. 27, № 10. – P. 1449-1455.

29. Assessment of the relationship between lung parenchymal destruction and impaired pulmonary perfusion on a lobar level in patients with emphysema / J. Ley-Zaporozhan, S. Ley, R. Eberhardt [et al.] // European Journal of Radiology. – 2007. – Vol. 63, № 1. – P. 76-83.

30. Attributes and predictors of long COVID / C.H. Sudre, B. Murray, T. Varsavsky [et al.] // Nature Medicine. – 2021. – Vol. 27, № 4. – P. 626-631.

31. Automated Digital Quantification of Pulmonary Fibrosis in Human Histopathology Specimens / L.C. Testa, Y. Jule, L. Lundh [et al.] // Frontiers in Medicine. – 2021. – Vol. 8. – P. 607720.

32. Automated lung vessel segmentation reveals blood vessel volume redistribution in viral pneumonia / J. Poletti, M. Bach, S. Yang [et al.] // European Journal of Radiology. – 2022. – Vol. 150. – P. 110259.

33. Automated scoring of regional lung perfusion in children from contrast enhanced 3D MRI / T. Heimann, E. Monika, B. Grzegorz [et al.] // SPIE Medical Imaging / eds. B. Van Ginneken, C.L. Novak. – San Diego, California, USA, 2012. – P. 83150.

34. Axel, L. Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography: theoretical analysis / L. Axel // Radiology. – 1980. – Vol. 137, № 3. – P. 679-686.

35. Batah, S.S. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians / S.S. Batah, A.T. Fabro // Respiratory Medicine. – 2021. – Vol. 176. – P. 106239.

36. Beasley, M.B. The Pathologist's Approach to Acute Lung Injury / M.B. Beasley // Archives of Pathology & Laboratory Medicine. – 2010. – Vol. 134. – № 5. – P. 719-727.
37. Beyond the clot: perfusion imaging of the pulmonary vasculature after COVID-19 / R.T. Dhawan, D. Gopalan, L. Howard [et al.] // The Lancet Respiratory Medicine. – 2021. – Vol. 9, № 1. – P. 107-116.
38. Bulk elastic properties of excised lungs and the effect of a transpulmonary pressure gradient / D.H. Glaister, R.C. Schroter, M.F. Sudlow [et al.] // Respiration Physiology. – 1973. – Vol. 17, № 3. – P. 347-364.
39. Casadevall, A. In fatal COVID-19, the immune response can control the virus but kill the patient / A. Casadevall, L. Pirofski // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2020. – Vol. 117, № 48. – P. 30009-30011.
40. Ceriani, L. Nuclear Medicine Techniques / L. Ceriani, G. Treglia, L. Giovanella // Atlas of Head and Neck Endocrine Disorders / eds. L. Giovanella, G. Treglia, R. Valcavi. – Cham: Springer International Publishing, 2016. – P. 13-19.
41. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19 / R. Beyrouti, M.E. Adams, L. Benjamin [et al.] // Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2020. – Vol. 91, № 8. – P. 889-891.
42. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV / X. Ou, Y. Liu, X. Lei [et al.] // Nature Communications. – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 1620.
43. Chest CT Findings in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Its Relationship With Clinical Features: / J. Wu, X. Wu, W. Zeng [et al.] // Investigative Radiology. – 2020. – Vol. 55, № 5. – P. 257-261.
44. Chest CT for Typical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing / X. Xie, Z. Zhong, W. Zhao [et al.] // Radiology. – 2020. – Vol. 296, № 2. – P. 41-45.

45. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review / Z. Ye, Y. Zhang, Y. Wang [et al.] // *European Radiology*. – 2020. – Vol. 30, № 8. – P. 4381-4389.
46. Chest CT-based Assessment of 1-year Outcomes after Moderate COVID-19 Pneumonia / M. Bocchino, R. Lieto, F. Romano [et al.] // *Radiology*. – 2022. – Vol. 305, № 2. – P. 479-485.
47. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH): A Review of Another Sequel of Severe Post-Covid-19 Pneumonia / G. Cueto-Robledo, E. Roldan-Valadez, L.-E. Graniel-Palafox [et al.] // *Current Problems in Cardiology*. – 2023. – Vol. 48, № 8. – P. 101187.
48. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury / Y. Liu, Y. Yang, C. Zhang [et al.] // *Science China Life Sciences*. – 2020. – Vol. 63, № 3. – P. 364-374.
49. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study / X. Yang, Y. Yu, J. Xu [et al.] // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2020. – Vol. 8, № 5. – P. 475-481.
50. Clinical, radiological, and transbronchial biopsy findings in patients with long COVID-19: a case series / B. Guedes Baldi, A. T. Fabro, A. C. Franco [et al.] // *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. – 2022. – P. e20210438.
51. Comparison of Chest CT Findings of COVID-19, Influenza, and Organizing Pneumonia: A Multireader Study / S.H. Garrana, A. Som, G. S Ndakwah [et al.] // *American Journal of Roentgenology*. – 2021. – Vol. 217, № 5. – P. 1093-1102.
52. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis / F.A. Klok, M. J. H. A. Kruip, N. J. M. van der Meer [et al.] // *Thrombosis Research*. – 2020. – Vol. 191. – P. 148-150.
53. Contrast-enhanced MR perfusion imaging and MR angiography: utility for management of pulmonary arteriovenous malformations for embolotherapy / Y. Ohno,

H. Hatabu, D. Takenaka, [et al.] // *European Journal of Radiology*. – 2002. – Vol. 41, № 2. – P. 136-146.

54. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China / Z.Y. Zu, M.D. Jiang, P. P. Xu [et al.] // *Radiology*. – 2020. – Vol. 296, № 2. – P. 15-25.

55. COVID-19 and pulmonary fibrosis: A potential role for lung epithelial cells and fibroblasts / A.E. John, C. Joseph, G. Jenkins [et al.] // *Immunological Reviews*. – 2021. – Vol. 302, № 1. – P. 228-240.

56. COVID-19 Coagulopathy: From Pathogenesis to Treatment / T. Alnima, M.M. G. Mulder, B. C. T. van Bussel [et al.] // *Acta Haematologica*. – 2022. – Vol. 145, № 3. – P. 282-296.

57. COVID-19 Does Not Lead to a “Typical” Acute Respiratory Distress Syndrome / L. Gattinoni, S. Coppola, M. Cressoni [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2020. – Vol. 201, № 10. – P. 1299-1300.

58. COVID-19: Histopathological correlates of imaging patterns on chest computed tomography / A. Kianzad, L.J. Meijboom, E.J. Nossent [et al.] // *Respirology*. – 2021. – Vol. 26, № 9. – P. 869-877.

59. Covid-19 Interstitial Pneumonia: Histological and Immunohistochemical Features on Cryobiopsies / C. Doglioni, C. Ravaglia, M. Chilosi [et al.] // *Respiration*. – 2021. – Vol. 100, № 6. – P. 488-498.

60. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? / L. Gattinoni, D. Chiumello, P. Caironi [et al.] // *Intensive Care Medicine*. – 2020. – Vol. 46, № 6. – P. 1099-1102.

61. COVID-19 pneumonia: Perfusion abnormalities shown on subtraction CT angiography in apparently well-ventilated lungs. A prospective cohort study / M.G. Santamarina, F. M. Lomakin, I. Beddings [et al.] // *Heliyon*. – 2023. – Vol. 9, № 7. – P. 18085.

62. COVID-19 Vasculitis and vasculopathy-Distinct immunopathology emerging from the close juxtaposition of Type II Pneumocytes and Pulmonary

Endothelial Cells / S. Giryas, N. L. Bragazzi, C. Bridgewood [et al.] // *Seminars in Immunopathology*. – 2022. – Vol. 44, № 3. – P. 375-390.

63. COVID-19: What Iodine Maps From Perfusion CT can reveal-A Prospective Cohort Study / M.G. Santamarina, D. Boisier Riscal, I. Beddings [et al.] // *Critical Care (London, England)*. – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 619.

64. CT perfusion in oncology: how to do it / G. Petralia, L. Bonello, S. Viotti [et al.] // *Cancer Imaging*. – 2010. – Vol. 10. – № 1.

65. Defective lung function following influenza virus is due to prolonged, reversible hyaluronan synthesis / T.J. Bell, O.J. Brand, D.J. Morgan [et al.] // *Matrix Biology*. – 2019. – Vol. 80. – P. 14-28.

66. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19 / W. Liang, H. Liang, L. Ou [et al.] // *JAMA Internal Medicine*. – 2020. – Vol. 180, № 8. – P. 1081.

67. Diagnostic performance of CT lung severity score and quantitative chest CT for stratification of COVID-19 patients / D. Caruso, M. Zerunian, M. Polici [et al.] // *La radiologia medica*. – 2022. – Vol. 127, № 3. – P. 309-317.

68. Did we turn a blind eye? The answer is simply there. Peripheral pulmonary vascular thrombosis in COVID-19 patients explains sudden worsening of clinical conditions / P. Lucatelli, M.D. Monte, G. Rubeis [et al.] // *Imaging*. – 2020. – Vol. 12, № 1. – P. 4-7.

69. Dual- and Multi-Energy CT: Principles, Technical Approaches, and Clinical Applications / C.H. McCollough, S. Leng, L. Yu [et al.] // *Radiology*. – 2015. – Vol. 276, № 3. – P. 637-653.

70. Dual-energy CT lung ventilation/perfusion imaging for diagnosing pulmonary embolism / L.J. Zhang, C.S. Zhou, U.J. Schoepf [et al.] // *European Radiology*. – 2013. – Vol. 23, № 10. – P. 2666-2675.

71. Dynamic Contrast-enhanced MRI Demonstrates Pulmonary Microvascular Abnormalities Months After SARS-CoV-2 Infection / I.Y. Zhou, M. Mascia, G.A. Alba

[et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2023. – Vol. 207, № 12. – P. 1636-1639.

72. Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia / F. Song, N. Shi, F. Shan [et al.] // Radiology. – 2020. – Vol. 297, № 3. – P. 346-346.

73. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga, A.J. Flammer, P. Steiger [et al.] // The Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10234. – P. 1417-1418.

74. Essentials for Radiologists on COVID-19: An Update— Radiology Scientific Expert Panel / J.P. Kanne, B.P. Little, J.H. Chung [et al.] // Radiology. – 2020. – Vol. 296, № 2. – P. 113-114.

75. Evaluation of Lung Volumetry Using Dynamic Three-Dimensional Magnetic Resonance Imaging / C. Plathow, M. Schoebinger, C. Fink [et al.] // Investigative Radiology. – 2005. – Vol. 40, № 3. – P. 173-179.

76. Evaluation of regional pulmonary perfusion using ultrafast magnetic resonance imaging / D.L. Levin, Q. Chen, M. Zhang [et al.] // Magnetic Resonance in Medicine. – 2001. – Vol. 46, № 1. – P. 166-171.

77. Evidence of lung perfusion defects and ongoing inflammation in an adolescent with post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection / D. Buonsenso, D. Di Giuda, L. Sigfrid [et al.] // The Lancet. Child & Adolescent Health. – 2021. – Vol. 5, № 9. – P. 677-680.

78. Evidence of Pulmonary Hypertension after SARS-CoV-2 Infection in Subjects without Previous Significant Cardiovascular Pathology / C. Tudoran, M. Tudoran, V.E. Lazureanu [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2021. – Vol. 10, № 2. – P. 199.

79. Fatal pulmonary fibrosis: a post-COVID-19 autopsy case / H.F. Schwensen, L. K. Borreschmidt, M. Storgaard [et al.] // Journal of Clinical Pathology. – 2021. – Vol. 74, № 6. – P. 400-402.

80. Fibrotic progression and radiologic correlation in matched lung samples from COVID-19 post-mortems / E. Barisione, F. Grillo, L. Ball [et al.] // Virchows Archiv. – 2021. – Vol. 478, № 3. – P. 471-485.

81. Flexible color segmentation of biological images with the R package recolorize [Электронный ресурс] / H. I. Weller, S. M. Van Belleghem, A. E. Hiller. - Режим доступа: <https://doi.org/10.1101/2022.04.03.486906>
82. Follow-Up CT Patterns of Residual Lung Abnormalities in Severe COVID-19 Pneumonia Survivors: A Multicenter Retrospective Study / G. Besutti, F. Monelli, S. Schirò [et al.] // Tomography. – 2022. – Vol. 8, № 3. – P. 1184-1195.
83. Functional lung imaging using hyperpolarized gas MRI / S.B. Fain, F.R. Korosec, J.H. Holmes [et al.] // Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 2007. – Vol. 25, № 5. – P. 910-923.
84. Functional respiratory imaging identifies redistribution of pulmonary blood flow in patients with COVID-19 / M. Thillai, C. Patvardhan, E.M. Swietlik [et al.] // Thorax. – 2021. – Vol. 76, № 2. – P. 182-184.
85. Hakim, T.S. Effect of body posture on spatial distribution of pulmonary blood flow / T.S. Hakim, G.W. Dean, R. Lisbona // Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985). – 1988. – Vol. 64, № 3. – P. 1160-1170.
86. Hakim, T.S. Gravity-independent inequality in pulmonary blood flow in humans / T.S. Hakim, R. Lisbona, G.W. Dean // Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985). – 1987. – Vol. 63, № 3. – P. 1114-1121.
87. High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I: Mathematical approach and statistical analysis / L. Ostergaard, R. M. Weisskoff, D. A. Chesler [et al.] // Magnetic Resonance in Medicine. – 1996. – Vol. 36, № 5. – P. 715-725.
88. High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part II: Experimental comparison and preliminary results / L. Ostergaard, A. G. Sorensen, K. K. Kwong [et al.] // Magnetic Resonance in Medicine. – 1996. – Vol. 36, № 5. – P. 726-736.
89. Hope, A.A. Postacute Sequelae of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection / A.A. Hope, T.H. Evering // Infectious Disease Clinics of North America. – 2022. – Vol. 36, № 2. – P. 379-395.

90. Sano, A. Virtual bronchoscopy using Horos / A. Sano // Lung India. – 2020. – Vol. 37, № 5. – P. 457.
91. Hui, D.S. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors / D.S. Hui // Thorax. – 2005. – Vol. 60, № 5. – P. 401-409.
92. Imaging of COVID-19 pneumonia: Patterns, pathogenesis, and advances / P. Nagpal, S. Narayanasamy, A. Vidholia [et al.] // The British Journal of Radiology. – 2020. – Vol. 93, № 1113. – P. 20200538.
93. Imaging of pulmonary perfusion using subtraction CT angiography is feasible in clinical practice / D. Grob, L.J. Oostveen, M. Prokop [et al.] // European Radiology. – 2019. – Vol. 29, № 3. – P. 1408-1414.
94. Impact of COVID-19 pneumonia on pulmonary vascular volume / G. Fahrni, A.-C. Rocha, L. Gudmundsson [et al.] // Frontiers in Medicine. – 2023. – Vol. 10.
95. Improved visualization of delayed perfusion in lung MRI / F. Risse, M. Eichinger, H.-U. Kauczor [et al.] // European Journal of Radiology. – 2011. – Vol. 77, № 1. – P. 105-110.
96. In situ detection of SARS-CoV-2 in lungs and airways of patients with COVID-19 / I.-M. Schaefer, R.F. Padera, I.H. Solomon [et al.] // Modern Pathology. – 2020. – Vol. 33, № 11. – P. 2104-2114.
97. In vivo Gd-DTPA concentration for MR lung perfusion measurements: Assessment with computed tomography in a porcine model / M. Puderbach, F. Risse, J. Biederer [et al.] // European Radiology. – 2008. – Vol. 18, № 10. – P. 2102-2107.
98. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 / F.A. Klok, M. J. H. A. Kruip, N. J. M. van der Meer [et al.] // Thrombosis Research. – 2020. – Vol. 191. – P. 145-147.
99. Inflow-weighted pulmonary perfusion: comparison between dynamic contrast-enhanced MRI versus perfusion scintigraphy in complex pulmonary circulation / Y.-R. Lin, S.-Y. Tsai, T.-Y. Huang [et al.] // Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. – 2013. – Vol. 15, № 1. – P. 21.



100. Interpretation of CT signs of 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia / J. Wu, J. Pan, D. Teng [et al.] // *European Radiology*. – 2020. – Vol. 30, № 10. – P. 5455-5462.

101. Interstitial Lung Abnormalities: State of the Art / A. Hata, M. L. Schiebler, D.A. Lynch [et al.] // *Radiology*. – 2021. – Vol. 301, № 1. – P. 19-34.

102. Is There an Association Between COVID-19 Mortality and the Renin-Angiotensin System? A Call for Epidemiologic Investigations / T.C. Hanff, M.O. Harhay, T.S. Brown [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 71, № 15. – P. 870-874.

103. Jerosch-Herold, M. Magnetic resonance quantification of the myocardial perfusion reserve with a Fermi function model for constrained deconvolution / M. Jerosch-Herold, N. Wilke, A.E. Stillman // *Medical Physics*. – 1998. – Vol. 25, № 1. – P. 73-84.

104. Katzenstein, A.L. Diffuse alveolar damage--the role of oxygen, shock, and related factors. A review / A.L. Katzenstein, C.M. Bloor, A.A. Leibow // *The American Journal of Pathology*. – 1976. – Vol. 85, № 1. – P. 209-228.

105. Kearon, C. Natural History of Venous Thromboembolism / C. Kearon // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107, № 23\_suppl\_1.

106. King, T.E. Cryptogenic Organizing Pneumonia / T.E. King, J.S. Lee // *New England Journal of Medicine*. – 2022. – Vol. 386, № 11. – P. 1058-1069.

107. Kligerman, S.J. From the Radiologic Pathology Archives: Organization and Fibrosis as a Response to Lung Injury in Diffuse Alveolar Damage, Organizing Pneumonia, and Acute Fibrinous and Organizing Pneumonia / S.J. Kligerman, T.J. Franks, J.R. Galvin // *RadioGraphics*. – 2013. – Vol. 33, № 7. – P. 1951-1975.

108. Kuba, K. Multiple Functions of Angiotensin-Converting Enzyme 2 and Its Relevance in Cardiovascular Diseases / K. Kuba, Y. Imai, J.M. Penninger // *Circulation Journal*. – 2013. – Vol. 77, № 2. – P. 301-308.

109. Kwee, T.C. Chest CT in COVID-19: What the Radiologist Needs to Know / T.C. Kwee, R.M. Kwee // *RadioGraphics*. – 2020. – Vol. 40, № 7. – P. 1848-1865.

110. Late-onset hematological complications post COVID -19: An emerging medical problem for the hematologist / E. Korompoki, M. Gavriatopoulou, D. Fotiou [et al.] // *American Journal of Hematology*. – 2022. – Vol. 97, № 1. – P. 119-128.

111. Leslie, K.O. My approach to interstitial lung disease using clinical, radiological and histopathological patterns / K.O. Leslie // *Journal of Clinical Pathology*. – 2009. – Vol. 62, № 5. – P. 387-401.

112. Lethal COVID-19: Radiologic-Pathologic Correlation of the Lungs / M. Henkel, T. Weikert, K. Marston [et al.] // *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. – 2020. – Vol. 2, № 6. – P. e200406.

113. Li, Y. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients / Y. Li, W. Bai, T. Hashikawa // *Journal of Medical Virology*. – 2020. – Vol. 92, № 6. – P. 552-555.

114. Limits of normality of quantitative thoracic CT analysis / M. Cressoni, E. Gallazzi, C. Chiurazzi [et al.] // *Critical Care*. – 2013. – Vol. 17, № 3. – P. R93.

115. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study / P. Zhang, J. Li, H. Liu [et al.] // *Bone Research*. – 2020. – Vol. 8, № 1. – P. 8.

116. Long-term Lung Abnormalities Associated with COVID-19 Pneumonia / J.P. Kanne, B.P. Little, J.J. Schulte [et al.] // *Radiology*. – 2023. – Vol. 306, № 2. – P. e221806.

117. Lung Cancer Perfusion at Multi-Detector Row CT: Reproducibility of Whole Tumor Quantitative Measurements / Q.-S. Ng, V. Goh, H. Fichte, [et al.] // *Radiology*. – 2006. – Vol. 239, № 2. – P. 547-553.

118. Lung Histopathology in Coronavirus Disease 2019 as Compared With Severe Acute Respiratory Syndrome and H1N1 Influenza / L.P. Hariri, C.M. North, A. R. Shih [et al.] // *Chest*. – 2021. – Vol. 159, № 1. – P. 73-84.

119. Lung perfusion disturbances in nonhospitalized post-COVID with dyspnea—A magnetic resonance imaging feasibility study / J.Z. Yu, T. Granberg, R. Shams [et al.] // *Journal of Internal Medicine*. – 2022. – Vol. 292, № 6. – P. 941-956.

120. Lung Perfusion Scintigraphy Early After COVID-19: A Single-Center Retrospective Study / D. Sajal, R. Mudalsha, L. Tinu [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine Technology*. – 2021. – Vol. 49, № 4. – P. 320-323.
121. Lung transplantation for patients with severe COVID-19 / A. Bharat, M. Querrey, N.S. Markov [et al.] // *Science Translational Medicine*. – 2020. – Vol. 12, № 574. – P. 4282.
122. Magnetic resonance imaging of the thorax. Past, present, and future / H. Hatabu, K.W. Stock, S. Sher [et al.] // *Radiologic Clinics of North America*. – 2000. – Vol. 38, № 3. – P. 593-620.
123. Mahase, E. Covid-19: What do we know about "long covid"? / E. Mahase // *BMJ*. – 2020. – P. 2815.
124. Mai, V.M. MR perfusion imaging of pulmonary parenchyma using pulsed arterial spin labeling techniques: FAIRER and FAIR / V.M. Mai, S.S. Berr // *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*. – 1999. – Vol. 9, № 3. – P. 483-487.
125. Management of post-acute covid-19 in primary care / T. Greenhalgh, M. Knight, C. A'Court [et al.] // *BMJ*. – 2020. – P. 3026.
126. Marini, J.J. Management of COVID-19 Respiratory Distress / J.J. Marini, L. Gattinoni // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323, № 22. – P. 2329.
127. Meier, P. On the theory of the indicator-dilution method for measurement of blood flow and volume / P. Meier, K.L. Zierler // *Journal of Applied Physiology*. – 1954. – Vol. 6, № 12. – P. 731-744.
128. Microvascular alterations in patients with SARS-COV-2 severe pneumonia / E. Damiani, A. Carsetti, E. Casarotta [et al.] // *Annals of Intensive Care*. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 60.
129. Microvascular dysfunction in COVID-19: the MYSTIC study / A. Rovas, I. Osiaevi, K. Buscher [et al.] // *Angiogenesis*. – 2021. – Vol. 24, № 1. – P. 145-157.
130. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19 / X. Li, M. Geng, Y. Peng [et al.] // *Journal of Pharmaceutical Analysis*. – 2020. – Vol. 10, № 2. – P. 102-108.

131. Monteleone, G. Are Patients with Inflammatory Bowel Disease at Increased Risk for Covid-19 Infection? / G. Monteleone, S. Ardizzone // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2020. – Vol. 14, № 9. – P. 1334-1336.

132. Morphologic and functional scoring of cystic fibrosis lung disease using MRI / M. Eichinger, D.-E. Optazaite, A. Kopp-Schneider [et al.] // *European Journal of Radiology*. – 2012. – Vol. 81, № 6. – P. 1321-1329.

133. Multimodality imaging of COVID-19 pneumonia: from diagnosis to follow-up. A comprehensive review / A.R. Larici, G. Cicchetti, R. Marano [et al.] // *European Journal of Radiology*. – 2020. – Vol. 131. – P. 109217.

134. Murase, K. Accuracy of deconvolution analysis based on singular value decomposition for quantification of cerebral blood flow using dynamic susceptibility contrast-enhanced magnetic resonance imaging / K. Murase, M. Shinohara, Y. Yamazaki // *Physics in Medicine and Biology*. – 2001. – Vol. 46, № 12. – P. 3147-3159.

135. Non-contrast-enhanced perfusion and ventilation assessment of the human lung by means of fourier decomposition in proton MRI / G. Bauman, M. Puderbach, M. Deimling [et al.] // *Magnetic Resonance in Medicine*. – 2009. – Vol. 62, № 3. – P. 656-664.

136. Non-contrast-enhanced preoperative assessment of lung perfusion in patients with non-small-cell lung cancer using Fourier decomposition magnetic resonance imaging / G. Sommer, G. Bauman, M. Koenigkam-Santos [et al.] // *European Journal of Radiology*. – 2013. – Vol. 82, № 12. – P. e879-e887.

137. Noninvasive assessment of pulmonary emphysema using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging / S. Morino, T. Toba, M. Araki, [et al.] // *Experimental Lung Research*. – 2006. – Vol. 32, № 1-2. – P. 55-67.

138. One-year follow-up CT findings in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis / A. Watanabe, M. So, M. Iwagami [et al.] // *Respirology*. – 2022. – Vol. 27, № 8. – P. 605-616.

139. Organizing pneumonia following Covid19 pneumonia / G.-C. Funk, C. Nell, W. Pokieser [et al.] // Wiener klinische Wochenschrift. – 2021. – Vol. 133, № 17-18. – P. 979-982.

140. Organizing pneumonia of COVID-19: Time-dependent evolution and outcome in CT findings / Y. Wang, C. Jin, C.C. Wu [et al.] // PLOS ONE. – 2020. – Vol. 15, № 11. – P. e0240347.

141. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV / J. Liu, X. Zheng, Q. Tong [et al.] // Journal of Medical Virology. – 2020. – Vol. 92, № 5. – P. 491-494.

142. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome / Z. Xu, L. Shi, Y. Wang [et al.] // The Lancet Respiratory Medicine. – 2020. – Vol. 8, № 4. – P. 420-422.

143. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study / G. Grasselli, T. Tonetti, A. Protti [et al.] // The Lancet Respiratory Medicine. – 2020. – Vol. 8, № 12. – P. 1201-1208.

144. Performance of perfusion-weighted Fourier decomposition MRI for detection of chronic pulmonary emboli: Detection of Chronic PE / C. Schönfeld, S. Cebotari, A. Voskrebenezv [et al.] // Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 2015. – Vol. 42, № 1. – P. 72-79.

145. Perfusion abnormalities in pulmonary embolism studied with perfusion MRI and ventilation-perfusion scintigraphy: An intra-modality and inter-modality agreement study / T. Amundsen, G. Torheim, K.A. Kvistad [et al.] // Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 2002. – Vol. 15, № 4. – P. 386-394.

146. Perfusion imaging with NMR contrast agents / B.R. Rosen, J.W. Belliveau, J.M. Vevea [et al.] // Magnetic Resonance in Medicine. – 1990. – Vol. 14, № 2. – P. 249-265.

147. Perico, L. Should COVID-19 Concern Nephrologists? Why and to What Extent? The Emerging Impasse of Angiotensin Blockade / L. Perico, A. Benigni, G. Remuzzi // *Nephron*. – 2020. – Vol. 144, № 5. – P. 213-221.

148. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19 / A. Carfi, R. Bernabei, F. Landi [et al.] // *JAMA*. – 2020. – Vol. 324, № 6. – P. 603.

149. Post-COVID syndrome: pulmonary complications / D. Esendağlı, A. Yilmaz, Ş. Akçay [et al.] // *Turkish Journal Of Medical Sciences*. – 2021. – Vol. 51, № SI-1. – P. 3359-3371.

150. Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis / A. Mohammadi, I. Balan, S. Yadav [et al.] // *Cureus*. – 2022. - Vol. 14, № 3. - e22770

151. Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis: Facts-Challenges and Futures: A Narrative Review / S. Duong-Quy, T. Vo-Pham-Minh, Q. Tran-Xuan [et al.] // *Pulmonary Therapy*. – 2023. – P. 1-13.

152. Predefined and data driven CT densitometric features predict critical illness and hospital length of stay in COVID-19 patients / T. Shalmon, P. Salazar, M. Horie [et al.] // *Scientific Reports*. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 8143.

153. Progression to fibrosing diffuse alveolar damage in a series of 30 minimally invasive autopsies with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China / Y. Li, J. Wu, S. Wang [et al.] // *Histopathology*. – 2021. – Vol. 78, № 4. – P. 542-555.

154. Pulmonary Angiopathy in Severe COVID-19: Physiologic, Imaging, and Hematologic Observations / B.V. Patel, D. J. Arachchillage, C.A. Ridge [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2020. – Vol. 202, № 5. – P. 690-699.

155. Pulmonary computed tomography and adult respiratory distress syndrome / L. Gattinoni, D. Chiumello, M. Cressoni [et al.] // *Swiss Medical Weekly*. – 2005.

156. Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y.J. Suh, H. Hong, M. Ohana [et al.] // *Radiology*. – 2021. – Vol. 298, № 2. – P. 70-80.

157. Pulmonary Embolism during Pregnancy: Diagnosis with Lung Scintigraphy or CT Angiography? / M.-P. Revel, S. Cohen, O. Sanchez [et al.] // *Radiology*. – 2011. – Vol. 258, № 2. – P. 590-598.

158. Pulmonary fibrosis 4 months after COVID-19 is associated with severity of illness and blood leucocyte telomere length / C.F. McGroder, D. Zhang, M.A. Choudhury [et al.] // *Thorax*. – 2021. – Vol. 76, № 12. – P. 1242-1245.

159. Pulmonary Functional Imaging: Qualitative Comparison of Fourier Decomposition MR Imaging with SPECT/CT in Porcine Lung / G. Bauman, U. Lützen, M. Ullrich [et al.] // *Radiology*. – 2011. – Vol. 260, № 2. – P. 551-559.

160. Pulmonary Parenchymal Changes in COVID-19 Survivors / A. Diaz, D. Bujnowski, P. McMullen [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2022. – Vol. 114, № 1. – P. 301-310.

161. Pulmonary Pathology of COVID-19 Following 8 Weeks to 4 Months of Severe Disease: A Report of Three Cases, Including One With Bilateral Lung Transplantation / S.W. Aesif, A.C. Bribriescio, R. Yadav [et al.] // *American Journal of Clinical Pathology*. – 2021. – Vol. 155, № 4. – P. 506-514.

162. Pulmonary Pathology of End-Stage COVID-19 Disease in Explanted Lungs and Outcomes After Lung Transplantation / A. Flaifel, B. Kwok, J. Ko [et al.] // *American Journal of Clinical Pathology*. – 2022. – Vol. 157, № 6. – P. 908-926.

163. Pulmonary perfusion by iodine subtraction maps CT angiography in acute pulmonary embolism: comparison with pulmonary perfusion SPECT (PASEP trial) / B. Dissaux, P.-Y. Le Floch, P. Robin [et al.] // *European Radiology*. – 2020. – Vol. 30, № 9. – P. 4857-4864.

164. Pulmonary perfusion in acute pulmonary embolism: agreement of MRI and SPECT for lobar, segmental and subsegmental perfusion defects / A. Kluge, T. Gerriets, E. Stolz [et al.] // *Acta Radiologica*. – 2006. – Vol. 47, № 9. – P. 933-940.

165. Pulmonary perfusion: qualitative assessment with dynamic contrast-enhanced MRI using ultra-short TE and inversion recovery turbo FLASH / H. Hatabu, J.

Gaa, D. Kim [et al.] // *Magnetic Resonance in Medicine*. – 1996. – Vol. 36, № 4. – P. 503-508.

166. Pulmonary vascular enlargement on thoracic CT for diagnosis and differential diagnosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis / H. Lv, T. Chen, Y. Pan [et al.] // *Annals of Translational Medicine*. – 2020. – Vol. 8, № 14. – P. 878-878.

167. Quantification of regional pulmonary blood flow using ASL-FAIRER / D.S. Bolar, D.L. Levin, S.R. Hopkins [et al.] // *Magnetic Resonance in Medicine*. – 2006. – Vol. 55, № 6. – P. 1308-1317.

168. Quantification of regional ventilation-perfusion ratios with PET / M.F. Vidal Melo, D. Layfield, R.S. Harris, [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*. – 2003. – Vol. 44, № 12. – P. 1982-1991.

169. Quantitative 3D pulmonary MR-perfusion in patients with pulmonary arterial hypertension: Correlation with invasive pressure measurements / S. Ley, D. Mereles, F. Risse [et al.] // *European Journal of Radiology*. – 2007. – Vol. 61, № 2. – P. 251-255.

170. Quantitative assessment of pulmonary artery occlusion using lung dynamic perfusion CT / L. Jimenez-Juan, H. Mehrez, C. Dey [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 483.

171. Quantitative assessment of pulmonary perfusion with dynamic contrast-enhanced MRI / H. Hatabu, E. Tadamura, D. L. Levin [et al.] // *Magnetic Resonance in Medicine*. – 1999. – Vol. 42, № 6. – P. 1033-1038.

172. Quantitative assessment of regional pulmonary perfusion in the entire lung using three-dimensional ultrafast dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: Preliminary experience in 40 subjects / Y. Ohno, H. Hatabu, K. Murase [et al.] // *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*. – 2004. – Vol. 20, № 3. – P. 353-365.

173. Quantitative chest CT analysis in COVID-19 to predict the need for oxygenation support and intubation / E. Lanza, R. Muglia, I. Bolengo [et al.] // *European Radiology*. – 2020. – Vol. 30, № 12. – P. 6770-6778.



174. Quantitative Chest CT Assessment of Small Airways Disease in Post-Acute SARS-CoV-2 Infection / J.L. Cho, R. Villacreses, P. Nagpal [et al.] // *Radiology*. – 2022. – Vol. 304, № 1. – P. 185-192.

175. Quantitative computed tomography analysis for stratifying the severity of Coronavirus Disease 2019 / C. Shen, N. Yu, S. Cai [et al.] // *Journal of Pharmaceutical Analysis*. – 2020. – Vol. 10, № 2. – P. 123-129.

176. Radio-Histological Correlation of Lung Features in Severe COVID-19 Through CT-Scan and Lung Ultrasound Evaluation / P. Trias-Sabrià, E. D. Duch, M. Molina-Molina [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 820661.

177. Radiology–Pathology Correlation Demonstrating Organizing Pneumonia in a Patient Who Recovered from COVID-19 / B.P. Pogatchnik, K.E. Swenson, H. Sharifi [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2020. – Vol. 202, № 4. – P. 598-599.

178. Rapid endotheliitis and vascular damage characterize SARS-CoV-2 infection in a human lung-on-chip model / V.V. Thacker, K. Sharma, N. Dhar [et al.] // *EMBO reports*. – 2021. – Vol. 22, № 6. – P. e52744.

179. Regional Lung Perfusion: Assessment with Partially Parallel Three-dimensional MR Imaging / C. Fink, M. Puderbach, M. Bock [et al.] // *Radiology*. – 2004. – Vol. 231, № 1. – P. 175-184.

180. Regulation of hyaluronan biosynthesis and clinical impact of excessive hyaluronan production / P. Heldin, C.-Y. Lin, C. Kolliopoulos [et al.] // *Matrix Biology*. – 2019. – Vols. 78-79. – P. 100-117.

181. Repeatability and reproducibility of quantitative whole-lung perfusion magnetic resonance imaging / J. Ley-Zaporozhan, F. Molinari, F. Risse [et al.] // *Journal of Thoracic Imaging*. – 2011. – Vol. 26, № 3. – P. 230-239.

182. Review of the Chest CT Differential Diagnosis of Ground-Glass Opacities in the COVID Era / M. Parekh, A. Donuru, R. Balasubramanya [et al.] // *Radiology*. – 2020. – Vol. 297, № 3. – P. 289-302.

183. Risk factors analysis of COVID-19 patients with ARDS and prediction based on machine learning / W. Xu, N.-N. Sun, H.-N. Gao [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 2933.
184. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China / C. Wu, X. Chen, Y. Cai [et al.] // *JAMA Internal Medicine*. – 2020. – Vol. 180, № 7. – P. 934.
185. Risk factors associated with disease severity and length of hospital stay in COVID-19 patients / X. Liu, H. Zhou, Y. Zhou [et al.] // *Journal of Infection*. – 2020. – Vol. 81, № 1. – P. 95-97.
186. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis / Z. Zheng, F. Peng, B. Xu [et al.] // *Journal of Infection*. – 2020. – Vol. 81, № 2. – P. 16-25.
187. Roach, P.J. Enhancing Lung Scintigraphy With Single-Photon Emission Computed Tomography / P.J. Roach, D.L. Bailey, B.E. Harris // *Seminars in Nuclear Medicine*. – 2008. – Vol. 38, № 6. – P. 441-449.
188. Roxanne, L. China approves use of Roche drug in battle against coronavirus complications [Электронный ресурс] / L. Roxanne. – Режим доступа: <https://news.yahoo.com/china-approves-roche-arthritis-drug-054704190.html>.
189. Rumboldt, Z. Perfusion CT for head and neck tumors: pilot study / Z. Rumboldt, R. Al-Okaili, J.P. Deveikis // *AJNR. American journal of neuroradiology*. – 2005. – Vol. 26, № 5. – P. 1178-1185.
190. SARS-CoV-2 Infection in Children / X. Lu, L. Zhang, H. Du [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 382, № 17. – P. 1663-1665.
191. Severe Acute Respiratory Syndrome and Venous Thromboembolism in Multiple Organs / Y. Xiang-hua, W. Le-Min, L. Ai-Bin [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2010. – Vol. 182, № 3. – P. 436-437.
192. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review / D. Groff, A. Sun, A.E. Ssentongo [et al.] // *JAMA Network Open*. – 2021. – Vol. 4. – № 10. – P. e2128568.

193. Shu, S.J. Optimization of the scanning technique and diagnosis of pulmonary nodules with first-pass 64-detector-row perfusion VCT / S.J. Shu, B.L. Liu, H.J. Jiang // *Clinical Imaging*. – 2013. – Vol. 37, № 2. – P. 256-264.

194. Solitary pulmonary nodules: potential role of dynamic MR imaging in management initial experience / Y. Ohno, H. Hatabu, D. Takenaka [et al.] // *Radiology*. – 2002. – Vol. 224, № 2. – P. 503-511.

195. Strieter, R.M. New Mechanisms of Pulmonary Fibrosis / R.M. Strieter, B. Mehrad // *Chest*. – 2009. – Vol. 136, № 5. – P. 1364-1370.

196. Stroke assessment with intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MRI: Ivim Diffusion-Weighted MRI for Human Stroke / S. Suo, M. Cao, W. Zhu [et al.] // *NMR in Biomedicine*. – 2016. – Vol. 29, № 3. – P. 320-328.

197. Structural, glycosylation and antigenic variation between 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) and SARS coronavirus (SARS-CoV) / S. Kumar, V.K. Maurya, A.K. Prasad [et al.] // *VirusDisease*. – 2020. – Vol. 31, № 1. – P. 13-21.

198. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein / A.C. Walls, Y.-J. Park, A. Tortorici [et al.] // *Cell*. – 2020. – Vol. 181, № 2. – P. 281-292.

199. Sublingual Microcirculation in Pulmonary Arterial Hypertension / L. Dababneh, F. Cikach, L. Alkukhun, [et al.] // *Annals of the American Thoracic Society*. – 2014. – Vol. 11, № 4. – P. 504-512.

200. Successful Lung Transplantation for Severe Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis / D.J. Hall, J.J. Schulte, E.E. Lewis [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2022. – Vol. 114, № 1. – P. 17-19.

201. Systemic Host Responses in Severe Sepsis Analyzed by Causative Microorganism and Treatment Effects of Drotrecogin Alfa (Activated) / S.M. Opal, G.E. Garber, S.P. LaRosa [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2003. – Vol. 37, № 1. – P. 50-58.

202. The basement membrane in the cross-roads between the lung and kidney / K. Jandl, A. C. Mutgan, K. Elle [et al.] // *Matrix Biology*. – 2022. – Vol. 105. – P. 31-52.

203. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status / Y.-R. Guo, Q.-D. Cao, Z.-S. Hong [et al.] // *Military Medical Research*. – 2020. – Vol. 7, № 1. – P. 11.

204. The pathogenic role of epithelial and endothelial cells in early-phase COVID-19 pneumonia: victims and partners in crime / M. Chilosi, V. Poletti, C. Ravaglia [et al.] // *Modern Pathology*. – 2021. – Vol. 34, № 8. – P. 1444-1455.

205. The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society / G.D. Rubin, C.J. Ryerson, L.B. Haramati [et al.] // *Radiology*. – 2020. – Vol. 296, № 1. – P. 172-180.

206. Thomas, M.R. Clinical features of thrombosis and bleeding in COVID-19 / M.R. Thomas, M. Scully // *Blood*. – 2022. – Vol. 140, № 3. – P. 184-195.

207. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection / M.-C. Copin, E. Parmentier, T. Duburcq [et al.] // *Intensive Care Medicine*. – 2020. – Vol. 46, № 6. – P. 1124-1126.

208. Time-resolved contrast-enhanced three-dimensional magnetic resonance angiography of the chest: combination of parallel imaging with view sharing (TREAT) / C. Fink, S. Ley, R. Kroeker [et al.] // *Investigative Radiology*. – 2005. – Vol. 40, № 1. – P. 40-48.

209. Tocilizumab in COVID-19: a meta-analysis, trial sequential analysis, and meta-regression of randomized-controlled trials / T.A.C. Snow, N. Saleem, G. Ambler [et al.] // *Intensive Care Medicine*. – 2021. – Vol. 47, № 6. – P. 641-652.

210. Transcriptional and proteomic insights into the host response in fatal COVID-19 cases / M. Wu, Y. Chen, H. Xia [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2020. – Vol. 117, № 45. – P. 28336-28343.

211. Tse, G.M.-K. Pulmonary pathological features in coronavirus associated severe acute respiratory syndrome (SARS) / G.M.-K. Tse // *Journal of Clinical Pathology*. – 2004. – Vol. 57, № 3. – P. 260-265.

212. Tuder, R.M. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension / R.M. Tuder // *Cell and Tissue Research*. – 2017. – Vol. 367, № 3. – P. 643-649.
213. Two distinct immunopathological profiles in autopsy lungs of COVID-19 / R. Nienhold, Y. Ciani, V.H. Koelzer [et al.] // *Nature Communications*. – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 5086.
214. Usual Interstitial Pneumonia is the Most Common Finding in Surgical Lung Biopsies from Patients with Persistent Interstitial Lung Disease Following Infection with SARS-CoV-2 / K.E. Konopka, W. Perry, T. Huang [et al.] // *eClinicalMedicine*. – 2021. – Vol. 42. – P. 101209.
215. Validation of Fourier decomposition MRI with dynamic contrast-enhanced MRI using visual and automated scoring of pulmonary perfusion in young cystic fibrosis patients / G. Bauman, M. Puderbach, T. Heimann [et al.] // *European Journal of Radiology*. – 2013. – Vol. 82, № 12. – P. 2371-2377.
216. Viral presence and immunopathology in patients with lethal COVID-19: a prospective autopsy cohort study / B. Schurink, E. Roos, T. Radonic [et al.] // *The Lancet Microbe*. – 2020. – Vol. 1, № 7. – P. 290-299.
217. Vogt, F.M. MR angiography of the chest / F.M. Vogt, M. Goyen, J.F. Debatin // *Radiologic Clinics of North America*. – 2003. – Vol. 41, № 1. – P. 29-41.
218. Yoon, S.H. Chest CT Findings in Hospitalized Patients with SARS-CoV-2: Delta versus Omicron Variants / S.H. Yoon, J.H. Lee, B.-N. Kim // *Radiology*. – 2023. – Vol. 306, № 1. – P. 252-260.
219. Wagner, E.M. Bronchial Circulation / E.M. Wagner // *Encyclopedia of Respiratory Medicine, Four-Volume Set*. – 2006. – P. 255-259.
220. La perfusione con TC nella caratterizzazione del nodulo polmonare solitario: possibilità e limiti in uno studio preliminare / M. A. Mazzei, N. C. Squitieri<sup>1</sup>, S. Guerrini [et al.] // *Recenti Progressi in Medicina*. – 2013. – № 2013.
221. Diagnostic values of CT perfusion imaging in pulmonary masses / C.-M. Ruan, W.-J. Chen, L. Zheng [et al.] // *Ai Zheng*. – 2007. – Vol. 26, № 1. – P. 78-83.

## ПРИЛОЖЕНИЕ



ГОРОДСКАЯ  
МНОГОПРОФИЛЬНАЯ  
БОЛЬНИЦА № 2

ПРАВИТЕЛЬСТВО САНКТ-ПЕТЕРБУРГА  
КОМИТЕТ ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ  
Санкт-Петербургское государственное бюджетное  
учреждение здравоохранения  
«Городская многопрофильная больница № 2»  
(СПб ГБУЗ «ГМПБ №2»)

194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5  
Тел.: (812) 338-48-84, факс: (812) 338-48-79  
E-mail: h2@zdrav.spb.ru  
http://www.gmpb2.ru  
ИНН/ КПП: 7802078420/780201001;  
ОГРН: 1037804000630; ОКПО: 39473967

№ б/н от « 08 » декабря 2023 г.

УТВЕРЖДАЮ

Главный врач СПб ГБУЗ  
"Городская многопрофильная больница № 2"

« 08 » \_\_\_\_\_ 2023 года  
Волчков В.А.



## АКТ О ВНЕДРЕНИИ

в лечебно-диагностический процесс отдела лучевой диагностики Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения "Городская многопрофильная больница № 2" результатов научной работы по результатам кандидатской диссертации на тему: «Применение методики трехмерной сверхбыстрой динамической контрастной магнитно-резонансной томографии легких у реконвалесцентов COVID-19» соискателя Захаровой Анны Валерьевны

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе:

заведующего отделом лучевой диагностики к.м.н. Захарова В.В.

заведующей кабинетом МРТ к.м.н. Карельской Е.А.

удостоверяем, что результаты диссертационного исследования на тему:  
«Применение методики трехмерной сверхбыстрой динамической контрастной магнитно-резонансной томографии легких у реконвалесцентов COVID-19» соискателя Захаровой Анны Валерьевны внедрены в лечебно-диагностический процесс отдела лучевой диагностики СПб ГБУЗ "Городская многопрофильная больница № 2"

заведующий отделом лучевой диагностики

к.м.н. Захаров В.В.

заведующая кабинетом МРТ

к.м.н. Карельская Е.А.



ЦЕНТРЫ МРТ и КТ  
ИНН 7819035545  
КПП 781901001  
ОГРН 1167847409432

ООО «АЙ-КЛИНИК ПЕТЕРГОФ»  
198510, Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, Г. ПЕТЕРГОФ,  
УЛ. КОНСТАНТИНОВСКАЯ, Д. 1,  
ЛИТ. А, ПОМ 1-Н, Ч. П. 36



УТВЕРЖДАЮ:  
Главный врач ООО "Ай-клиник Петергоф"  
Мокшанцев П.С.



... 2023 года

#### АКТ О ВНЕДРЕНИИ

в лечебно-диагностический процесс отдела МРТ ООО "Ай-клиник Петергоф" результатов научной работы по результатам кандидатской диссертации на тему: «Применение методики трехмерной сверхбыстрой динамической контрастной магнитно-резонансной томографии легких у реконвалесцентов COVID-19» соискателя Захаровой Анны Валерьевны

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе:

Главного врача ООО "Ай-клиник Петергоф" Мокшанцева П.С.

Зам. главного врача ООО "Ай-клиник Петергоф" Уваровой Ю.С.

удостоверяем, что результаты диссертационного исследования на тему: «Применение методики трехмерной сверхбыстрой динамической контрастной магнитно-резонансной томографии легких у реконвалесцентов COVID-19» соискателя Захаровой Анны Валерьевны внедрены в лечебно-диагностический процесс отдела МРТ ООО "Ай-клиник Петергоф"

Главный врач ООО "Ай-клиник Петергоф"

Мокшанцев П.С.

Зам. главного врача ООО "Ай-клиник Петергоф"

Уварова Ю.С.

“УТВЕРЖДАЮ”

Проректор по учебной работе  
Федерального государственного  
бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Санкт-Петербургский  
государственный педиатрический  
медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

д.м.н. профессор  В.И. Орлов

« 08 » ..... 2023 года

#### АКТ О ВНЕДРЕНИИ

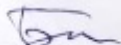
в учебный процесс кафедры медицинской биофизики и физики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации результатов научной работы по результатам кандидатской диссертации на тему: «Применение методики трехмерной сверхбыстрой динамической контрастной магнитно-резонансной томографии легких у реконвалесцентов COVID-19» соискателя Захаровой Анны Валерьевны

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе:

заведующего кафедрой д.м.н., профессора Позднякова А.В.  
профессора кафедры д.б.н., профессора Бигдай Е.В.

удостоверяем, что результаты диссертационного исследования на тему:  
«Применение методики трехмерной сверхбыстрой динамической контрастной магнитно-резонансной томографии легких у реконвалесцентов COVID-19» соискателя Захаровой Анны Валерьевны кафедры медицинской биофизики и физики внедрены в практическое занятие: Методы лучевой диагностики заболеваний бронхолегочной системы. Лучевая анатомия и физиология и семиотика. Лучевая диагностика неспецифических воспалительных заболеваний бронхолегочной системы.

Заведующий кафедрой медицинской биофизики и физики, д.м.н., профессор  Поздняков А.В.

Профессор кафедры медицинской биофизики и физики д.б.н., профессор  Бигдай Е.В.



Список пациентов в I части исследования

№ и/б	ФИО	№ и/б	№ п/п	ФИО	№ и/б
1	Г-ва А.В.	17902	51	З-я А.А.	16286
2	А-в А.О.	15678	52	И-ва Н.А.	18776
3	А-в А.О.	16678	53	Ил-с А.М.	19572
4	А-ва Е.П.	16679	54	К-ва В.А.	17799
5	А-ва П.А.	18656	55	К-ва Д.А.	16684
6	А-ва П.И.	18877	56	К-ва И.А.	16380
7	А-ва П.И.	17756	57	К-ва Н.В.	16931
8	А-н Э.А.	18756	58	К-ва Н.В.	19137
9	А-н Э.А.	16412	59	К-ва О.О.	16322
10	Ак-ва М.В.	17755	60	К-ен А.Ф.	17232
11	Б-в В.И.	17766	61	К-ен А.Ф.	17671
12	Б-в В.И.	18365	62	К-ко Е.С.	16328
13	Б-в И.А.	17024	63	К-ко Н.В.	17864
14	Б-в М.А.	18382	64	К-ко Н.В.	16414
15	Б-ва Л.М.	17901	65	К-ко Р.П.	16947
16	Б-ва М.А.	17950	66	К-ко Р.П.	19475
17	Б-ва М.А.	20430	67	К-ко Ю.Р.	20811
18	Б-ва Ю.Б.	20878	68	К-ко Ю.Р.	16372
19	Б-на А.В.	16424	69	К-н А.Ф.	16893
20	Б-ов А.С.	20612	70	К-н А.Ф.	16370
21	Б-ов А.С.	19396	71	К-н И.В.	20818
22	Б-ч А.С.	20899	72	К-н И.В.	17701
23	В-в Н.В.	17777	73	К-н И.Р.	37915
24	В-ва И.М.	19405	74	К-н И.Р.	18113
25	В-ва И.М.	16828	75	Л-н И.А.	16319
26	В-ва Т.С.	16608	76	Л-н О.П.	19474
27	В-ва Т.Ф.	16302	77	М-ва А.Т.	20819
28	В-ва У.А.	16908	78	М-ва В.Н.	19479
29	В-н В.М.	16927	79	М-ва Н.А.	16320
30	В-н В.М.	17834	80	М-на О.Б.	19470
31	В-н М.Н.	20898	81	М-ов Д.П.	16329
32	В-н М.Н.	17583	82	Н-в В.Г.	19478
33	В-на Л.Б.	20616	83	Н-ва С.С.	19471
34	Г-ва И.А.	17106	84	Н-ва Т.М.	16327
35	Г-н А.В.	19923	85	Ов-в А.И.	17191

36	Г-н А.В.	16311	86	П-ва Ф.В.	16377
37	Г-н Н.М.	21298	87	П-на Т.В.	37503
38	Г-н Н.М.	16313	88	П-на Ю.А.	37507
39	Д-ва Е.В.	18860	89	П-ов И.Е.	16314
40	Д-ва И.И.	18214	90	Р-в И.А.	37508
41	Д-ва О.И.	16323	91	С-в А.А.	18216
42	Д-ва О.И.	17472	92	С-в М.М.	17298
43	Д-кая А.А.	16310	93	С-ва А.А.	37502
44	Д-на И.Г.	18259	94	С-у О.А.	16317
45	Е-ва Г.М.	16333	95	Т-н Н.М.	18215
46	Е-ва Г.М.	17623	96	Т-на А.С.	17641
47	З-ая А.А.	16466	97	Ф-ва Р.О.	17689
48	З-в В.В.	16873	98	Ш-в К.Н.	17688
49	З-ва А.В.	17491	99	Ш-ва И.А.	17677
50	З-ва И.Г.	17902	100	Ш-ва М.В.	17624

Список пациентов во II части исследования

№ п/п	ФИО	№ и/б	№ п/п	ФИО	№ и/б
1	Д-ва А.В.	35901	10	З-ая А.Б.	10002
2	А-ва М.Е.	39284	11	З-ва П.С.	21247
3	Б-в А.А.	21483	12	Л-й Е. А.	22032
4	Б-ов А.В.	4099	13	Л-ов М. В.	11796
5	Г-в Д.Н.	15621	14	Н-ко М.	44874
6	Г-в И.П.	26338	15	П-ва Е.С.	5368
7	Г-ва В.А.	6366	16	С-ва А.В.	3969
8	Г-ва Л.А.	14768	17	Т-ч Б.А.	9983
9	Е-в В.	30470			