

COVID-19

ISSN 1607-0763 (Print); ISSN 2408-9516 (Online)
<https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-37-49>

COVID-19. Вопросы диагностики и лечения поражения легких

© Юдин А.Л.¹, Абович Ю.А.^{1, 2*}, Юматова Е.А.¹, Броннов О.Ю.²

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

² ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; 105203 Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Российская Федерация

Цель исследования: краткий обзор нерешенных вопросов лучевой диагностики и лечения COVID-19.
Материал и методы. Проведен анализ публикаций за I квартал 2020 г. по лучевой диагностике и лечению COVID-19 с акцентом на морфорентгенологические сопоставления.

Результаты. Установлено, что КТ может быть использована для первичной «сортировки» пациентов при определении необходимости и условий госпитализации, но в дальнейшем зачастую приводит к разногласию пульмонологов и рентгенологов в оценке динамики развития заболевания. У большинства пациентов с COVID-19 патоморфологическая и рентгенологическая картина свидетельствует о формировании острой фазы диффузного альвеолярного повреждения, трансформирующегося в организирующую пневмонию с типичными КТ-проявлениями. Однако до настоящего времени нет устоявшихся мнений по тактике ведения пациентов с подобным поражением легких.

Выводы. Приведенные данные литературы об особенностях патоморфологической и рентгенологической картины COVID-19 обосновывают целесообразность применения кортикостероидов в лечении данного заболевания.

Ключевые слова: Covid-19, коронавирус SARS-CoV-2, лучевая диагностика, лечение

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Юдин А.Л., Абович Ю.А., Юматова Е.А., Броннов О.Ю. COVID-19. Вопросы диагностики и лечения поражения легких. *Медицинская визуализация*. 2020; 24 (2): 37–49.
<https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-37-49>

Поступила в редакцию: 20.05.2020. Принята к печати: 22.05.2020. Опубликована online: 19.06.2020.

COVID-19. Diagnosis and treatment of lung damage

© Andrey L. Yudin¹, Yulia A. Abovich^{1, 2*}, Elena A. Yumatova¹, Oleg Yu. Bronov²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia; house 1, Ostrivtyanova str., Moscow, 117997, Russian Federation

² Pirogov National Medical Surgical Center of the Ministry of Health of Russia; Nizhnyaya Pervomayskaya str., 70, Moscow, 105203, Russian Federation

Aim. This publication is devoted to a brief review of the unresolved questions of medical imaging and treatment of COVID-19.

Materials and methods. The analysis of publications for the first quarter of 2020 on radiation diagnosis and treatment of COVID-19 with an emphasis on morpho-radiological comparisons was performed.

Results. It was established that CT can be used for the initial “sorting” of patients in determining the need and conditions of hospitalization, but in the future, often leads to disagreement among pulmonologists and radiologists in assessing the dynamics of the development of the disease. In most patients with COVID-19, the pathomorphological and radiological patterns indicate the formation of the acute phase of diffuse alveolar damage, transforming into organizing pneumonia with typical CT manifestations. However, to date there are no established opinions on the management of patients with corresponding lung lesions.



Conclusion. The literature data on the peculiarities of the pathomorphological and radiological patterns of COVID-19 justify the advisability of using corticosteroids in the treatment of this disease.

Keywords: Covid-19, SARS-CoV-2 coronavirus, medical imaging, treatment

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

For citation: Yudin A.L., Abovich Yu.A. Yumatova E.A., Bronov O.Yu. COVID-19. Diagnosis and treatment of lung damage. *Medical Visualization*. 2020; 24 (2): 37–49. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-37-49>

Received: 20.05.2020.

Accepted for publication: 22.05.2020.

Published online: 19.06.2020.

В начале 2020 г. опубликовано огромное количество научных статей, практических рекомендаций, вебинаров и видеолекций, посвященных диагностике и лечению нового коронавирусного заболевания COVID-19. Еще больше статей принято к печати в ближайшее время во многих журналах России и за рубежом. Некоторые рекомендации имеют, мягко говоря, сомнительный характер (например, распоряжение об обязательном ношении перчаток в общественных местах, предложение ингаляций спирта через маску) или несут явный оттенок популистской PR-акции. Применение известных противовирусных препаратов, медикаментов для лечения ВИЧ-инфекции и малярии активно обсуждается, но на сегодняшний день целесообразность их применения убедительно не доказана. Эффективность переливания плазмы крови выздоровевших пациентов также достоверно не подтверждена. Следует признать, что специфических лекарственных препаратов для лечения коронавирусной инфекции COVID-19 на данный момент не существуют.

Что касается диагностики, то отрицательный SARS-CoV-2 тест методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией при заборе образцов из верхних дыхательных путей и полости рта не гарантирует отсутствие инфицирования в настоящее время, а тем более в ближайшем будущем.

Активно практикующие рентгенологи уже через несколько дней отмечают “типичную” картину поражения легких у большинства пациентов с COVID-19. Действительно, пациенты с подтвержденным COVID-19 имеют типичные особенности визуализации, которые могут быть полезны в раннем скрининге подозрительных случаев и при оценке тяжести заболевания [1].

На ранней стадии заболевания при КТ выявляют множественные ограниченные участки понижения прозрачности легочной ткани по типу “матового стекла” с преимущественно субплевральным распределением, обычно двусторонние и полисегментарные [2, 3]. По мере прогрессирования заболевания участки поражения увеличиваются в размерах, сливаются между собой. На их фоне

появляется усиление интерстициального рисунка (симптом “хаотичной исчерченности”, англ.: “crazy paving”) и “пятнистые консолидации”. В дальнейшем, при благоприятных условиях, зоны поражения уменьшаются в размерах и исчезают (рис. 1).

Однако чаще всего формируются участки с симптомом “атолла, или обратного венца”, сохраняются “интерстициальные тяжи” и “консолидации”, возможно появление тракционных бронхоэктазов (рис. 2, 3). Следовательно, динамическая КТ грудной клетки может играть важную роль в диагностике и прогнозе COVID-19 [4].

Официально считается, что опубликованная “эмпирическая” визуальная шкала тяжести заболевания по данным КТ, учитывающая обширность поражения, выраженность участков “матового стекла”, “хаотичной исчерченности” и “консолидаций”, может количественно и точно определить прогрессирование COVID-19 [5].

Однако многие врачи отмечают (и тому уже есть подтверждения в литературе), что клинические проявления COVID-19 не обязательно соотносятся с рентгенологическими данными. Корреляция между выраженностью КТ-данных и тяжестью заболевания не всегда очевидна. Прогрессирование тяжести заболевания по данным КТ нередко отмечается у пациентов с выраженным положительным клиническим эффектом на фоне лечения [6] (рис. 4).

Следовательно, шкала тяжести COVID-19 по данным КТ может быть использована при первичной сортировке больных (увы, используется военная терминология) для определения необходимости и условий госпитализации, но приводит к разногласию пульмонологов и рентгенологов в оценке развития заболевания.

Далее, утверждение о том, что данные КТ о наличии COVID-19 настолько специфичны, что могут быть подтверждением заболевания даже у пациентов с отрицательными результатами теста RT-PCR для SARSCoV-2, являются прекрасным примером когнитивных искажений в работе рентгенолога [7]. Даже во время эпидемии врач не может быть уверенным, что инфекционным агентом является именно SARS-CoV-2, а не другие вирусы

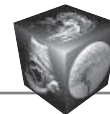


Рис. 1. Пациентка Д., 48 лет. Новая корона-вирусная инфекция. Компьютерные томограммы органов грудной клетки.

а – 5-е сутки болезни (общая слабость, сухой кашель, повышение температуры тела до 37,6 °С). В обоих легких определяются множественные мелкие зоны “матового стекла” неправильно округлой формы с достаточно четкими контурами. Зоны “матового стекла” имеют среднюю интенсивность. Кроме того, определяются единичные зоны консолидации, расположенные внутри зон “матового стекла”. Изменения в наибольшей степени представлены в субплевральных отделах легочных полей. КТ-1;

б – 10-е сутки. Дальнейшее течение двусторонней вирусной пневмонии. Отмечается увеличение объема поражения; уплотнение зон “матового стекла”; нарастание симптома усиления интерстициального легочного рисунка (“crazy paving”), увеличение размеров участков консолидации, появление перилобулярных уплотнений на периферии легочных полей. КТ-2;

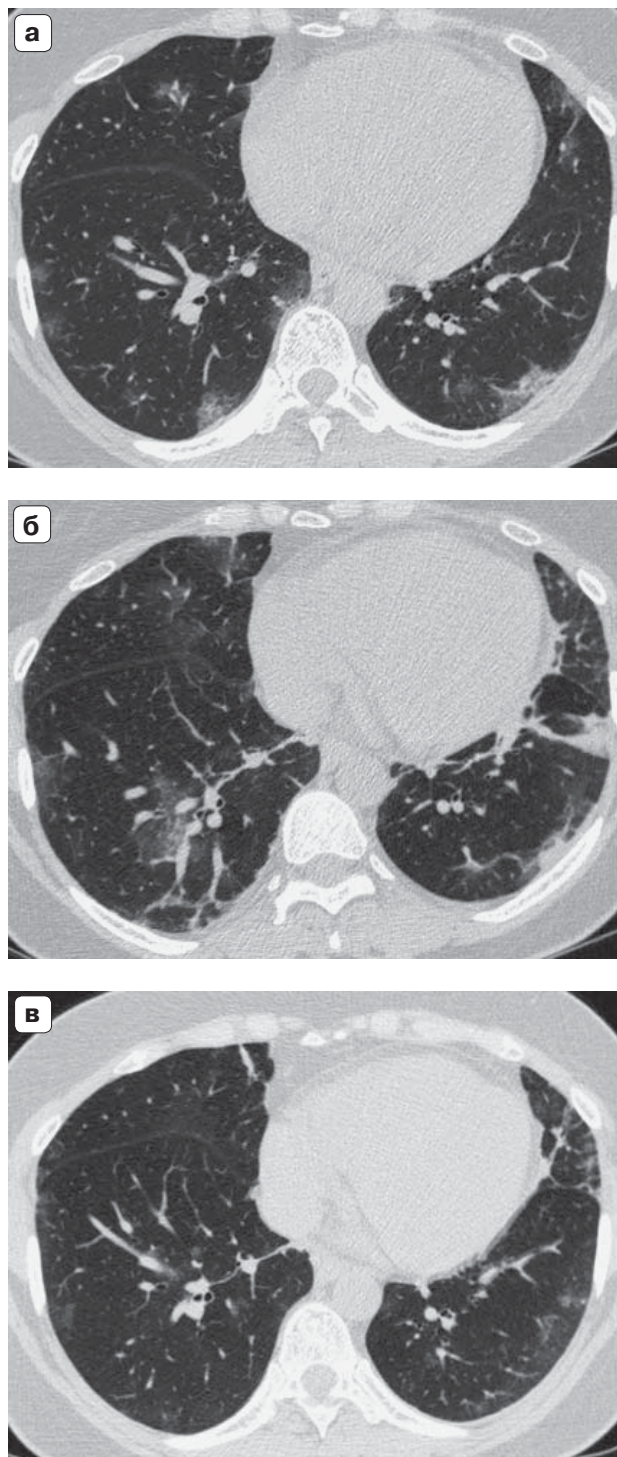
в – 15-е сутки. Частичное рассасывание выявляемых ранее зон “матового стекла” и консолидации; уменьшение их плотности. Отмечается положительная клиническая и лабораторная динамика.

Fig. 1. Patient D., female, 48 years old. New coronavirus infection. CT-scan of the chest.

a – 5th day of illness (general weakness, dry cough, fever up to 37.6 °C). In both lungs, multiple small areas of ground glass of irregularly rounded shape with fairly clear contours are determined. Ground glass zones are of medium intensity. In addition, single consolidation zones located inside ground glass zones are determined. Changes are most represented in the subpleural sections of the pulmonary fields. CT-1;

б – 10th day. The further course of bilateral viral pneumonia. There is an increase in the volume of the lesions; hardening of the ground glass areas; an intensification in the sign of increased interstitial pulmonary pattern (“crazy paving”), an increase in the size of consolidation sites, the appearance of perilobular densities on the periphery of the pulmonary fields. CT-2;

в – 15th day. Partial resorption of previously identified ground glass areas and consolidations; decrease in their density. Positive clinical and laboratory dynamics are noted.



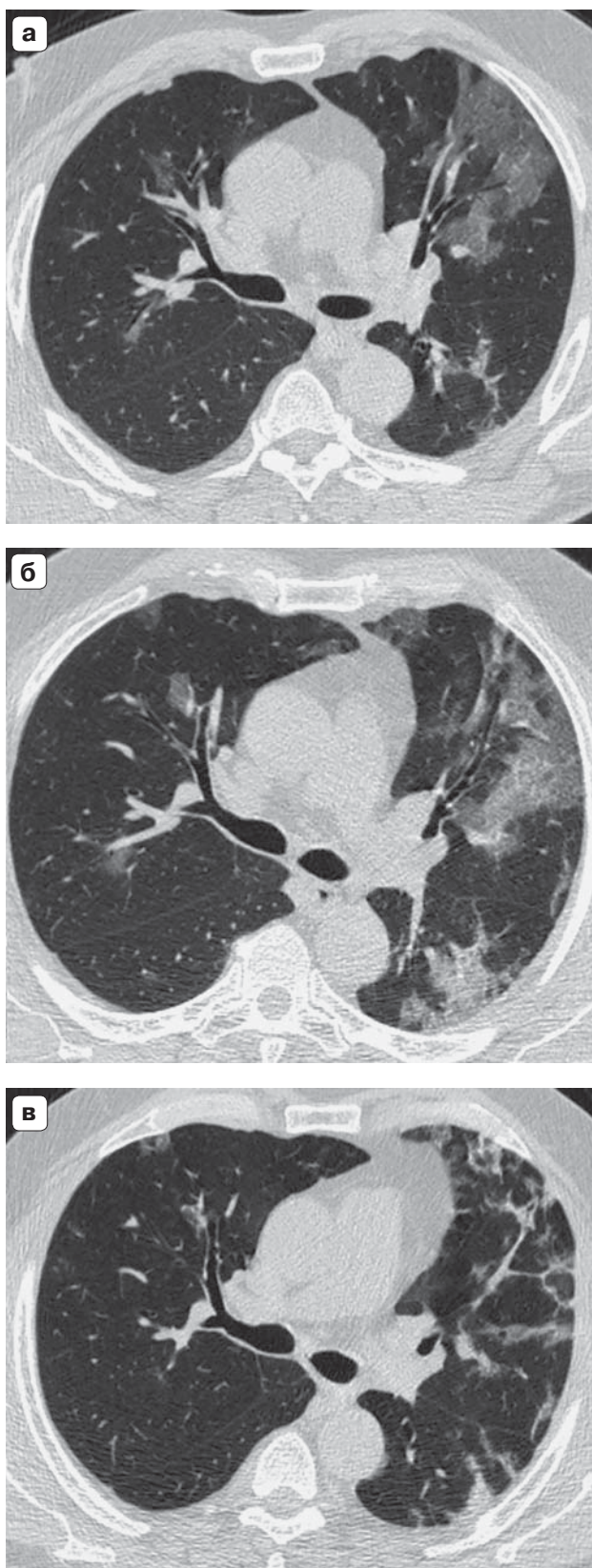


Рис. 2. Пациент Е., 58 лет. Новая коронавирусная инфекция (диагноз подтвержден). Компьютерные томограммы органов грудной клетки.

а – 4-е сутки болезни (после появления одышки, усиления кашля). В обоих легких определяются множественные зоны “матового стекла” неправильной формы. Изменения в наибольшей степени представлены в перибронховаскулярных и субплевральных отделах легочных полей. КТ-1;

б – 8-е сутки. Умеренно выраженные признаки прогрессирования в виде увеличения выявляемых ранее зон “матового стекла”; их уплотнения; появление дополнительных зон “матового стекла”. Полисегментарно в обоих легких определяются множественные зоны “матового стекла” неправильной округлой и полигональной формы; отмечается симптом усиления интерстициального легочного рисунка (“crazy paving”), а также уплотнение структуры “матового стекла” с тенденцией к формированию зон консолидации. Изменения в наибольшей степени представлены в субплевральных и перибронховаскулярных отделах легочных полей. КТ-2;

в – 14-е сутки. Частичное рассасывание выявляемых ранее зон “матового стекла”, дальнейшее их уплотнение, трансформация их в неоднородные зоны консолидации. Единичные проявления симптома “обратного венца”, или “атолла”.

Fig. 2. Patient E., male, 58 years old. New coronavirus infection (diagnosis confirmed). CT-scan of the chest.

a – 4th day of illness (after shortness of breath, increased cough). In both lungs multiple irregular-shaped ground glass zones are defined. Changes are most represented in the peribronchovascular and subpleural parts of the pulmonary fields. CT-1;

б – 8th day. Moderately pronounced signs of progression in the form of an increase in previously identified ground glass zones; their hardening; the appearance of additional zones of ground glass. Polysegmented in both lungs multiple ground glass zones of irregular round and polygonal shape are determined; there is a sign of increased interstitial pulmonary pattern (“crazy paving”), as well as a hardening of the ground glass structures with a tendency to form consolidation zones. Changes are most represented in the subpleural and peribronchovascular sections of the pulmonary fields. CT-2;

в – 14th day. Partial resorption of previously identified areas of ground glass, their further hardening, their transformation into heterogeneous zones of consolidation. Single manifestations of the “reversd halo” or “atoll” sign.

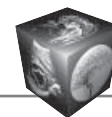


Рис. 3. Пациент К., 66 лет. Новая коронавирусная инфекция (диагноз подтвержден). Компьютерные томограммы органов грудной клетки.

а – 10-е сутки болезни (после выраженной лихорадки, усиления кашля). В обоих легких определяются множественные зоны “матового стекла” неправильной формы, имеющие распространенный сливной характер. Изменения в наибольшей степени представлены в субплевральных отделах легочных полей. На фоне “матового стекла” в части зон определяется усиленный интерстициальный легочный рисунок (симптом “crazy paving”). КТ-3;

б – 14-е сутки. Дальнейшее течение двусторонней вирусной пневмонии. Отмечается уплотнение зон “матового стекла”; нарастание симптома усиления интерстициального легочного рисунка (“crazy paving”), появление на фоне “матового стекла” единичных участков консолидации;

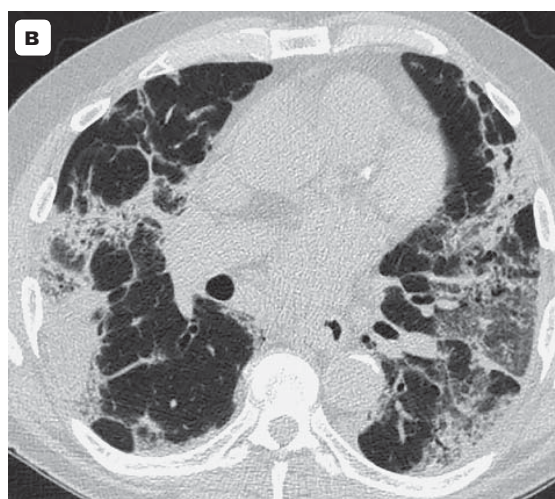
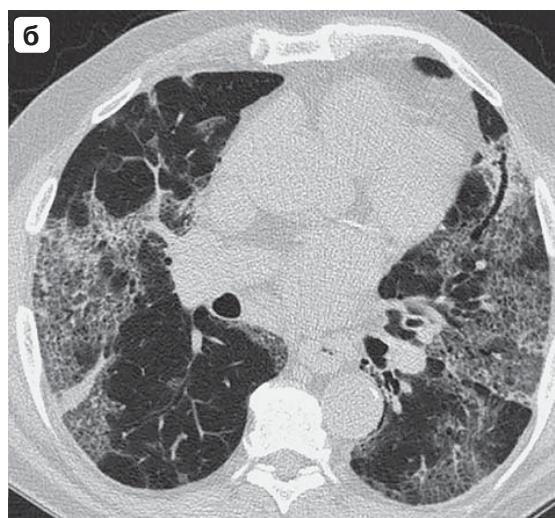
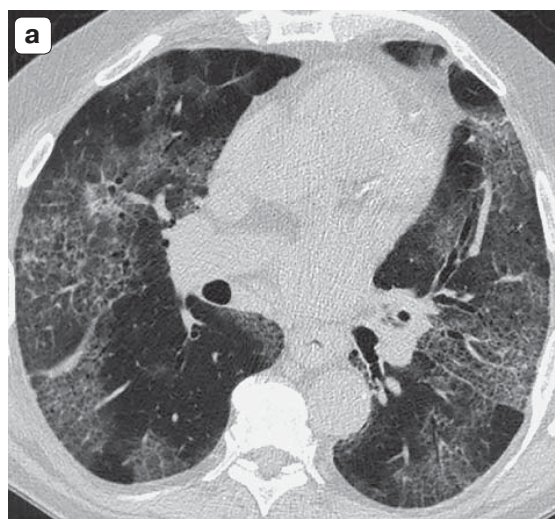
в – 19-е сутки. Дальнейшее уплотнение зон “матового стекла”, трансформация их в достаточно обширные зоны консолидации, некоторые из которых имеют неоднородную структуру (фаза организации, организующей пневмонии).

Fig. 3. Patient K., male, 66 years old. New coronavirus infection (diagnosis confirmed). CT-scan of the chest.

a – 10th day of illness (after severe fever, increased cough). In both lungs multiple irregular-shaped ground glass zones are identified that have a diffuse confluent nature. Changes are most represented in the subpleural sections of the pulmonary fields. Against the background of ground glass pronounced interstitial pulmonary pattern (“crazy paving” sign) is determined in some areas. CT-3;

б – 14th day. The further course of bilateral viral pneumonia. Marked areas of ground glass; an increase in the pronounced interstitial pulmonary pattern (“crazy paving”), the appearance of isolated consolidation sites on the background of ground glass;

в – 19th day. Further compaction of the ground glass zones, their transformation into rather extensive consolidation zones, some of which have a heterogeneous structure (phase of the organization, organizing pneumonia).



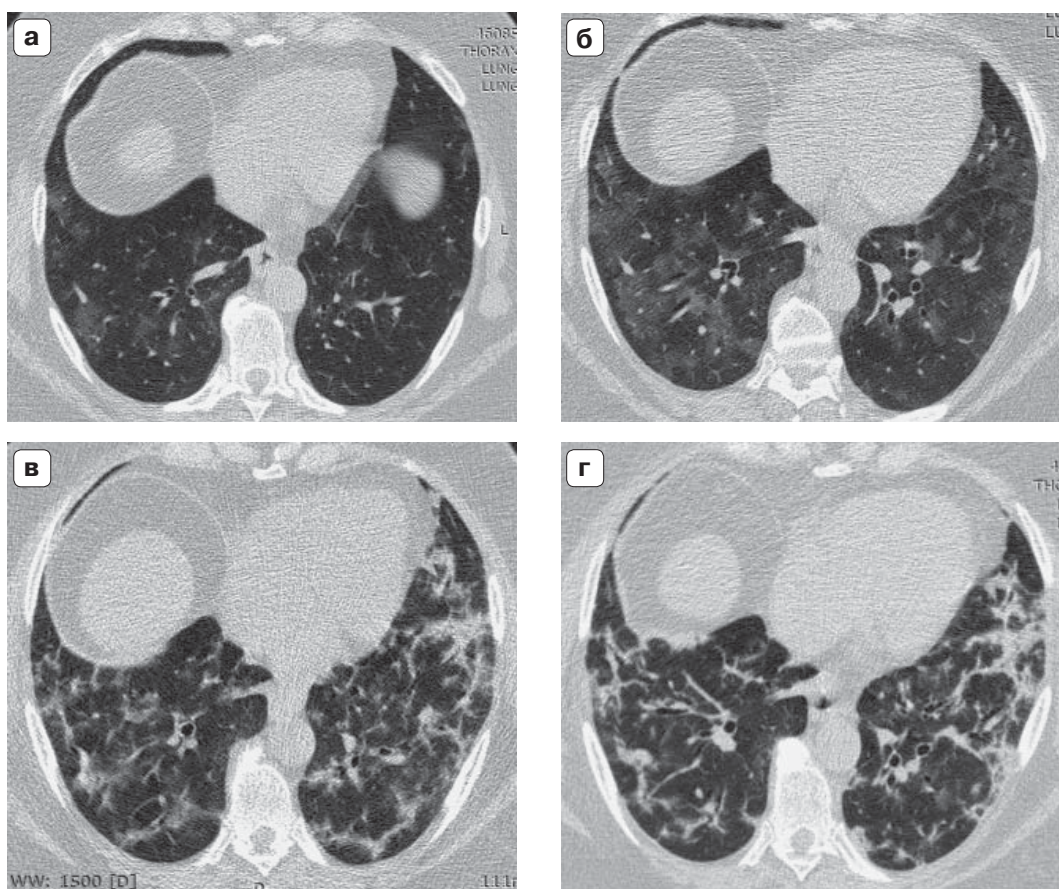


Рис. 4. Пациентка Т., 62 года. Новая коронавирусная инфекция (диагноз подтвержден). Компьютерные томограммы органов грудной клетки.

а – 5-е сутки болезни (кашель со скудной мокротой, повышение температуры тела). В обоих легких определяются единичные зоны “матового стекла” слабой интенсивности, неправильной формы, с нечеткими контурами, частично сливающиеся между собой. КТ-1;

б – 9-е сутки. Признаки прогрессирования двусторонней вирусной пневмонии в виде увеличения выявляемых ранее зон “матового стекла”, их уплотнения (интенсивность “матового стекла” средняя); появление дополнительных зон “матового стекла”. Объем поражения увеличился. КТ-2;

в – 16-е сутки. Дальнейшее течение двусторонней вирусной пневмонии. Отмечается выраженное уплотнение зон “матового стекла” с формированием множественных зон консолидации неправильной, преимущественно вытянутой линейной формы, сливающихся между собой. В периферических отделах – выраженные перилобулярные уплотнения. КТ-3;

г – 22-е сутки. При сравнении с данными предыдущего исследования – умеренно выраженная отрицательная динамика: дальнейшее уплотнение участков “матового стекла”, минимальное увеличение выявляемых ранее зон консолидации неправильной, преимущественно вытянутой линейной формы, сливающихся между собой. При этом в клинической картине к 18-м суткам болезни по лабораторным данным отмечаются выраженный регресс воспалительного статуса, субъективное улучшение самочувствия пациентки.

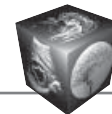
Fig. 4. Patient T., female, 62 years old. New coronavirus infection (diagnosis confirmed). CT-scan of the chest.

a – 5th day of illness (cough with poor sputum, fever). In both lungs single zones of ground glass of weak intensity, irregular shape, with fuzzy contours, partially confluent with each other are determined. CT-1;

б – 9th day. Signs of progression of bilateral viral pneumonia in the form of an increase in previously identified areas of ground glass, their hardening (ground glass intensity – medium), appearance of additional zones of ground glass. The volume of the lesions increased. CT-2;

в – 16th day. The further course of bilateral viral pneumonia. Marked hardening of ground glass zones is noted with the formation of multiple consolidation zones of an irregular, mainly elongated linear shape, confluent with each other. In the peripheral zones – pronounced perilobular consolidations. CT-3;

г – 22nd day. When comparing with the data of the previous study, there is a moderately pronounced negative dynamics: further hardening of ground glass zones, minimal increase in previously identified areas of consolidation of irregular, mostly elongated linear shapes, confluent with each other. Moreover, in the clinical course by the 18th day of the disease according to laboratory data a marked regression of inflammatory status is noted, subjective improvement in the patient’s well-being.



или даже бактерии. Такие изменения легочной ткани при КТ, как “матовое стекло”, “хаотичная исчерченность”, различные варианты консолидаций, особенности распространенности и локализации, прочие признаки, не являются специфичными для COVID-19. Пожалуй, только симптом “сухого листа”, описанный в работе [8], можно считать типичным, но не единственным признаком именно вирусного поражения.

Если рассматривать выявляемые при COVID-19 изменения с общих рентгенологических позиций, то следует выделить следующие категории заболеваний:

1. Изменения, типичные для острой фазы диффузного альвеолярного повреждения (ДАП). При этом картина острого диффузного альвеолярного повреждения считается проявлением клинического диагноза – острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) при учете клинических данных, в первую очередь оксигенации крови. Необходимо заметить, что в группу пациентов с ДАП, кроме ОРДС, входят пациенты с острой интерстициальной пневмонией.

2. Изменения, характеризующие развитие организующей пневмонии и в последующем фиброза и/или облитерирующего бронхиолита.

Острая фаза ДАП – это ранний патофизиологический этап ОРДС. ОРДС – острая дыхательная недостаточность, развивающаяся чаще всего при терминальных и шоковых состояниях, характеризующаяся неспецифическими патологическими изменениями в легких за счет первичного поражения эндотелия легочных капилляров. Этиопатогенетические факторы разнообразны, одним из них считается вирусное повреждение.

В патогенезе ДАП и ОРДС лежит безудержный механизм вышедшей из-под контроля системной воспалительной реакции на инфекцию или травму.

Повреждение затрагивает как альвеолярный эпителий, так и эндотелий легочных капилляров, и все это как провоцирующий фактор вызывает целый каскад клеточных и биохимических реакций [9].

ОРДС протекает в три стадии: острая фаза – менее 48 ч, подострая фаза – дни 3–7-й и пролиферативная (фаза организации) – после 7 сут. В острой стадии морфологически в легких определяются признаки интерстициального и альвеолярного отека. В подострой стадии – на альвеолярных стенках и в альвеолах появляются гиалиновые и фиброзные отложения, фокальные кровоизлияния. Именно гиалиновые мембраны являются основным патогномичным признаком диффузного альвеолярного повреждения. Процессы организации обычно начинаются с 7-го дня заболевания. Ста-

дия организации экссудата и пролиферации пневмоцитов II типа в большинстве случаев приводит к интерстициальному фиброзу альвеолярных перегородок за счет многочисленной пролиферации фибробластов, миофибробластов и относительно малого количества коллагена [10].

Уровень распространения ДАП и ОРДС в современной клинической практике достаточно высок, и, к сожалению, приходится прогнозировать его дальнейший рост, особенно в случаях эпидемических вспышек вирусных респираторных заболеваний [9].

Пациенты с ОРДС нуждаются в лечении в отделении интенсивной терапии, но специфичной терапии не существует. Терапия, в первую очередь, поддерживающая с использованием механической вентиляции и дополнительного кислорода. Внутривенные препараты назначаются для обеспечения питания и предотвращения обезвоживания и тщательно контролируются, чтобы предотвратить накопление жидкости в легких (отек легких). Поскольку инфекция часто является основной причиной ОРДС, назначается соответствующая антибактериальная терапия. Кортикостероиды также могут применяться при ОРДС или если пациент находится в состоянии шока, но их использование считается спорным [11].

Гистологическая картина ДАП характерна и для острой интерстициальной пневмонии (ОИП). ОИП входит в группу идиопатических интерстициальных пневмоний, имеет острое начало и быстро прогрессирующее течение. В отличие от ОРДС при ОИП провоцирующий фактор неизвестен (что не исключает вирусное поражение) (рис. 5). Важной особенностью ОИП служит наличие “одномоментного” равномерного поражения, что свидетельствует об остром повреждении легких в определенный момент времени. У всех больных ОИП при аутопсии выявляется пролиферация миофибробластов в легких, что не всегда наблюдается у больных с ОРДС. Установлено, что ОИП может отвечать на терапию высокими дозами кортикостероидов [10, 12].

Следует признать, что COVID-19 начинается как классическая вирусная интерстициальная пневмония с развитием в дальнейшем у части пациентов диффузного альвеолярного повреждения (рис. 6). Находки ДАП при COVID-19 подтверждены в большом количестве российских и зарубежных исследований: внутриальвеолярный отек, скопление гиалиновых мембран, лимфоидная инфильтрация межальвеолярных перегородок и пр.

Организирующая пневмония (ОП) представляет собой своеобразный репаративный ответ легочной ткани на воздействие какого-либо поврежда-

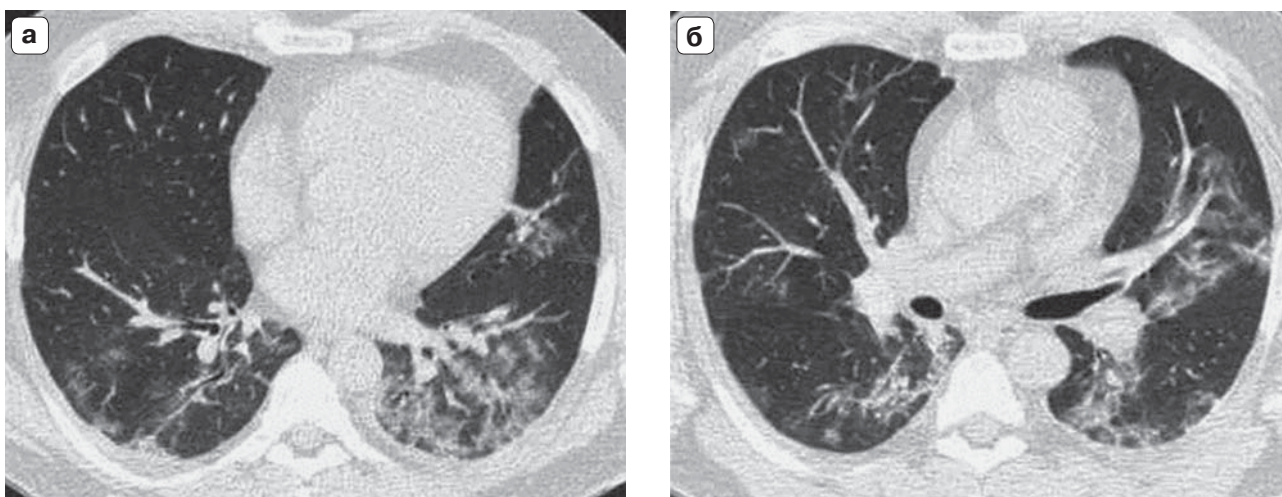


Рис. 5. Пациент Ж., 37 лет. Новая коронавирусная инфекция (диагноз подтвержден). Компьютерные томограммы органов грудной клетки (**а, б** – разные уровни томографии). Интерстициальные тяжи и участки “матового стекла” преимущественно перибронховаскулярной локализации. Один из вариантов изменений, типичных для острой интерстициальной пневмонии (болезни Хаммена–Рича).

Fig. 5. Patient Zh., male, 37 years old. New coronavirus infection (diagnosis confirmed). Computed tomograms of the chest (**a, б** – different axial CT-scans). Interstitial bands and areas of ground glass predominantly in peribronchovascular localization. Variant of changes typical of acute interstitial pneumonia (Hamman–Rich disease).

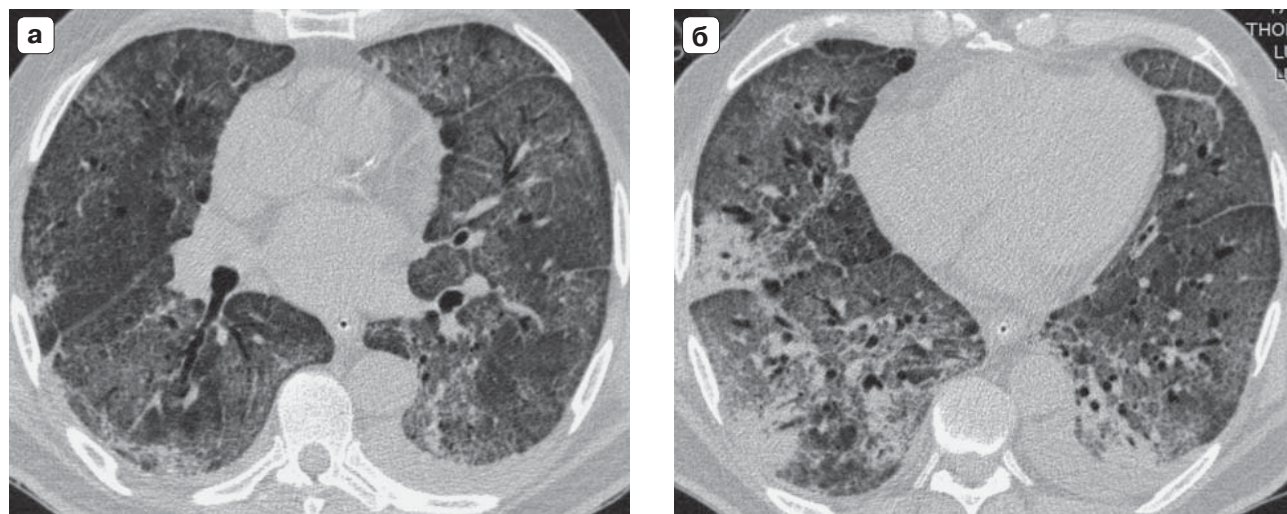


Рис. 6. Пациент Д., 67 лет. Новая коронавирусная инфекция (диагноз подтвержден). Компьютерные томограммы органов грудной клетки (**а, б** – разные уровни томографии). 14-е сутки болезни. КТ-картина диффузного альвеолярного повреждения. В обоих легких определяются диффузные распространенные зоны “матового стекла” с выраженной ретикулярной исчерченностью (симптом “crazy paving”). В нижних периферических отделах – зоны консолидации с “воздушной бронхограммой”. Левосторонний гидроторакс. КТ-4.

Fig. 6. Patient D., male, 67 years old. New coronavirus infection (diagnosis confirmed). Computed tomograms of the chest (**a, б** – different axial CT-scans). 14th day of illness. CT picture of diffuse alveolar damage (DAP). In both lungs, diffuse vast areas of ground glass with pronounced reticular striation are detected (“crazy paving” sign). In the lower peripheral regions there are consolidation zones with an “air bronchogram” sign. Left-sided hydrothorax. CT-4.

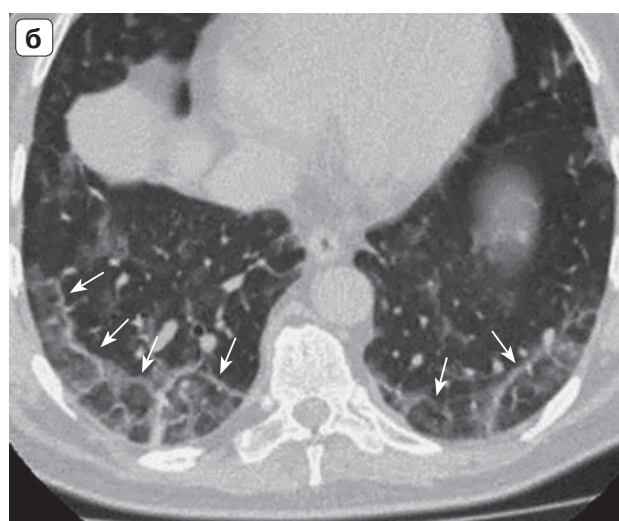
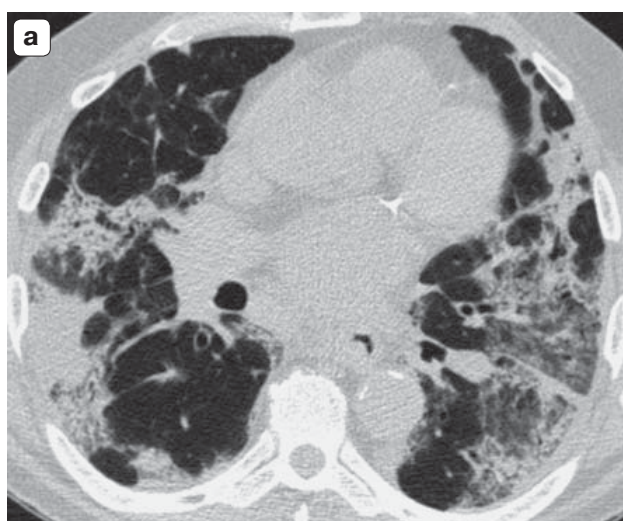
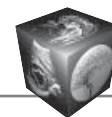


Рис. 7. Пациенты с новой коронавирусной инфекцией (диагноз подтвержден). Признаки организирующей пневмонии.
а – пациент Г., 72 года. Компьютерная томограмма органов грудной клетки. 15-е сутки болезни. Обширные зоны консолидации неправильной полигональной и тяжистой формы, преимущественно субплевральной локализации, ретикулярная исчерченность;
б – пациент К., 43 года. Компьютерная томограмма органов грудной клетки. 14-е сутки болезни. Множественные участки пониженной прозрачности, окруженные каймой консолидации. Симптом “обратного венца”, или “атолла” (стрелки).

Fig. 7. Patients with a new coronavirus infection (diagnosis confirmed). Signs of organizing pneumonia.
a – patient G., male, 72 years old. Computed tomography of the chest. 15th day of illness. Vast consolidation zones of irregular polygonal and band-like shapes, mainly subpleural localization, reticular striation;
b – patient K, male, 43 years old. Computed tomography of the chest. 14th day of illness. Multiple areas of reduced transparency surrounded by a border of consolidation. The “reversed halo” or “atoll” sign (arrows).

ющего фактора (в том числе различных вирусов) и патоморфологически характеризуется разрастанием грануляционной ткани в альвеолярных протоках и альвеолах и наличием хронической воспалительной инфильтрации стенок альвеол [13]. Обычно причина ОП остается неустановленной, но, по нашему мнению, подавляющее большинство случаев так называемой криптогенной ОП обусловлено вирусными поражениями. Клиническая картина ОП относительно стереотипна. Дебют заболевания напоминает гриппоподобный синдром, который включает лихорадку (примерно у 50% пациентов), непродуктивный кашель (70%), одышку (50%) и плевральные боли (30%). Практически все авторы согласны с тем, что ОП является заболеванием, весьма чувствительным к терапии кортикостероидами [14]. Типичная КТ-картина представляется множественными субплевральными зонами консолидации треугольной и полигональной формы, субплевральными тяжами консолидации, а также симптомом “обратного венца”, “атолла”, – участками “матового стекла”, окруженными каймой консолидации (рис. 7).

В последние годы был выделен тип острой фибринозной и организирующей пневмонии (ОФОП) [15], который является отдельным гистологиче-

ским паттерном воспаления легких с некоторыми сходствами с криптогенной организирующей пневмонией и был зафиксирован у пациентов с SARS-CoV-1. [16]. Гистологические особенности ОФОП: внутриальвеолярные “фибриновые шарики” (отсюда и “острая фибринозная” часть) и внутрипросветная рыхлая соединительная ткань в альвеолярных протоках и бронхиолах (отсюда и часть “организирующая пневмония”). Эта картина отличается от ДАП тем фактом, что организация внутриальвеолярного фибрина представляет собой доминирующую гистологическую находку [17]. ОФОП может возникнуть в результате различных поражений легких, в том числе при гриппе H1N1 и SARS-CoV-1 [18]. Часть пациентов с вирусным повреждением имели гистологическую картину с преимущественно диффузным альвеолярным повреждением, в то время как у другой части наблюдался гистологический паттерн с преимущественным ОФОП. Подчеркивается, что у остальных пациентов выявили одновременное сочетание признаков ДАП и ОФОП [18]. Таким образом, возможно, что некоторые пациенты реагируют на вирус с большей выраженностью картины ОФОП, в то время как другие реагируют с более выраженными проявлениями ДАП. Очевидно, что данное



патологическое состояние объединяет черты ДАП и ОП, и в линейке острых и подострых ответов легочной ткани на повреждение располагается между ними.

Необходимо отметить, что все пациенты с продолжительностью болезни <10 дней имели ДАП-преобладающий паттерн, тогда как у пациентов с ОФОП-преобладающим паттерном продолжительность болезни составляла >14–20 дней. Возможно, что паттерн ДАП со временем может перерасти в картину ОФОП [18]. Отечественные патоморфологи отмечают метаплазию альвеолярного эпителия, наличие фибрина, а после 14 сут – полиповидную фибропластическую ткань в просветах альвеол (организующую пневмонию), причем данные изменения, вероятно, являются обратимыми [19]. Следует принять концепцию, что ДАП, ОФОП и ОП являются стадиями развития патологического процесса от повреждения к репарации, но с искаженной избыточной реакцией на повреждение.

Таким образом, патоморфологическая и рентгенологическая картины свидетельствуют о формировании организующей пневмонии в патогенезе Covid-19. Очевидно, что данный патологический процесс требует применения кортикостероидной терапии на определенном этапе развития болезни.

Рекомендации по применению стероидов при Covid-19 противоречивы. Зачастую они опираются на данные по гриппу и MERS, которые, возможно, могут быть неприменимы к SARS-CoV-2. Нет доступных полномасштабных перспективных исследований.

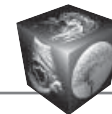
Как показывает анализ уже имеющихся исследований, применение кортикостероидов на ранних стадиях заболевания (менее 5 дней) может увеличивать титры вируса [20]. Однако даже в этом сценарии их введение, по-видимому, коррелирует с клинической пользой. Назначение кортикостероидов пациентам с симптомами Covid-19 приводит к улучшению результатов, более легкому течению болезни, сокращению пребывания в стационаре [21]. Для тех пациентов, у которых развивается выраженная фаза “гипервоспаления”, низкие дозы стероидов могут быть недостаточными для лечения. Но более высокие дозы стероидов имеют более сильные побочные эффекты, поэтому откладывание их приема до стадии III может привести к тому, что окно оптимального вмешательства будет пропущено.

Лечение метилпреднизолоном тяжелой вирусной пневмонии-ОРДС с острой дыхательной недостаточностью используется во многих учреждении

ях, результаты применения данной терапии обнадеживают [22]. В исследовании [23] китайскими коллегами было продемонстрировано, что лечение метилпреднизолоном значительно уменьшило показатели смертности у пациентов, у которых развивался ОРДС. В Италии запущено большое многоцентровое обсервационное исследование в группе пациентов с умеренной и тяжелой пневмонией COVID-19, цель которого – оценить эффективность длительной инфузии метилпреднизолона в низких дозах для пациентов с тяжелым острым респираторным синдромом COVID-19. В препринте научной статьи [24] показано, что при использовании кортикостероидов отмечалось значительное сокращение средней продолжительности пребывания пациентов в стационаре.

В заключение приводим обширную цитату из публикации Медицинской школы Восточной Виргинии [25]. “Вышеуказанные патологические изменения не являются новыми, при этом они обуславливают значительную тяжесть течения COVID-19. Наш давний и более поздний опыт демонстрирует успешность лечения при раннем и достаточно агрессивном терапевтическом вмешательстве – до наступления прогрессирующей полиорганной недостаточности. По нашему общему мнению, феноменально высокий уровень заболеваемости и смертности от COVID-19 вызван одним фактором: широко распространенным нежеланием врачей интенсивной терапии использовать противовоспалительное и антикоагулянтное лечение с включением терапии кортикостероидами в начале курса госпитализации пациента. Необходимо признать, что не вирус убивает пациента, а, скорее всего, его сверхактивная иммунная система. Пламя “цитокинового огня” выходит из-под контроля и должно быть погашено. Оказание поддерживающей помощи (с помощью ИВЛ, которая сама разжигает огонь) и ожидание того, как “цитокиновый пожар” сгорит сам, просто не работают ... этот подход оказался неудачным и привел к гибели десятков тысяч пациентов.

Систематическое отрицание кортикостероидной терапии службами интенсивной терапии стало следствием опубликованных рекомендаций против использования кортикостероидов Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), Центром по контролю и профилактике заболеваний (CDC) и Американским торакальным обществом (ATS). В недавней публикации Общества критической медицинской помощи, автором которой является один из членов группы критической терапии Front Line COVID-19 (FLCCC) (UM), были выявлены ошибки, допущенные этими организациями в сво-



их анализах исследований по кортикостероидам, основанных на результатах пандемий SARS и гриппа H1N1. Их ошибочная рекомендация избегать применения кортикостероидов при лечении COVID-19 привела к развитию множества нарушений функции органов, которые перегрузили службы интенсивной терапии во всем мире». В данной публикации также представлена возможная схема лечения пациентов с COVID-19 с применением кортикостероидов.

Выводы

1. «Эмпирическая» шкала тяжести COVID-19 по данным КТ может быть использована при первичной сортировке пациентов для определения необходимости и условий госпитализации, но приводит к разногласию пульмонологов и рентгенологов в оценке развития заболевания.

2. Этапом развития данного заболевания является организующая пневмония, требующая лечения кортикостероидами.

3. В настоящее время нет официальных указаний для лечения COVID-19 кортикостероидами, но многие исследования в соответствии с патологическими находками предполагают, что своевременное и правильное использование кортикостероидов (в крайних случаях вместе с поддержкой ИВЛ) должно быть рекомендовано тяжелым пациентам для предотвращения развития острого респираторного дистресс-синдрома.

Участие авторов

Юдин А.Л. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

Абович Ю.А. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, написание текста, ответственность за целостность всех частей статьи.

Юматова Е.А. – подготовка и редактирование текста, подготовка, создание опубликованной работы, ответственность за целостность всех частей статьи.

Бронов О.Ю. – участие в научном дизайне.

Authors' participation

Yudin A.L. – concept and design of the study, collection and analysis of data, text preparation and editing, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Abovich Yu.A. – concept and design of the study, collection and analysis of data, writing text, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Yumatova E.A. – text preparation and editing, preparation and creation of the published work, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Bronov O.Yu. – participation in scientific design.

Список литературы

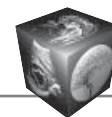
1. Zhao W., Zhong Zh., Xie X., Yu Q., Liu J. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *Am. J. Roentgenol.* 2020; 214: 1072–1077. <http://doi.org/10.2214/AJR.20.22976>
2. Hosseiny M., Kooraki S., Gholamrezanehad A., Reddy S., Myers L. Radiology perspective of coronavirus disease 2019 (COVID-19): lessons from severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome. *Am. J. Roentgenol.* 2020;214:1078–1082.
3. Hosseiny M., Kooraki S., Gholamrezanezhad A., Reddy S., Lee M. Radiology Perspective of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Lessons From Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome. *Am. J. Roentgenol.* 2020;214:1078–1082. <http://doi.org/10.2214/AJR.20.22969>
4. Guan W., Liu J., Yu Ch. CT Findings of Coronavirus Disease (COVID-19) Severe Pneumonia. *Am. J. Roentgenol.* 2020; 214:W85–W86. <http://doi.org/10.2214/AJR.20.23035>
5. Huang G., Gong T., Wang G., Wang J., Guo X., Cai E., Li S., Li X., Yu Y., Lin L. Timely Diagnosis and Treatment Shortens the Time to Resolution of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia and Lowers the Highest and Last CT Scores From Sequential Chest CT. *Am. J. Roentgenol.* 2020; 215: 1–7. <http://doi.org/10.2214/AJR.20.23078>
6. Zhao W., Zheng Z., Xie X., Qizhi Y., Liu J. CT scans of patients with 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Theranostics.* 2020; 10: 4606–4613. <https://doi.org/10.7150/thno.45016>
7. Hope M.D., Raptis C.A., Shah A. A role for CT in COVID-19? What data really tell us so far. *Lancet.* 2020; 395:1189–1190. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30728-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30728-5)
8. Сперанская А.А., Новикова Л.Н., Баранова О.П., Васильева М.А. Лучевая диагностика вирусной пневмонии. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2016; 97 (3): 149–156. <http://doi.org/10.20862/0042-4676-2016-97-3-149-156>
9. Росстальная А.Л., Сабинов Д.М., Акалаев Р.Н., Шарипова В.Х., Росстальная М.Л., Мамиров А.О. Острое повреждение легких: спорные вопросы и нерешенные проблемы (обзор литературы). *Журнал им. Н.В. Склифосовского "Неотложная медицинская помощь"*. 2016; 3: 66–72.
10. Cardinal-Fernández P., Lorente J. A., Ballén-Barragán A., Matute-Bello G. Acute Respiratory Distress Syndrome and Diffuse Alveolar Damage. New Insights on a Complex Relationship. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017; 14 (6): 844–850. <http://doi.org/10.1513/annalsats.201609-728ps>
11. Khilnani GC, Hadda V. Corticosteroids and ARDS: A review of treatment and prevention evidence. *Lung India.* 2011; 28(2): 114–119. <http://doi.org/10.4103/0970-2113.80324>
12. Mitchell O.J.L., Sternschein R., Kunzler N., Zhao Y., Uppal A. Acute Interstitial Pneumonia Versus Acute Respiratory Distress Syndrome: Is There a Difference? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2020;201:A5884
13. Cordier J.F. Organising pneumonia. *Thorax.* 2000; 55 (4): 318–328 <http://doi.org/10.1136/thorax.55.4.318>
14. Авдеев С.Н., Черняев А.Л. Организующая пневмония. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2011; 1: 6–13.
15. Beasley M. The pathologist's approach to acute lung injury. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010; 134 (5): 719–727. <http://doi.org/10.1043/1543-2165-134.5.719>



16. Hwang D.M., Chamberlain D.W., Poutanen S.M., Low D.E., Asa S.L., Butany J. Pulmonary pathology of severe acute respiratory syndrome in Toronto. *Mod. Pathol.* 2005; 18 (1): 1–10. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800247>
17. Copin M., Parmentier E., Duburcq T. et al. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. *Intensive Care Med.* Published online: 23 April 2020. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06057-8>
18. Kim J., Doo K., Jang H. Acute fibrinous and organizing pneumonia: Imaging features, pathologic correlation, and brief literature review. *Radiol Case Rep.* 2018; 13 (4): 867–870. <http://doi.org/10.1016/j.radcr.2018.04.028>
19. Самсонова М.В., Черняев А.Л., Михалева Л.М., Зайратьянц О.В., Мишнев О.Д. Патологическая анатомия легких при COVID-19. http://www.patolog.ru/sites/default/files/mv_samsonova_covid-19_.pdf
20. Lee N., Allen C., Hui D. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J. Clin. Virol.* 2004; 31 (4): 304–309. <http://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.07.006>
21. Wang Y, Jiang W, He Q, Wang C, Wang B, Zhou P et al. A retrospective cohort study of methylprednisolone therapy in severe patients with COVID-19 pneumonia. *Signal Transduct. Target Ther.* 2020; 5 (1): 57. <http://doi.org/10.1038/s41392-020-0158-2>
22. Zhou Y., Qin Y., Lu Y. Effectiveness of glucocorticoid therapy in patients with severe novel coronavirus pneumonia: protocol of a randomized controlled trial. *Chin. Med. J. (Engl).* 2020; 133 (9): 1080–1086. <http://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000791>
23. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA. Intern Med.* 2020 Mar 13: e200994. <http://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
24. Fadel R., Morrison A., Vahia A., Smith Z., Chaudhry Z., Bhargava P. Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19. COVID-19 Management Task Force. medRxiv 2020.05.04.20074609. <https://doi.org/10.1101/2020.05.04.20074609>
25. EVMS Critical Care COVID-19 Management Protocol 05-14-2020 | [evms.edu/covidcare](https://www.evms.edu/covidcare) (EVMS COVID website: https://www.evms.edu/media/evms_public/departments/internal_medicine/EVMS_Critical_Care_COVID-19_Protocol.pdf)
4. Guan W., Liu J., Yu Ch. CT Findings of Coronavirus Disease (COVID-19) Severe Pneumonia. *Am. J. Roentgenol.* 2020; 214:W85–W86. <http://doi.org/10.2214/AJR.20.23035>
5. Huang G., Gong T., Wang G., Wang J., Guo X., Cai E., Li S., Li X., Yu Y., Lin L. Timely Diagnosis and Treatment Shortens the Time to Resolution of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia and Lowers the Highest and Last CT Scores From Sequential Chest CT. *Am. J. Roentgenol.* 2020; 215: 1–7. <http://doi.org/10.2214/AJR.20.23078>
6. Zhao W., Zheng Z., Xie X., Qizhi Y., Liu J. CT scans of patients with 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Theranostics.* 2020; 10: 4606–4613. <https://doi.org/10.7150/thno.45016>
7. Hope M.D., Raptis C.A., Shah A. A role for CT in COVID-19? What data really tell us so far. *Lancet.* 2020; 395:1189–1190. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30728-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30728-5)
8. Speranskaia A.A., Novikova L.N., Baranova O.P., Vasilieva M.A. Radiology of viral pneumonia. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii = Russian Journal of Radiology.* 2016; 97 (3): 149–156. <http://doi.org/10.20862/0042-4676-2016-97-3-149-156>. (In Russian)
9. Rosstalnaya A.L., Sabirov D.M., Akalayev R.N., Sharipova V.K., Rosstalnaya M.L., Mamirov A.O. Acute lung injury: issues and remaining challenges (a literature review). *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care".* 2016; 3: 66–72. (In Russian)
10. Cardinal-Fernández P, Lorente J. A., Ballén-Barragán A., Matute-Bello G. Acute Respiratory Distress Syndrome and Diffuse Alveolar Damage. New Insights on a Complex Relationship. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017; 14 (6): 844–850. <http://doi.org/10.1513/annalsats.201609-728ps>
11. Khilnani GC, Hadda V. Corticosteroids and ARDS: A review of treatment and prevention evidence. *Lung India.* 2011; 28(2): 114–119. <http://doi.org/10.4103/0970-2113.80324>
12. Mitchell O.J.L., Sternschein R., Kunzler N., Zhao Y., Uppal A. Acute Interstitial Pneumonia Versus Acute Respiratory Distress Syndrome: Is There a Difference? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2020;201:A5884
13. Cordier J.F. Organising pneumonia. *Thorax.* 2000; 55 (4): 318–328 <http://doi.org/10.1136/thorax.55.4.318>
14. Avdeev S.N., Chernyaev A.L. Organized pneumonia. Atmosphere. *Pulmonology and Allergology.* 2011; 1: 6–13. (In Russian)
15. Beasley M. The pathologist's approach to acute lung injury. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010; 134 (5): 719–727. <http://doi.org/10.1043/1543-2165-134.5.719>
16. Hwang D.M., Chamberlain D.W., Poutanen S.M., Low D.E., Asa S.L., Butany J. Pulmonary pathology of severe acute respiratory syndrome in Toronto. *Mod. Pathol.* 2005; 18 (1): 1–10. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800247>
17. Copin M., Parmentier E., Duburcq T. et al. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. *Intensive Care Med.* Published online: 23 April 2020. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06057-8>
18. Kim J., Doo K., Jang H. Acute fibrinous and organizing pneumonia: Imaging features, pathologic correlation, and brief literature review. *Radiol Case Rep.* 2018; 13 (4): 867–870. <http://doi.org/10.1016/j.radcr.2018.04.028>
19. Samsonova M.V. Chernyaev A.L. Mikhaleva L.M. Zairatyants O.V. Mishnev O.D. Pathological lung anatomy with COVID-19. http://www.patolog.ru/sites/default/files/mv_samsonova_covid-19_.pdf (In Russian)

References

1. Zhao W., Zhong Zh., Xie X., Yu Q., Liu J. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *Am. J. Roentgenol.* 2020; 214: 1072–1077. <http://doi.org/10.2214/AJR.20.22976>
2. Hosseiny M., Kooraki S., Gholamrezanehad A., Reddy S., Myers L. Radiology perspective of coronavirus disease 2019 (COVID-19): lessons from severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome. *Am. J. Roentgenol.* 2020;214:1078–1082.
3. Hosseiny M., Kooraki S., Gholamrezanezhad A., Reddy S., Lee M. Radiology Perspective of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Lessons From Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome. *Am. J. Roentgenol.* 2020;214:1078–1082. <http://doi.org/10.2214/AJR.20.22969>



20. Lee N., Allen C., Hui D. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J. Clin. Virol.* 2004; 31 (4): 304–309. <http://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.07.006>
21. Wang Y, Jiang W, He Q, Wang C, Wang B, Zhou P et al. A retrospective cohort study of methylprednisolone therapy in severe patients with COVID-19 pneumonia. *Signal Transduct. Target Ther.* 2020; 5 (1): 57. <http://doi.org/10.1038/s41392-020-0158-2>
22. Zhou Y., Qin Y., Lu Y. Effectiveness of glucocorticoid therapy in patients with severe novel coronavirus pneumonia: protocol of a randomized controlled trial. *Chin. Med. J. (Engl).* 2020; 133 (9): 1080–1086. <http://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000791>
23. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA. Intern Med.* 2020 Mar 13: e200994. <http://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
24. Fadel R., Morrison A., Vahia A., Smith Z., Chaudhry Z., Bhargava P. Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19. COVID-19 Management Task Force. medRxiv 2020.05.04.20074609. <https://doi.org/10.1101/2020.05.04.20074609>
25. EVMS Critical Care COVID-19 Management Protocol 05-14-2020 | [evms.edu/covidcare](https://www.evms.edu/covidcare) (EVMS COVID website: https://www.evms.edu/media/evms_public/departments/internal_medicine/EVMS_Critical_Care_COVID-19_Protocol.pdf)

Для корреспонденции*: Абович Юлия Александровна – 117997 Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация. Тел.: +7-916-118-73-28. E-mail: abovich@mail.ru

Юдин Андрей Леонидович – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и терапии МБФ ФГАОУ ВО “РНИМУ имени Н.И. Пирогова”. <http://orcid.org/0000-0002-0310-0889>

Абович Юлия Александровна – канд. мед. наук, доцент кафедры лучевой диагностики и терапии МБФ ФГАОУ ВО “РНИМУ имени Н.И. Пирогова”; врач-рентгенолог отделения рентгенологии ФГБУ “Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова” Минздрава России. <http://orcid.org/0000-0002-9446-2163>

Юматова Елена Анатольевна – канд. мед. наук, доцент кафедры лучевой диагностики и терапии МБФ ФГАОУ ВО “РНИМУ имени Н.И. Пирогова” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-6020-9434>

Бронов Олег Юрьевич – канд. мед. наук, заведующий отделением рентгенологии ФГБУ “Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова” Минздрава России. <http://orcid.org/0000-0002-2784-302X>

Contact*: Yulia A. Abovich – 1, Ostrovitianova str., 117997 Moscow, Russia. Phone: +7-916-118-73-28. E-mail: abovich@mail.ru

Andrey L. Yudin – Doct. of Sci. (Med.), professor, professor, head of radiology department, Pirogov Russian national research medical university. <https://orcid.org/0000-0002-0310-0889>

Yulia A. Abovich – Cand. of Sci. (Med.), associate professor of radiology department, Pirogov Russian national research medical university; radiologist of radiology department, Pirogov National Medical Surgical Center of the Ministry of Healthcare of the Russia. <http://orcid.org/0000-0002-9446-2163>

Elena A. Yumatova – Cand. of Sci. (Med.), associate professor, radiology department, Pirogov Russian national research medical university. <https://orcid.org/0000-0002-6020-9434>

Oleg Yu. Bronov – Cand. of Sci. (Med.), head of radiology department, Pirogov National Medical Surgical Center of the Ministry of Healthcare of the Russia. <http://orcid.org/0000-0002-2784-302X>