

COVID-19

ISSN 1607-0763 (Print); ISSN 2408-9516 (Online)

<https://doi.org/10.24835/1607-0763-996>

COVID-19: сравнение динамики КТ-семиотики легких и биохимических показателей у пациентов в группах с положительным ОТ-ПЦР и трехкратным отрицательным ОТ-ПЦР

© **Замятина К.А.¹, Михайлюк К.А.¹, Курочкина А.И.³, Демидова В.С.¹, Кармазановский Г.Г.^{1,2}**

¹ ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России; 117997 Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова” Минздрава России; 117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1, Российская Федерация

³ ФГБУ “Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения” Минздрава РФ; 127254 Москва, ул. Добролюбова, 11, Российская Федерация

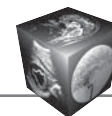
Цель исследования: сравнительная характеристика динамики КТ-семиотики и биохимических показателей анализа крови двух групп пациентов с положительным ОТ-ПЦР и трехкратным отрицательным ОТ-ПЦР и ее осмысление путем сопоставления с уже имеющимися в литературе данными.

Материал и методы. Мы провели ретроспективный анализ КТ-изображений 66 пациентов: первую группу ($n_1 = 33$) составили пациенты, у которых на протяжении госпитализации трижды ОТ-ПЦР (мазок из носоглотки на РНК SARS-CoV-2) был отрицательный (группа I), во вторую группу ($n_2 = 33$) были включены пациенты с трехкратным положительным ОТ-ПЦР (группа II). Важным критерием отбора являлось наличие трех КТ-исследований (первичного КТ при поступлении и двух КТ в динамике) и минимум двух результатов показателей биохимического анализа крови (С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, протромбиновое время, прокальцитонин), выполненного в единый промежуток времени ± 5 дней от первого КТ-исследования, при поступлении, и ± 5 дней от последнего КТ. Всего было проанализировано 198 КТ-исследований легких (3 исследования на каждого пациента).

Результаты. Средний возраст пациентов группы I был $58 \pm 14,4$ года, группы II – $64,9 \pm 15,7$ года. Количество дней с момента заболевания до проведения первичного КТ-исследования – $6,21 \pm 3,74$ дня в группе I, $7,0 (5,0-8,0)$ дня в группе II, до 2-го КТ – $12,5 \pm 4,87$ и $12,0 (10,0-15,0)$ дня, до 3-го КТ – $22,0 (19,0-26,0)$ и $22,0 (16,0-26,0)$ дня соответственно. В обеих группах у всех 66 (100%) пациентов при первичном исследовании определялся симптом двустороннего “матового стекла” и у 36 (55%) из 66 отмечалась консолидация легочной ткани. Далее на 1-м динамическом КТ-исследовании “матовое стекло” определялось не у всех: у 22 (67%) из 33 пациентов с отрицательным ОТ-ПЦР (I группа) и у 28 (85%) из 33 с положительным (II группа); процент исследований с симптомом консолидации значительно увеличился – 30 (91%) из 33 в группе I, 32 (97%) из 33 – в группе II и впервые появляются рентгенологические симптомы “обратных изменений” – у 17 (52%) из группы I, у 5 (15%) из группы II. На 2-м динамическом КТ-исследовании “матового стекла” и консолидаций определялось по сравнению с 1-м меньше: у 1 и 27 из группы I (3 и 82%) и у 6 и 30 из группы II (18 и 91%) соответственно, хотя симптом консолидации все равно значительно превалирует. Пик “обратных изменений” рентгенологической картины и начало восстановления легочной паренхимы приходится на последнее динамическое КТ-исследование – 31 (94%) и 25 (76%) в I и II группах соответственно. То есть в исследуемых группах динамика изменений на компьютерных томограммах легких была практически одинаковой.

Проанализировав показатели биохимического анализа крови, мы выяснили, что СРБ статистически значимо снизился у 93% ($p < 0,001$) в группе I, в группе II отмечалось статистически значимое уменьшение значений СРБ у 81% пациентов ($p = 0,005$). При увеличении КТ-тяжести коронавирусной инфекции на одну степень следует ожидать увеличения СРБ на $41,8$ мг/мл. В группе I зафиксировано статистически значимое ($p = 0,001$) снижение фибриногена у 77% пациентов. Аналогичную динамику этого показателя мы получили в группе II – уменьшение значений фибриногена у 66% пациентов ($p = 0,002$).

Такие показатели, как прокальцитонин и протромбиновое время, статистически значимо не изменились в процессе стационарного лечения у пациентов исследуемых групп ($p = 0,879$ и $p = 0,135$), что может сви-



детельствовать о нецелесообразности использования данных показателей при оценке динамики состояния пациентов с подобным течением заболевания.

При сравнении исходов изучаемых групп отмечается статистически значимо более высокая летальность в группе II – 30,3%, в группе I – 21,2% ($p = 0,043$).

Заключение. Согласно полученным нами данным, течение заболевания значимо не отличается в группах пациентов с положительным ОТ-ПЦР и трехкратным отрицательным ОТ-ПЦР. Отрицательный анализ ОТ-ПЦР может быть связан с индивидуальными особенностями пациентов в виде низкой вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в верхних дыхательных путях. Поэтому для постановки диагноза COVID-19 при многократных отрицательных результатах РНК вируса в рото- и носоглотке следует ориентироваться на клиническую и рентгенологическую картины и биохимические показатели в динамике.

Ключевые слова: COVID-19, КТ, ОТ-ПЦР, вирусная пневмония, “матовое стекло”, консолидация, ретикулярные изменения, СРБ, фибриноген, прокальцитонин, протромбиновое время

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Замятина К.А., Михайлюк К.А., Курочкина А.И., Демидова В.С., Кармазановский Г.Г. COVID-19: сравнение динамики КТ-семиотики легких и биохимических показателей у пациентов в группах с положительным ОТ-ПЦР и трехкратным отрицательным ОТ-ПЦР. *Медицинская визуализация*. 2021; 25 (1): 14–26. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-996>

Поступила в редакцию: 24.02.2021. **Принята к печати:** 01.03.2021. **Опубликована online:** 22.03.2021.

COVID-19: comparison lung CT signs and biochemical parameters in the groups of patients with three-time positive RT-PCR and with triple negative RT-PCR test during the period of hospitalization

© Kseniia A. Zamyatina¹, Kseniia A. Mikhailyuk¹, Alla I. Kurochkina³,
Valentina S. Demidova¹, Grigory G. Karmazanovsky^{1,2}

¹ FSBI “A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 27, Bol. Serpukhovskaya str., Moscow, 117997, Russian Federation

² FGAOU VO “N.I. Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of Russia; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation

³ FSBI “Central Research Institute of Organization and Informatization of Health Care” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 11, Dobrolyubova str., Moscow, 127254, Russian Federation

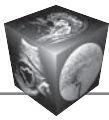
Research goal. Comparative characteristics of the dynamics of CT semiotics and biochemical parameters of two groups of patients: with positive RT-PCR and with triple negative RT-PCR. Reflection of the results by comparing them with the data already available in the literature.

The aim of the study is to compare the dynamics of CT semiotics and biochemical parameters of blood tests in two groups of patients: with positive RT-PCR and with triple negative RT-PCR. We also reflect the results by comparing them with the data already available in the literature.

Materials and methods. We have performed a retrospective analysis of CT images of 66 patients: group I ($n_1 = 33$) consists of patients who had three-time negative RT-PCR (nasopharyngeal swab for SARS-CoV-2 RNA) during hospitalization, and group II ($n_2 = 33$) includes patients with triple positive RT-PCR. An important selection criterion is the presence of three CT examinations (primary, 1st CT and two dynamic examinations – 2nd CT and 3rd CT) and at least two results of biochemistry (C-reactive protein (CRP), fibrinogen, prothrombin time, procalcitonin) performed in a single time interval of ± 5 days from 1st CT, upon admission, and ± 5 days from 3rd CT. A total of 198 CT examinations of the lungs were analyzed (3 examinations per patient).

Results. The average age of patients in the first group was 58 ± 14.4 years, in the second – 64.9 ± 15.7 years. The number of days from the moment of illness to the primary CT scan 6.21 ± 3.74 in group I, $7.0 (5.0–8.0)$ in group II, until the 2nd CT scan – $12.5 \pm 4, 87$ and $12.0 (10.0–15.0)$, before the 3rd CT scan – $22.0 (19.0–26.0)$ and $22.0 (16.0–26.0)$, respectively.

In both groups, all 66 patients (100%), the primary study identified the double-sided ground-glass opacity symptom and 36 of 66 (55%) patients showed consolidation of the lung tissue. Later on, a first follow-up CT defined



GGO not in all the cases: it was presented in 22 of 33 (67%) patients with negative RT-PCR (group I) and in 28 of 33 (85%) patients with the positive one (group II). The percentage of studies showing consolidation increased significantly: up to 30 of 33 (91%) patients in group I, and up to 32 of 33 (97%) patients in group II. For the first time, radiological symptoms of “involutional changes” appeared: in 17 (52%) patients of the first group and in 5 (15%) patients of the second one. On second follow-up CT, GGO and consolidations were detected less often than on previous CT: in 1 and 27 patients of group I (3% and 82%, respectively) and in 6 and 30 patients of group II (18% and 91%, respectively), although the consolidation symptom still prevailed significantly. The peak of “involutional changes” occurred on last CT: 31 (94%) and 25 (76%) patients of groups I and II, respectively. So, in the groups studied, the dynamics of changes in lung CT were almost equal.

After analyzing the biochemistry parameters, we found out that CRP significantly decreased in 93% of patients ($p < 0.001$) in group I; in group II, there was a statistically significant decrease in the values of C-reactive protein in 81% of patients ($p = 0.005$). With an increase in CT severity of coronavirus infection by one degree, an increase in CRP by 41.8 mg/ml should be expected. In group I, a statistically significant ($p = 0.001$) decrease in fibrinogen was recorded in 77% of patients; and a similar dynamic of this indicator was observed in group II: fibrinogen values decreased in 66% of patients ($p = 0.002$).

Such parameters as procalcitonin and prothrombin time did not significantly change during inpatient treatment of the patients of the studied groups ($p = 0.879$ and $p = 0.135$), which may indicate that it is inappropriate to use these parameters in assessing dynamics of patients with a similar course of the disease.

When comparing the outcomes of the studied groups, there was a statistically significant higher mortality in group II – 30.3%, in group I – 21.2% ($p = 0.043$).

Conclusion. According to our data, a course of the disease does not significantly differ in the groups of patients with positive RT-PCR and three-time negative RT-PCR. A negative RT-PCR analysis may be associated with an individual peculiarity of a patient such as a low viral load of SARS-CoV-2 in the upper respiratory tract. Therefore, with repeated negative results on the RNA of the virus in the oro- and nasopharynx, one should take into account the clinic, the X-ray picture and biochemical indicators in dynamics and not be afraid to make a diagnosis of COVID-19.

Keywords: COVID-19, CT, RT-PCR, viral pneumonia, ground-glass opacity, consolidation, reticular changes, CRP, fibrinogen, procalcitonin, prothrombin time

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. The study had no sponsorship.

For citation: Zamyatina K.A., Mikhailyuk K.A., Kurochkina A.I., Demidova V.S., Karmazanovsky G.G. COVID-19: comparison lung CT signs and biochemical parameters in the groups of patients with three-time positive RT-PCR and with triple negative RT-PCR test during the period of hospitalization. *Medical Visualization*. 2021; 25 (1): 14–26. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-996>

Received: 24.02.2021.

Accepted for publication: 01.03.2021.

Published online: 22.03.2021.

Introduction

Since December 2019, a new coronavirus infection COVID-19 has emerged in Wuhan, China. It has rapidly spread around the world and developed into a viral pandemic that continues nowadays [1, 2].

The causative agent of COVID-19 is the beta-coronavirus SARS-CoV-2, which can cause severe acute respiratory infection, complicated by the so-called cytokine storm [3]. The classic symptoms usually include fever, cough, sore throat, shortness of breath, fatigue, malaise, and others. In most people, the disease course is mild. But in some cases (usually, the elderly and people with comorbidities), it can develop into pneumonia, acute respiratory distress syndrome (ARDS), and multi-systemic failure. Sometimes the infection is carried asymptotically. The mortality rate varies from 2 to 3% [4].

On February 15, 2021, 108 484 802 confirmed cases of the infection and 2 394 323 deaths were registered worldwide, in Russian Federation, 4 071 883

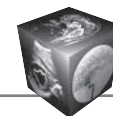
confirmed cases of COVID-19 with 80 126 deaths were registered in the same date [5].

Modern diagnostic tests of the new coronavirus infection include molecular recognition and serological testing for IgG and/or IgM (RDT, ELISA and neutralization reactions).

The detection of SARS-CoV-2 RNA using NAAT is of basic importance for etiological laboratory diagnostics [6].

The “gold standard” in COVID-19 diagnosis is testing for nucleic acids – real-time reverse transcription polymerase chain reaction [7,8].

However, the results of some studies have shown that sensitivity of RT-PCR is less than that of computed tomography [9, 10], and it significantly decreases from the 8th day of the onset of symptoms [11]. Moreover, computed tomography is useful in diagnosing the infection in patients with negative RT-PCR [12] and has a high sensitivity – up to 98% [13]. CT also provides important information not only for diagnosis, but also for assessing development of the disease and response to the treatment [14].



Materials and methods

A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery was redesigned into a Center of medical care of patients with coronavirus infection provision in accordance with the plan of implementation of measures for bedspace redesigning, approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. The center comprises 150 beds, 15 of which are intensive-care beds. The Infectious Center has started its work on April 17, 2020 [15].

Image analysis

When arrived at the hospital, all the patients underwent CT of the chest organs. The examination was conducted according to the standard protocol of CT of the chest organs and reconstruction of soft and high-resolution on a Philips Ingenuity CT 64 multi-detector scanner.

The following scanning parameters were used for the standard protocol: 64×0.625 collimation, 1 mm reconstruction, 0.5 mm increment.

The patient was lying on his back with his arms thrown back behind his head during the procedure. A scan area including the chest was planned by the plan scan.

Assessment of the scans was carried out in the Dicom-images viewing module of medical hardware–software complex “ArchiMed” (Med-Ray, Russia, 2004–2021).

Postprocessing was performed by means of Philips IntelliSpace Portal software (Philips Medical Systems, Cleveland).

The percentage of lung parenchyma lesions, as well as the severity (CT1-4) were evaluated according to the recommendations “Radiation diagnosis of coronavirus disease (COVID-19): organization, methodology, interpretation of the results” of the Moscow State Budgetary Healthcare Institution “Scientific and Practical Clinical Diagnostic Center and telemedicine technologies of the Moscow Health Department” version 2 (April, 17, 2020) [14].

Except for the primary CT-scan, follow-up examinations were carried out every 4 days or when patient status changed.

During the period from April 17, 2020 to June 11, 2020, 830 chest CT scans were performed and 123 CD discs with CT from other institutions were interpreted. 34 (3.3%) of them correspond to CT-0, 180 (19%) – CT-1, 341 (36%) – CT-2, 261 (27%) – CT-3 and 136 (14%) – CT-4. An average number of studies in patients according to their stages: 1 – for patients with CT severity-0; 2 – for patients with CT severity-1; 3 – for patients with CT severity-2; 4 – for patients with CT severity-3; 3 – for patients with CT severity-4.

All the patients underwent PCR analysis three times during hospitalization. The test was taken in the hospital, under the same conditions, from the oropharynx and nasopharynx according to all the rules of its collection. Retrospectively, we analyzed in detail two groups of 66 patients: the first group ($n_1 = 33$) included patients with a three-time negative PCR test throughout the entire period of hospitalization, the second group ($n_2 = 33$) included patients with a three-time positive PCR test. In each of the groups, there was a corresponding clinical features of the disease and changes in CT images of the chest organs. An important selection criterion was the presence of three CT examinations (primary, 1st CT and two dynamic examinations – 2nd CT and 3rd CT) and at least two results of biochemical parameters (C-reactive protein – CRP, fibrinogen, prothrombin time, procalcitonin), performed in a short time interval ± 5 days from 1st CT, upon admission, and ± 5 days from 3rd CT. A total of 198 CT examinations of the lungs were analyzed (3 examinations per patient).

The dynamics of changes in these three CT studies and the values of the above biochemical parameters of the blood test were compared in each PCR positive or negative case.

The descriptive characteristics of the studied groups are presented in Table 1. It should be noted that the patients of each of the groups received the same basic three-component therapy: Kaletra (lopinavir / ritonavir), Plaquenil (Hydroxychloroquine) and azithromycin.

To assess the dynamics of CT of semiotics, the appearance or disappearance of such radiological signs as “fresh” ground-glass opacity (fig. 1), consolidation (fig. 1), “air bronchogram” (fig. 2), and reticular changes (fig. 1), as well as an increase or decrease in the volume of the pulmonary parenchyma lesions. Biochemical parameters were assessed by their increase or decrease relative to the results of the primary blood test.

Statistical analysis

Statistical processing was performed using the methods of parametric and nonparametric analysis. The statistical analysis was performed using the IBM SPSS Statistics v. 23 program (USA). Quantitative indicators were evaluated for compliance with the normal distribution using the Shapiro-Wilk test ($n < 50$). In the normal distribution, the data were described using the arithmetic mean (M) and standard deviation (σ). In the absence of normal distribution, the data were expressed by the values of the median (Me), the lower and upper quartiles (Q1–Q3). For the interpretation of the nominal data, absolute values and percentages were used.

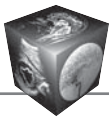


Table 1. Characteristics of the groups studied
Таблица 1. Характеристика исследуемых групп

Group characteristics Характеристика группы	Group I: patients with negative PCR tests Группа I: пациенты с отрицательными ПЦР-тестами (n = 33)	Group II: patients with positive PCR tests Группа II: пациенты с положительными ПЦР-тестами (n = 33)	p
Age, years Возраст, годы	58 ± 14,4	64,9 ± 15,7	0,481
Gender: M-male, F-female, abs/% Пол: м – мужской, ж – женский, абс/%	23 м, 69,7% 10 ж, 30,3%	22 м, 66,7% 11 ж, 31,8%	0,998
Maximum severity of the symptoms of coronavirus pneumonia on CT, % Максимальная тяжесть проявления коронавирусной пневмонии при КТ, %	КТ-1 – 3,0% КТ-2 – 9,1% КТ-3 – 33,3% КТ-4 – 54,5% СТ-1 – 3,0% СТ-2 – 9,1% СТ-3 – 33,3% СТ-4 – 54,5%	КТ-1 – 12,1% КТ-2 – 18,2% КТ-3 – 21,2% КТ-4 – 48,5% СТ-1 – 12,1% СТ-2 – 18,2% СТ-3 – 21,2% СТ-4 – 48,5%	0,283
Number of days from the disease onset to the 1st CT examination Количество дней с момента заболевания до проведения первичного КТ-исследования	6,21 ± 3,74	7,0 (5,0–8,0)	0,189
Number of days from the disease onset to the 2nd CT examination Количество дней с момента заболевания до проведения 2-го КТ-исследования	12,5 ± 4,87	12,0 (10,0–15,0)	0,923
Number of days from the disease onset to the 3 rd CT examination Количество дней с момента заболевания до проведения 3-го КТ-исследования	22,0 (19,0–26,0)	22,0 (16,0–26,0)	0,496
Number of days between primary and 1 st dynamic CT-scans Количество дней между первичным и первым динамическим КТ-исследованием	5,0 (4,0–8,0)	5,0 (4,0–6,0)	0,579
Number of days between 1 st and 2 nd dynamic CT scans Количество дней между первым и вторым динамическими КТ-исследованиями	10,0 (7,0–13,0)	9,0 (5,0–11,0)	0,230

p > 0.05 – no significant differences in the variances were found. Therefore, the groups may be considered equal.

p > 0,05 – значимых различий в дисперсиях не выявлено, следовательно, группы можно считать равными.

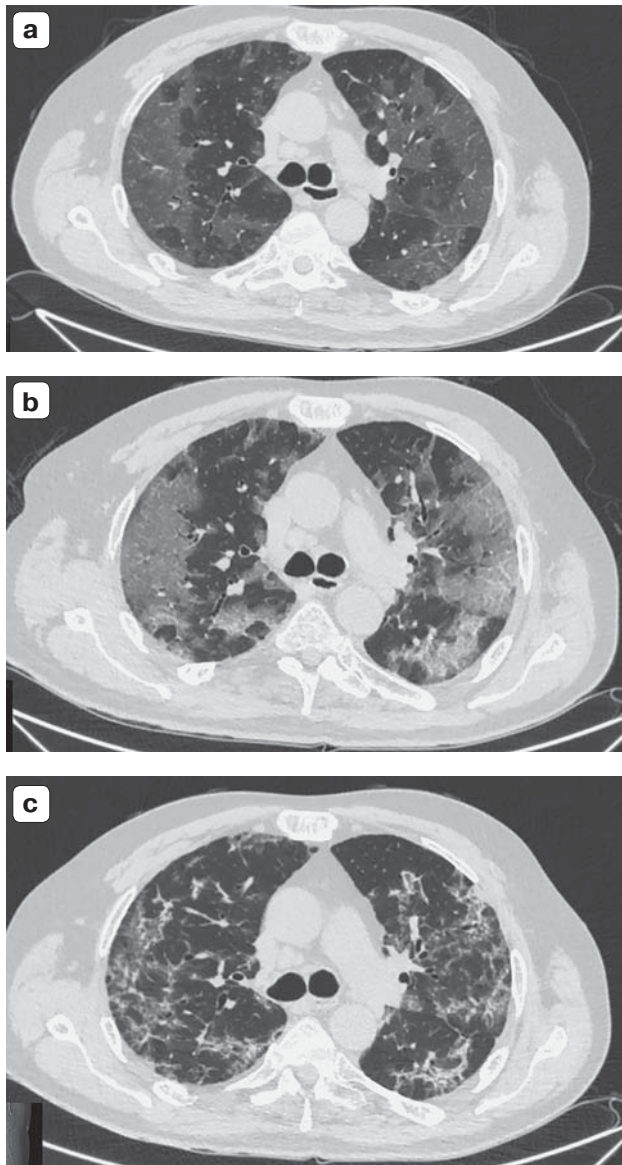
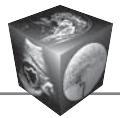


Fig. 1. A 59-year-old patient with a confirmed coronavirus infection. CT scan of the chest organs during inpatient treatment, typical manifestations and dynamics of the process. **a** – 1st CT-manifestation of the symptom of “fresh” ground glass opacities ; **b** – 2nd CT-consolidation symptom; **c** – 3rd CT-involution changes, reticular changes of the lung parenchyma.

Рис. 1. Пациентка 59 лет с подтвержденной коронавирусной инфекцией. КТ органов грудной клетки на протяжении стационарного лечения, типичные проявления и динамика процесса. **a** – 1-е КТ-проявление симптома “свежего” “матового стекла”; **b** – 2-е КТ – симптом консолидации; **c** – 3-е КТ – симптом обратных изменений, ретикулярные изменений паренхимы легких.

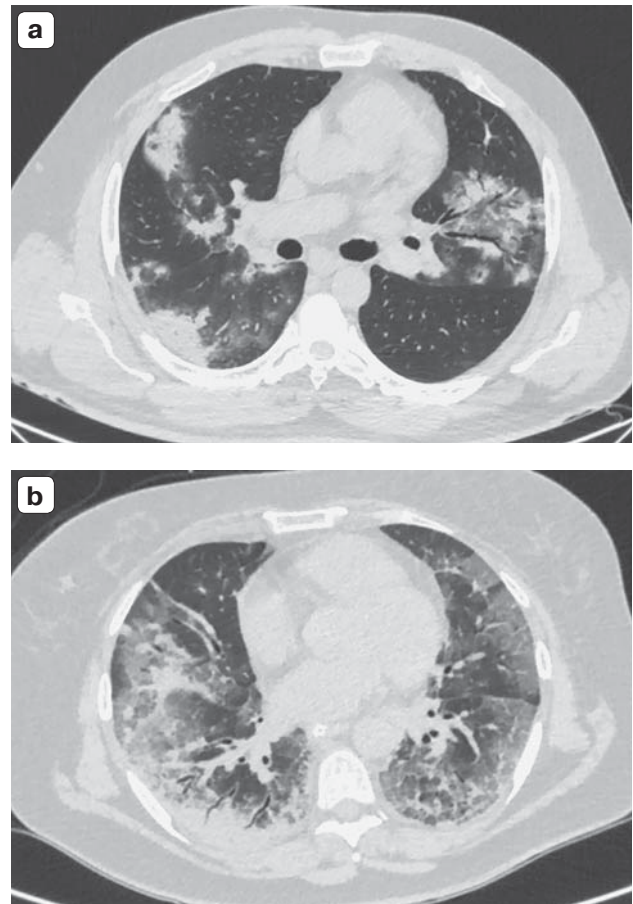
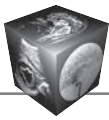


Fig. 2. A 45-year-old patient with an unconfirmed coronavirus infection, complicated by a bacterial infection. Chest CT scan during the inpatient treatment. **a** – the initial manifestations of the air bronchogram symptom; **b** – progression of the infectious process, increase in the air bronchogram symptom.

Рис. 2. Пациент 45 лет с неподтвержденной коронавирусной инфекцией, присоединением бактериальной инфекции. КТ органов грудной клетки на протяжении стационарного лечения. **a** – начальные проявления симптома “воздушной бронхограммы”; **b** – прогрессия инфекционного процесса, усиление симптома “воздушной бронхограммы”.



Cochran's Q-test was used to compare related populations (before-after analysis) at three stages of the CT examination (1st CT, 2nd CT, 3rd CT) of the nominal indicators of CT-signs. To compare biochemical parameters in the framework of the analysis of related populations with a normal distribution, a paired t-test – the Wilcoxon signed-rank test was used, with a distribution other than normal.

The relationship between the maximum CT severity and CRP was calculated using the linear regression method.

Results

As a result of the retrospective analysis of CT images of the lungs of 66 patients, we may conclude, that the dynamics of the lungs CT signs in the first and second groups was statistically equal (Fig. 3–6).

It is noteworthy that in the group I (with three positive RT-PCR), there is a lower percentage of the appearance of “involutional changes” on the 2nd CT of the lungs, that is, the restoration of the pulmonary parenchyma.

In general, the graphs show a general trend that the percentage of ground-glass sign and consolida-

tion that correspond to the height of the disease is higher in group II.

The addition of a secondary infection is also slightly higher in the group with laboratory-confirmed SARS-Cov-2 RNA in oropharyngeal smear. The dynamics of the increase in the severity of CT from primary CT is generally higher in percentage terms in group II (Table 2).

After analyzing the indicators of biochemical blood analysis, we found that C-reactive protein significantly decreased (Fig. 7) in 93% ($p < 0.001$) in group I.

In group II there was a statistically significant decrease in C-reactive protein values in 81% patients ($p = 0.005$). In group I, a statistically significant ($p = 0.001$) decrease in fibrinogen was recorded in 77% of patients; and a similar dynamic of this indicator was observed in group II: fibrinogen values decreased in 66% of patients ($p = 0.002$).

Evaluating the relationship between the maximum CT severity of coronavirus infection and biochemical blood counts using the Spearman test, we found that there is a statistically significant ($p < 0.001$) direct correlation between moderate density ($p = 0.435$) on the Chaddock scale with C-reactive protein, as well as

Table 2. Frequency of increase CT-severity relative to primary CT examination

Таблица 2. Частота повышения КТ-тяжести относительно начального КТ-исследования

Group I: patients with negative PCR tests Группа I: пациенты с отрицательными ПЦР-тестами (n = 33)	Group II: patients with positive PCR tests Группа II: пациенты с положительными ПЦР-тестами (n = 33)	Group I: patients with negative PCR tests Группа I: пациенты с отрицательными ПЦР-тестами (n = 33)	Group II: patients with positive PCR tests Группа II: пациенты с положительными ПЦР-тестами (n = 33)
Frequency of the primary CT severity at hospitalization Частота тяжести при первичном КТ-исследовании при госпитализации		Frequency of changing CT-severity relative to primary CT examination Частота изменения КТ-тяжести относительно начального КТ-исследования	
3% (CT-1/КТ-1)	12,1% (CT-1 /КТ-1)	33% (CT-1/КТ-1) 33% (CT-3/КТ-3) 34% (CT-4/КТ-4)	25% (CT-1/КТ-1) 37,5% (CT-2/КТ-2) 12,5% (CT-3/КТ-3) 25% (CT-4/КТ-4)
9,1% (CT-2/КТ-2)	18,2% (CT-2/КТ-2)	50% (CT-2/КТ-2) 17% (CT-3/КТ-3) 33% (CT-4/КТ-4)	42% (CT-3/КТ-3) 58% (CT-4/КТ-4)
33,3% (CT-3/КТ-3)	21,2% (CT-3/КТ-3)	13% (CT-2/КТ-2) 56% (CT-3/КТ-3) 31% (CT-4/КТ-4)	12,5% (CT-1/КТ-1) 37,5% (CT-2/КТ-2) 12,5% (CT-3/КТ-3) 37,5% (CT-4/КТ-4)
54,5% (CT-4/КТ-4)	48,5% (CT-4/КТ-4)	28,5% (CT-2/КТ-2) 28,5% (CT-3/КТ-3) 43% (CT-4/КТ-4)	20% (CT-1/КТ-1) 20% (CT-2/КТ-2) 60% (CT-4/КТ-4)

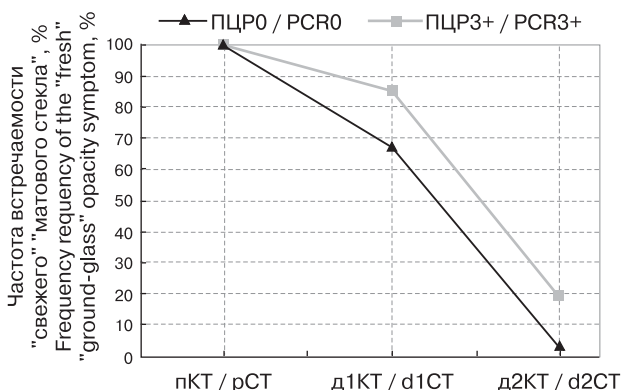
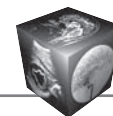


Fig. 3. Comparison of the dynamics of frequency of the "fresh" "ground-glass" opacity symptom. pCT – primary CT-scan of the lungs; d1CT – first follow-up CT scan of the lungs; d2CT – second follow-up CT scan of the lungs.

Рис. 3. Сравнение динамики частоты встречаемости симптома "свежего" "матового стекла". пКТ – первичное КТ-исследование легких; д1КТ – 1-е КТ-исследование легких в динамике; д2КТ – 2-е КТ-исследование легких в динамике.

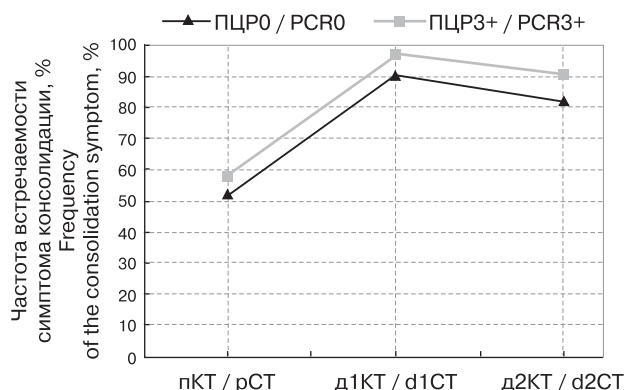


Fig. 4. Comparison of the dynamics of frequency of the consolidation symptom. pCT – primary CT-scan of the lungs; d1CT – first follow-up CT-scan of the lungs; d2CT – second follow-up CT-scan of the lungs;

Рис. 4. Сравнение динамики частоты встречаемости симптома консолидации. пКТ – первичное КТ-исследование легких; д1КТ – 1-е КТ-исследование легких в динамике; д2КТ – 2-е КТ-исследование легких в динамике.

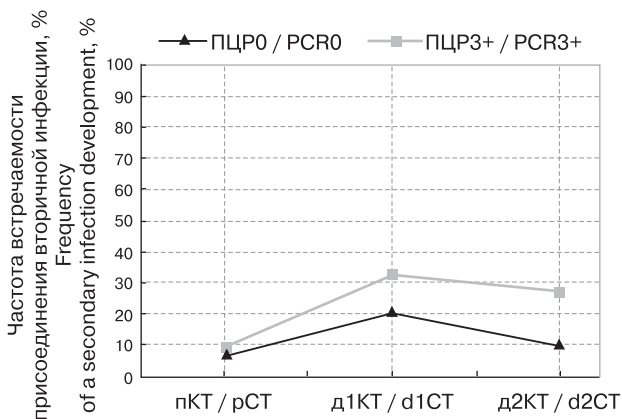


Fig. 5. Comparison of the dynamics of frequency of a secondary infection development. pCT – primary CT-scan of the lungs; d1CT – first follow-up CT-scan of the lungs; d2CT – second follow-up CT-scan of the lungs.

Рис. 5. Сравнение динамики частоты присоединения вторичной инфекции. пКТ – первичное КТ-исследование легких; д1КТ – 1-е КТ-исследование легких в динамике; д2КТ – 2-е КТ-исследование легких в динамике.

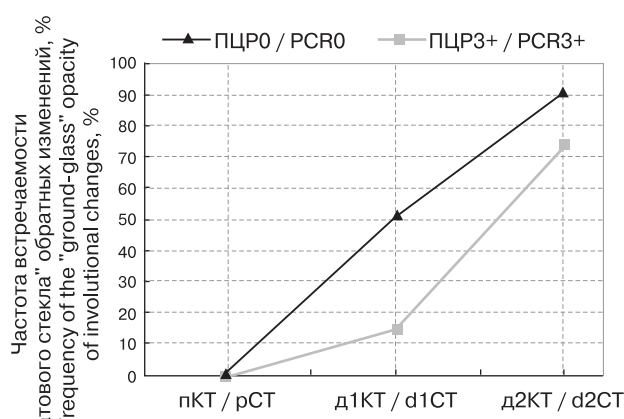


Fig. 6. Comparison of the dynamics of frequency of the ground-glass opacity of involutional changes. pCT – primary CT-scan of the lungs; d1CT – first follow-up CT-scan of the lungs; d2CT – second follow-up CT-scan of the lungs.

Рис. 6. Сравнение динамики частоты встречаемости симптома матового стекла обратных изменений. пКТ – первичное КТ-исследование легких; д1КТ – 1-е КТ-исследование легких в динамике; д2КТ – 2-е КТ-исследование легких в динамике.

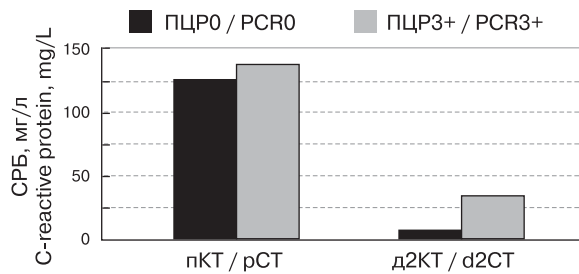
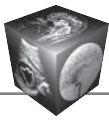


Fig. 7. Comparison of the dynamics of C-reactive protein values. pCT – primary CT-scan of the lungs; d2CT – second follow-up CT-scan of the lungs.

Рис. 7. Сравнение динамики значений С-реактивного белка. пКТ – первичное КТ-исследование легких; д2КТ – 2-е КТ-исследование легких в динамике.

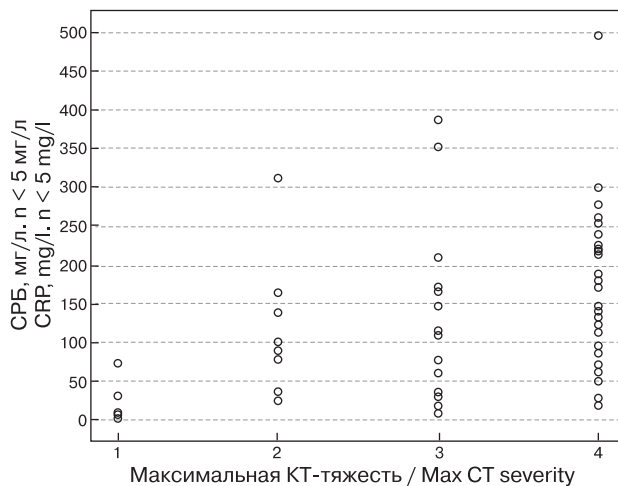


Fig. 8. Relationship between the maximum CT severity of coronavirus infection and C-reactive protein.

Рис. 8. Взаимосвязь максимальной КТ-тяжести коронавирусной инфекции и С-реактивного белка.

a statistically significant ($p = 0.038$) direct correlation between low density ($p = 0.264$) with such an indicator as fibrinogen.

A dependence is also observed, which is described by the following equation:

$$Y_{crp} = 41.78 \times X_{kt-severity} + 7.87, \text{ where}$$

$X_{kt-severity}$ – CT-severity of coronavirus infection (CT-1, CT-2, CT-3, CT-4),

Y_{crp} – C-reactive protein value.

Accordingly, with an increase in CT severity of coronavirus infection by one degree, an increase in C-reactive protein by 41.8 mg / ml should be expected. In the statistically significant model we obtained ($p = 0.002$), 19% of the factors that determine the

values of the C-reactive protein level were taken into account (Fig. 8).

Such parameters as procalcitonin and prothrombin time did not significantly change during inpatient treatment of the patients of the groups ($p = 0.879$ and $p = 0.135$), which may indicate that it is inappropriate to use these parameters in assessing dynamics of the patient's condition at COVID-19.

When comparing the outcomes of the studied groups, there was a statistically significant higher mortality in group II – 30.3%, in group I – 21.2% ($p = 0.043$).

Discussion

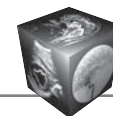
Changes in the lung CT of the ground-glass opacity type are almost always perceived as a sign of viral pneumonia caused by SARS-CoV-2 today, in the setting of the COVID-19 pandemic. Although the symptom has been known before the outbreak of coronavirus infection and was also used in description of a viral pneumonia, caused by other pathogens, or in chronic lung diseases, including interstitial ones.

Sometimes the changes in the lungs with repeated negative results of RT-PCR may raise doubts concerning their coronavirus nature and may lead to other acute interstitial pneumonia being suspected. In this case, peculiar changes in the radiological pattern in a follow-up, repeated lung CT (replacement by consolidation, reticular changes), biochemistry parameters, clinical presentation and, subsequently, appearance of antibodies may be helpful.

In addition to this study, there are numerous papers and articles about patients with negative PCR test, but clinically and radiologically confirmed COVID-19 [16, 17]. Data on sensitivity of the “gold standard” of COVID-19 diagnostics vary from 46% to 83.1% in different studies [16, 17]. Some studies suggest that the PCR test sensitivity is high at the beginning of the disease only: for the first 5 days after the onset of symptoms, the clinical sensitivity remains above 90%; then between days 6 and 8, the clinical sensitivity of PCR varies from 84% to 76%; in the following days, the sensitivity decreases; and by day 18, the sensitivity decreases below 50% [11].

However, since viral pneumonia does not develop in everyone and there may be no changes in lung CT scans, there are also clinically asymptomatic carriers, and antibodies may appear not immediately, but after 8–10 days from the onset of symptoms [11], the most relevant diagnostic method remains RT-PCR on SARS-CoV-2 RNA from the nasopharynx.

Similar in clinical symptoms, time, radiological pattern, and biochemical parameters course of the disease in patients with laboratory-confirmed COVID-19 positive RT-PCR and in patients with triple negative



PCR test may indicate a slightly lower sensitivity of the RT-PCR method as compared to CT lung examination, as well as the individual features of the patients.

Since clinical material is collected from the nasopharynx and oropharynx, there is a sufficient amount of the virus there in patients with a positive test. It is worth noticing that such a symptom as anosmia develops in some patients only. Probably, it develops in some patients due to the higher concentration of the virus in the upper respiratory tract. While in others, the virus immediately enters the lungs, without settling in the upper respiratory tract.

In general, the severity of the radiological pattern, the frequency of secondary infection, the level of CRP, directly correlating with severity of the disease, the probability of death [18], were slightly higher in patients from group II. The same group also had more cases of increased CT severity compared to the primary CT study.

It cannot be excluded that the initial entry of the virus into the body through the carrier proteins in the olfactory epithelium may increase the overall viral load and worsen the course of the disease. Thus, in the Ankur Gupta-Wright et al. study, outcomes were worse in patients with COVID-19 confirmed by RT-PCR compared to those with false-negative RT-PCR; the proportion of patients hospitalized in the ICU was higher [16].

At the same time, Imran Hasanoglu et al. note an inverse pattern of severity of the disease course and viral load in their study of 60 people [19]. But for unambiguous conclusions, larger studies with a more detailed analysis of the course of the disease, its symptoms, and the amount of SARS-CoV-2 RNA in oropharyngeal and nasopharyngeal smears are required.

During the work of our hospital, there were patients with COVID-19 with only one or two positive PCR tests throughout the entire hospitalization, but we decided to compare two opposite groups: with all (in this case, a maximum of three) positive or with all negative re-

sults. We looked for an answer to the question, if it is possible to rely not only on the “gold standard”, but also on the course of the radiological and biochemical presentations for diagnosing. Sometimes the reasons (individual peculiarity, low sensitivity, incorrect material sampling) for which RT-PCR turned out to be negative are not so important. If the primary and follow-up lung CT show a typical progression of semiotics, and then the changes “dissolute”, as well as CRP and fibrinogen indicators increase and normalize by the last follow-up CT, the diagnosis still can be made in a pandemic setting. It is exactly the way our PCR-negative patients were diagnosed. However, it should be borne in mind that a secondary infection may add, and it is necessary to monitor changes in the radiological pattern, clinic, and biochemical parameters.

Diagnostics of coronavirus infection by serological methods is also actively developing, therefore, research in this direction is promising [20].

Conclusion

Based on the results of our retrospective study, it can be concluded that X-ray semiotics and biochemical parameters in dynamics can help diagnose COVID-19 in patients with negative RT-PCR analysis.

Authors' participation

Zamyatina K.A. – Collection and analysis of primary CT data and PCR tests, writing the text of the article, making additions and changes to the text, analysis of English literature, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Mikhailuk K.A. – Collection and analysis of primary CT data, writing the text of the article, analysis of English literature, statistical analysis.

Kurochkina A.I. – Statistical analysis PCR tests and CT data.

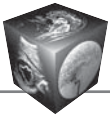
Demidova V.S. – Organizing treatment for patients and collection and analysis clinical and laboratory data of patients.

Karmazanovsky G.G. – Idea, concept and design of the study and approval of the final version of the article.

Обсуждение

Изменения на компьютерных томограммах легких по типу “матового стекла” сегодня в условиях пандемии COVID-19 воспринимаются почти всегда как признак вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. Хотя этот симптом был известен и до вспышки коронавирусной инфекции и использовался также при описании вирусных пневмоний, вызванных другими возбудителями, или при хронических легочных заболеваниях, в том числе интерстициальных.

Иногда изменения в легких при многократных отрицательных результатах ОТ-ПЦР могут вызвать сомнения по поводу их коронавирусной природы и заставить подозревать другие острые интерстициальные пневмонии. Но тут могут помочь характерные изменения рентгенологической картины на динамических, повторных компьютерных томограммах легких (замещение консолидацией, ретикулярными изменениями), показатели биохимического анализа крови, клинической картины и, в дальнейшем, появление антител.



Помимо данного исследования существует немало публикаций и статей о больных, у которых тест ПЦР был отрицательным, но COVID-19 был подтвержден клинически и рентгенологически [16,17]. Данные о чувствительности “золотого стандарта” диагностики COVID-19 варьируют в разных исследованиях от 46 до 83,1% [16, 17]. В некоторых исследованиях сообщается о том, что чувствительность теста ПЦР высокая только в начале заболевания – первые 5 дней после появления симптомов клиническая чувствительность остается выше 90%, далее между 6-м и 8-м днями клиническая чувствительность ПЦР варьировала от 84 до 76%, в последующие дни чувствительность снижается, а на 18-й день чувствительность снижается ниже 50% [11].

Но так как вирусная пневмония развивается далеко не у всех и изменений на компьютерных томограммах легких может не быть, клинически – есть бессимптомные носители, а антитела могут появиться не сразу, через 8–10 дней от начала симптомов [11], самым актуальным методом диагностики остается ОТ-ПЦР на РНК SARS-CoV-2 из носоглотки.

Схожее по клиническим симптомам, времени, рентгенологической картине и биохимическим показателям течение заболевания у пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 положительной ОТ-ПЦР и у пациентов с трижды лабораторно не подтвержденным тестом ПЦР может свидетельствовать о не столько более низкой чувствительности метода ОТ-ПЦР по сравнению с КТ-исследованием легких, сколько об индивидуальных особенностях пациентов.

Поскольку клинический материал собирается из носо- и ротоглотки, у пациентов с положительным тестом должно быть там достаточное количество вируса. Стоит вспомнить про наличие у некоторых пациентов такого симптома, как аносмия, который бывает не у всех. Вероятно, у части больных этот симптом обусловлен большей концентрацией вируса в верхних дыхательных путях, в то же время у других вирус сразу попадает в легкие, не оседая надолго в верхних отделах дыхательных путей, и как раз у таких пациентов могут быть многократные ложноотрицательные тесты ОТ-ПЦР.

В целом выраженность рентгенологической картины, частота присоединения вторичной инфекции, уровень СРБ, который прямо коррелирует с тяжестью течения заболевания, вероятностью летального исхода [18], были немного выше у пациентов из группы II с многократно лабораторно подтвержденным COVID-19. У этой же группы также было больше случаев с повышением тяжести КТ по сравнению с первичным КТ-исследованием.

Нельзя исключить, что первичное попадание вируса в организм через белки-переносчики в обонятельном эпителии может увеличивать общую вирусную нагрузку и ухудшать течение заболевания. Так, в исследовании Ankur Gupta-Wright и др. исходы были хуже для пациентов с COVID-19, подтвержденным ОТ-ПЦР, по сравнению с теми, у кого была ложноотрицательная ОТ-ПЦР, с более высокой долей госпитализированных в ОИТ [16].

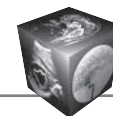
Однако I. Hasanoglu и соавт. в своем исследовании из 60 человек отмечают обратную закономерность тяжести течения и вирусной нагрузки [19]. Поэтому для однозначных выводов необходимы более крупные исследования с более подробным анализом течения заболевания, его симптомов и количества РНК SARS-CoV-2 в мазках из рото- и носоглотки.

Во время работы нашего госпиталя были больные COVID-19 и с всего одним или двумя положительными ПЦР-анализами на протяжении всей госпитализации, но мы решили сравнить именно две противоположные группы: со всеми (в данном случае максимум тремя) положительными или со всеми отрицательными результатами. Чтобы ответить на вопрос: можно ли опираться не только на “золотой стандарт”, но и на течение рентгенологической и биохимической картины для постановки диагноза? Не столь важны иногда причины (индивидуальная особенность, низкая чувствительность, неправильный забор материала), по которым ОТ-ПЦР оказался отрицательным, если при первичном и динамических КТ-исследованиях легких наблюдается характерное прогрессирование семиотики, а затем “растворение” изменений, а также повышение и к последнему динамическому КТ-исследованию нормализация показателей СРБ и фибриногена, диагноз в условиях пандемии все равно можно поставить. Как поставили его и нашим ПЦР-отрицательным пациентам. Но не стоит забывать о возможном присоединении вторичной инфекции и следить за изменениями рентгенологической и клинической картины, а также биохимических показателей.

Также активно развивается диагностика коронавирусной инфекции серологическими методами, поэтому перспективны исследования и в этом направлении [20].

Заключение

По полученным результатам нашего ретроспективного исследования можно сделать вывод, что рентгенологическая семиотика и биохимические показатели в динамике могут помочь поставить диагноз COVID-19 пациентам с ОТ-ПЦР-отрицательным анализом.



Участие авторов

Замятина К.А. – сбор и анализ первичных КТ-данных, ПЦР-тестов, написание текста статьи, внесение дополнений и изменений в текст, анализ англоязычной литературы, ответственность за целостность всех частей статьи.

Михайлюк К.А. – сбор и анализ первичных КТ-данных, написание текста статьи, анализ англоязычной литературы, статистический анализ.

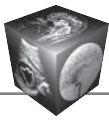
Курочкина А.И. – статистическая обработка данных ПЦР-тестов и КТ-исследований.

Демидова В.С. – организация процесса лечения пациентов и работы по сбору первичных данных, работа с клиническими и лабораторными данными пациентов.

Кармазановский Г.Г. – идея, дизайн, корректура, утверждение окончательного варианта текста статьи.

References [Список литературы]

- Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382: 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020.
- Fajgenbaum D.C., June C.H. Cytokine Storm. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383: 2255–2273. <http://doi.org/10.1056/NEJMra2026131>
- Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Indian J. Pediatr.* 2020; 87 (4): 281–286. <http://doi.org/10.1007/s12098-020-03263-6>
- Coronavirus disease (COVID-19) Situation dashboard.
- Methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 09/03/2020 "Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19)" dated 09/03/2020.
- Oliveira B.A., Oliveira L.C., Sabino E.C., Okay T.S. SARS-CoV-2 and the COVID-19 disease: a mini review on diagnostic methods. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* 2020; 62:e44. <http://doi.org/10.1590/S1678-9946202062044>
- Guo Y.R., Cao Q.D., Hong Z.S., Tan Y.Y., Chen S.D., Jin H.J., Tan K.S., Wang D.Y., Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil. Med. Res.* 2020; 7 (1):11. <http://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
- Fang Y., Zhang H., Xie J., Lin M., Ying L., Pang P., Ji W. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology.* 2020; 296 (2): E115–E117. <http://doi.org/10.1148/radiol.2020200432>
- Long C., Xu H., Shen Q., Zhang X., Fan B., Wang C., Zeng B., Li Z., Li X., Li H. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? *Eur. J. Radiol.* 2020; 126: 108961. <http://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.108961>
- Miller T.E., Garcia Beltran W.F., Bard A.Z., Gogakos T., Anahtar M.N., Astudillo M.G., Yang D., Thierauf J., Fisch A.S., Mahowald G.K., Fitzpatrick M.J., Nardi V., Feldman J., Hauser B.M., Caradonna T.M., Marble H.D., Ritterhouse L.L., Turbett S.E., Batten J., Georgantas N.Z., Alter G., Schmidt A.G., Harris J.B., Gelfand J.A., Poznansky M.C., Bernstein B.E., Louis D.N., Dighe A., Charles R.C., Ryan E.T., Branda J.A., Pierce V.M., Murali M.R., lafrate A.J., Rosenberg E.S., Lennerz J.K. Clinical sensitivity and interpretation of PCR and serological COVID-19 diagnostics for patients presenting to the hospital. *FASEB J.* 2020; 34 (10): 13877–13884. <http://doi.org/10.1096/fj.202001700RR>
- National Health Commission of the People's Republic of China (2020). The diagnostic and treatment protocol of COVID-19.China. (chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review.)
- http://medradiology.moscow/f/luhevaya_diagnostika_koronavirusnoj_infekcii_covid-19_v2.pdf
- Bilinska K., Butowt R. Anosmia in COVID-19: A Bumpy Road to Establishing a Cellular Mechanism. *ACS Chem Neurosci.* 2020; 11 (15): 2152–2155. <http://doi.org/10.1021/acchemneuro.0c00406>
- Karmazanovsky G.G., Zamyatina K.A., Stashkiv V.I., Shantarevich M.Yu., Kondratyev E.V., Semenov F.M., Kuznetsova S.Yu., Kozlova A.V., Plotnikov G.P., Popov V.A., Chupin A.V., Gritskovich A.A., Chililov A.M., Pechetov A.A., Kurochkina A.I., Khokhlov V.A., Kalinin D.V. CT diagnostics and monitoring of the course of viral pneumonia caused by the SARS-CoV-2 virus during the work of the "COVID-19 Hospital", based on the Federal Specialized Medical Scientific Center. *Medical Visualization.* 2020; 24 (2): 11–36. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-11-36>
- Gupta-Wright A., Macleod C.K., Barrett J., Filson S.A., Corrah T., Parris V., Sandhu G., Harris M., Tennant R., Vaid N., Takata J., Duraisingham S., Gandy N., Chana H., Whittington A., McGregor A., Papineni P. False-negative RT-PCR for COVID-19 and a diagnostic risk score: a retrospective cohort study among patients admitted to hospital. *BMJ Open.* 2021; 11 (2): e047110. <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-047110>
- Arevalo-Rodriguez I., Buitrago-Garcia D., Simancas-Racines D., Zambrano-Achig P., Del Campo R., Ciapponi A., Sued O., Martinez-Garcia L., Rutjes A.W., Low N., Bossuyt P.M., Perez-Molina J.A., Zamora J. False-negative results of initial RT-PCR assays for COVID-19: A systematic review. *PLoSOne.* 2020; 15 (12): e0242958. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0242958>
- Cheng B., Hu J., Zuo X., Chen J., Li X., Chen Y., Yang G., Shi X., Deng A. Predictors of progression from moderate to severe coronavirus disease 2019: a retrospective cohort. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; 26 (10): 1400–1405. <http://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.06.033>
- Hasanoglu I., Korukluoglu G., Asilturk D., Cosgun Y., Kalem A.K., Altas A.B., Kayaaslan B., Eser F., Kuzucu E.A., Guner R. Higher viral loads in asymptomatic COVID-19 patients might be the invisible part of the iceberg. *Infection.* 2021; 49 (1): 117–126. <http://doi.org/10.1007/s15010-020-01548-8>
- Lee Y.L., Liao C.H., Liu P.Y., Cheng C.Y., Chung M.Y., Liu C.E., Chang S.Y., Hsueh P.R. Dynamics of anti-SARS-Cov-2 IgM and IgG antibodies among COVID-19 patients. *J. Infect.* 2020; 81 (2): e55–e58. <http://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.019>



Для корреспонденции*: Кармазановский Григорий Григорьевич – 117997 Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27. НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского Минздрава России. E-mail: karmazanovsky@ixv.ru

Замятина Ксения Андреевна – ординатор ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России (117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27, Российская Федерация). Тел.: +7-926-860-50-02. E-mail: catos-zama@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1643-6613>.

Михайлюк Ксения Андреевна – ординатор ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России (117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27, Российская Федерация). Тел.: +7-916-459-77-45. E-mail: kseniya.mihaylyuk@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0003-3825-0868>.

Курочкина Алла Ивановна – канд. физ.-мат. наук, главный специалист Регламентной службы ведения нормативно-справочной информации ФГБУ “ЦНИИОИЗ” Минздрава России (125206, Москва, ул. Добролюбова, 11, Российская Федерация). Тел.: +7-916-828-27-49. E-mail: kurochkina37@rambler.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2013-196X>

Демидова Валентина Семеновна – доктор биол. наук, заведующая клинико-диагностическим отделом ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России (117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27, Российская Федерация). Тел.: +7-916-902-51-39. E-mail: demidova@ixv.comcor.ru

Кармазановский Григорий Григорьевич – член-корр. РАН, доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением рентгенологии и магнитно-резонансных исследований с кабинетом ультразвуковой диагностики ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России; профессор кафедры лучевой диагностики и терапии медико-биологического факультета ФГБОУ ВО “РНИМУ имени Н.И. Пирогова” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>

Contact*: Grigory G. Karmazanovsky – 117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27, Russian Federation . A.V. Vishnevsky Medical Research Center of Surgery. E-mail: karmazanovsky@ixv.ru

Kseniia A. Zamyatina – resident in the specialty “radiology” of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, house 27,, st. Bolshaya Serpukhovskaya, Moscow, 117997, Russian Federation. e-mail. catos-zama@mail.ru Phone: +7-926-860-50-02 <https://orcid.org/0000-0002-1643-6613>

Kseniia A. Mihaylyuk – resident in the specialty “radiology” of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, house 27,, st. Bolshaya Serpukhovskaya, Moscow, 117997, Russian Federation. e-mail. kseniya.mihaylyuk@gmail.com Phone: +7-916-459-77-45 <https://orcid.org/0000-0003-3825-0868>

Alla I. Kurochkina – PhD, Chief specialist of the Regulatory service for maintaining normative and reference information of Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation, house 11, st. Dobrolyubova, Moscow, 125206, Russian Federation. e-mail: kurochkina37@rambler.ru Phone: +7-916-828-27-49 <https://orcid.org/0000-0002-2013-196X>.

Valentina S. Demidova – Doct. of Sci. (Biol.), Head of the Clinical Diagnostic Department of the Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, house 27,, st. Bolshaya Serpukhovskaya, Moscow, 117997, Russian Federation. E-mail: demidova@ixv.comcor.ru. Phone: +7-916-902-51-39

Grigory G. Karmazanovsky – corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of X-ray and magnetic resonance studies department with ultrasound of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; Professor of radiology department of Pirogov Russian national research medical university, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>