

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

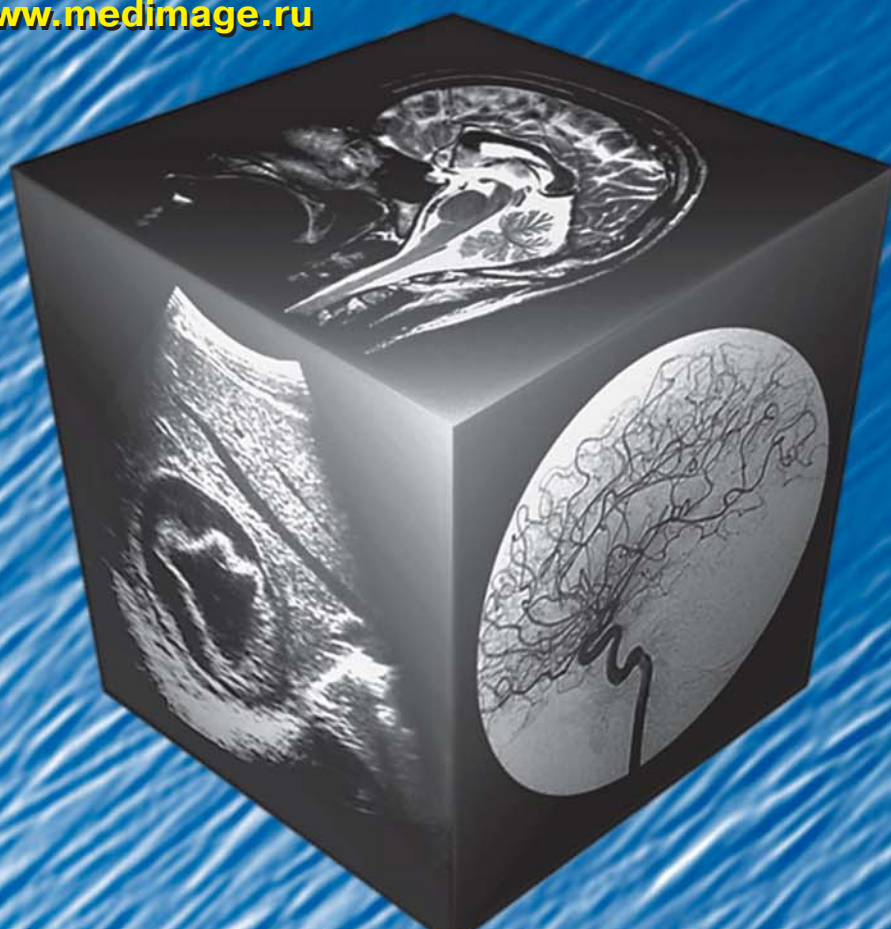
МЕДИЦИНСКАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ

Medical Visualization

Том 24 №2
Vol 24 N2

2020

www.vidar.ru
www.medvis.vidar.ru
www.medimage.ru



ВИДАР

- КТ-диагностика и мониторинг течения вирусной пневмонии, обусловленной вирусом SARS-CoV-2
- COVID-19. Вопросы диагностики и лечения поражения легких
- Первый опыт применения УЗИ легких у пациентов с острой вирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2
- Оценка поражения легких при внебольничных пневмониях по данным МРТ
- Исследование гемодинамики злокачественных глиом методом КТ-перфузии
- Биохимические основы визуализации при позитронной эмиссионной томографии в онкологии

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

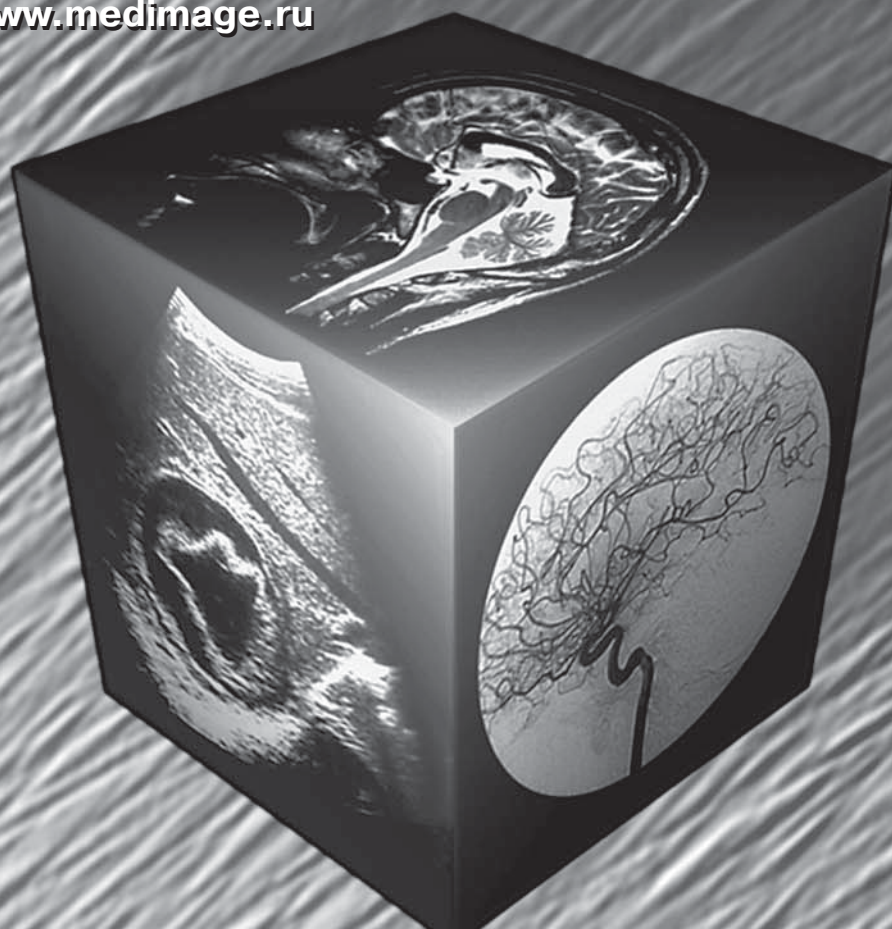
МЕДИЦИНСКАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ

Medical Visualization

Том 24 №2
Vol 24 N2

2020

www.vidar.ru
www.medvis.vidar.ru
www.medimage.ru



ВИДАР

- КТ-диагностика и мониторинг течения вирусной пневмонии, обусловленной вирусом SARS-CoV-2
- COVID-19. Вопросы диагностики и лечения поражения легких
- Первый опыт применения УЗИ легких у пациентов с острой вирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2
- Оценка поражения легких при внебольничных пневмониях по данным МРТ
- Исследование гемодинамики злокачественных глиом методом КТ-перфузии
- Биохимические основы визуализации при позитронной эмиссионной томографии в онкологии

МЕДИЦИНСКАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ



Medical Visualization
Meditinskaya vizualizatsiya

2020 Том 24 №2

Научно-практический журнал. Основан в 1997 г.
Выходит 4 раза в год

Официальный
печатный орган

Российского общества рентгенологов и радиологов (129344, Москва, ул. Верхоянская, д. 18, корп. 2)
Общества специалистов по лучевой диагностике (119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6)
Московского регионального отделения Российского общества рентгенологов
и радиологов (125040, Москва, ул. Расковой, д. 16/26, стр. 1)

Издатель

ООО "Видар" (109028, Москва, а/я 16)

Главный редактор

Кармазановский Григорий Григорьевич – член-корр. РАН, доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением рентгенологии и магнитно-резонансных исследований с кабинетом ультразвуковой диагностики ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского" Минздрава России; профессор кафедры лучевой диагностики и терапии медико-биологического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России; заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, лауреат премии города Москвы в области медицины, лауреат премии Ленинского комсомола, вице-президент Российского общества рентгенологов и радиологов, Москва, Россия.

E-mail: karmazanovsky@yandex.ru, karmazanovsky@ixv.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>. Scopus Author ID: 55944296600

Первый заместитель главного редактора

Нуднов Николай Васильевич – доктор мед. наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заместитель директора по научной работе ФГБУ "Российский научный центр рентгенодиагностики" Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: nudnov@rncrf.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5994-0468>. Scopus Author ID: 7004927053

Заместитель главного редактора

Громов Александр Игоревич – доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением лучевой диагностики Клинической больницы №2 МЕДСИ, Москва, Россия. E-mail: gai8@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9014-9022>. Scopus Author ID: 7102053957

Научные консультанты

Пронин Игорь Николаевич – академик РАН, доктор мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко" Минздрава России, профессор Научно-образовательного центра, Москва, Россия. Scopus Author ID: 7006011755

Ревивили Амиран Шотаевич – академик РАН, доктор мед. наук, профессор, директор ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского" Минздрава России, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-1791-9163>. Scopus Author ID: 7003940753

Schima Wolfgang – доктор мед. наук, профессор, руководитель отдела диагностики и интервенционной радиологии Клиники Krankenhaus Gottlicher Heiland, Вена, Австрия. <https://orcid.org/0000-0001-6054-4737>. Scopus Author ID: 22956493100

Зав. редакцией

Юматова Елена Анатольевна – канд. мед. наук, доцент кафедры лучевой диагностики и терапии ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: yumatova_ea@mail.ru.
<https://orcid.org/0000-0002-6020-9434>

Груздев Иван Сергеевич – научный редактор переводов.

Редакционная коллегия

Араблинский Андрей Владимирович – доктор мед. наук, профессор, заведующий отделом лучевой диагностики ГБУЗ "Городская клиническая больница имени С.П. Боткина" Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000000308543598>

Ахадов Толибджон Абдуллаевич – доктор мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заслуженный врач Российской Федерации, руководитель отдела лучевых методов диагностики НИИ неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-0854-3598>

Борсуков Алексей Васильевич – доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО "Смоленский государственный медицинский университет" Минздрава России; заведующий городским отделением диагностических и малоинвазивных технологий, руководитель Проблемной научно-исследовательской лаборатории "Диагностические исследования и малоинвазивные технологии" ОГБУЗ "Клиническая больница №1" г. Смоленск, Смоленск, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-4047-7252>

Ветшева Наталья Николаевна – доктор мед. наук, заместитель директора по медицинской части, заведующая отделом ГБУЗ города Москвы “НПКЦ диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы”, Москва, Россия. <http://orcid.org/0000-0002-9017-9432>. Scopus Author ID: 6176616600

Вишнякова Мария Валентиновна – доктор мед. наук, профессор, руководитель рентгенологического отдела, заведующая кафедрой лучевой диагностики факультета усовершенствования врачей ГБУЗ Московской области “Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского”, главный специалист по лучевой диагностике Минздрава Московской области, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-3838-636X>

Гажонова Вероника Евгеньевна – доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры лучевой диагностики ФГБУ ДПО “Центральная государственная медицинская академия” Управления делами Президента РФ, заведующая кабинетом ультразвуковой ангиографии, врач ультразвуковой диагностики ФГБУ “Объединенная больница с поликлиникой” Управления делами Президента РФ, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-4742-9157>. Scopus Author ID: 8364969000

Зубарев Александр Васильевич – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики ФГБУ ДПО “Центральная государственная медицинская академия” Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-9318-5010>. Scopus Author ID: 39561660700

Игнатьев Юрий Тимофеевич – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО “Омская государственная медицинская академия” Минздрава России, Омск, Россия. Scopus Author ID: 57203357735

Котляров Петр Михайлович – доктор мед. наук, профессор, руководитель отдела лучевой рентгеновской диагностики ФГБУ “Российский научный центр рентгенорадиологии” Минздрава России, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-1940-9175>. Scopus Author ID: 7003497625

Кротенкова Марина Викторовна – доктор мед. наук, руководитель отделения лучевой диагностики ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>

Лукьянченко Александр Борисович – доктор мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник рентгенодиагностического отделения НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ “НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина” Минздрава России, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-7021-6419>

Мищенко Андрей Владимирович – доктор мед. наук, доцент, ведущий научный сотрудник ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова” Минздрава России, профессор научно-клинического и образовательного центра “Лучевая диагностика и ядерная медицина” Института высоких медицинских технологий медицинского факультета ФГБОУ ВО “Санкт-Петербургский государственный университет”, Санкт-Петербург, Россия. Scopus Author ID: 55791087500

Морозов Сергей Павлович – доктор мед. наук, профессор, директор ГБУЗ города Москвы “НПКЦ диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы”, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0001-6545-6170>. Scopus Author ID: 7102189637

Петрайкин Алексей Владимирович – канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник отдела разработки средств контроля и технического мониторинга, врач-рентгенолог, эксперт учебно-консультативного отдела ГБУЗ города Москвы “НПКЦ диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы”, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-1694-4682>. Scopus Author ID: 7801330975

Прокопенко Сергей Павлович – канд. мед. наук, заведующий отделением комплексной и интервенционной радиологии в маммологии Национального центра онкологии репродуктивных органов ФГБУ “Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена” – филиал ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр радиологии” Минздрава России; заведующий кафедрой клинической маммологии, лучевой диагностики, лучевой терапии факультета непрерывного медицинского образования РУДН, Москва, Россия. <http://orcid.org/0000-0002-0369-5755>. Scopus Author ID: 7004120546

Ростовцев Михаил Владиславович – доктор мед. наук, заведующий отделом лучевой диагностики ГБУЗ “Городская клиническая больница имени М.Е. Жадкевича Департамента здравоохранения города Москвы”, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-5032-4164>

Рубцова Наталья Алефтиновна – доктор мед. наук, руководитель отдела лучевой диагностики ФГБУ “Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена” – филиал ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр радиологии” Минздрава России, Москва, Россия. Scopus Author ID: 15844343600

Синицын Валентин Евгеньевич – доктор мед. наук, профессор, руководитель курса лучевой диагностики факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, президент Российского общества рентгенологов и радиологов, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-5649-2193>. Scopus Author ID: 7102735724

Терновой Сергей Константинович – академик РАН, доктор мед. наук, профессор, лауреат Государственной премии СССР, лауреат премии РФ в области образования, руководитель отдела томографии Института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии” Минздрава России; заведующий кафедрой лучевой диагностики и терапии ГБОУ ВПО “Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова” Минздрава России, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-4374-1063>. Scopus Author ID: 7005882661

Тимина Ирина Евгеньевна – доктор мед. наук, заведующая отделением ультразвуковой диагностики и лечения ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России; профессор кафедры лучевой диагностики ИПО ГБОУ ВПО “Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова” Минздрава России, Москва, Россия. Scopus Author ID: 24333032000

Троян Владимир Николаевич – доктор мед. наук, профессор, начальник центра лучевой диагностики ФГБУ “Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко” Минобороны России, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-8008-9660>

Усов Владимир Юрьевич – доктор мед. наук, профессор, руководитель отделения рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской Академии наук, Томск, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-7352-6068>. Scopus Author ID: 16937595600

Фисенко Елена Полиектовна – доктор мед. наук, главный научный сотрудник лаборатории ультразвуковой диагностики отдела клинической физиологии, инструментальной и лучевой диагностики ФГБНУ “Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского”; профессор кафедры функциональной и ультразвуковой диагностики ФГАОУ “Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова” Минздрава России, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-4503-950X>

Хохлов Александр Леонидович – член-корр. РАН, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии с курсом ИПДО ФГБОУ ВО “Ярославский государственный медицинский университет” Минздрава России, Ярославль, Россия. <http://orcid.org/0000-0002-0032-0341>. Scopus Author ID: 7201745706

Шейх Жанна Владимировна – доктор мед. наук, профессор, врач-рентгенолог отдела лучевой диагностики ГБУЗ “Городская клиническая больница имени С.П. Боткина” Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-1334-6652>

Щеголев Александр Иванович – доктор мед. наук, профессор, заведующий патологоанатомическим отделением ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова” Минздрава России, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-2111-1530>. Scopus Author ID: 7003338835

Юдин Андрей Леонидович – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и терапии ФГБОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова” Минздрава России, Москва, Россия. <http://orcid.org/0000-0002-0310-0889>

Редакционный совет

Ахметов Ермек Абибуллаевич – доктор мед. наук, доцент, проректор по научной и клинической деятельности АО “Медицинский университет Астана”, Астана, Казахстан.

Ашрафян Левон Андреевич – академик РАН, доктор мед. наук, профессор, заместитель директора ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова” Минздрава России, директор Института онкогинекологии и маммологии, Москва, Россия. Scopus Author ID: 57194173388

Nicholas C. Gourtsoyannis – доктор мед. наук, профессор, заслуженный профессор в отставке Университета Крита; директор по научным исследованиям Европейской школы радиологии (ESOR), Афины, Греция. Scopus Author ID: 24369117700

Долгушин Борис Иванович – академик РАН, доктор мед. наук, профессор, директор НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина” Минздрава России; профессор кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования” Минздрава России, Москва, Россия. Scopus Author ID: 6604000392

Икрамов Адхам Ильхамович – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской радиологии Ташкентского института усовершенствования врачей Минздрава Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан. Scopus Author ID: 6603001286

Caseiro Alves Filipe – доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры визуализации на медицинском факультете г. Коимбра, руководитель отдела медицинской визуализации в университетской клинике г. Коимбра, Португалия. <http://orcid.org/0000-0001-9397-6149>. Scopus Author ID: 6602827278

Gabriel P. Krestin – доктор мед. наук, профессор, руководитель отделения и кафедры радиологии Erasmus MC Университетского медицинского центра г. Роттердам, Нидерланды. Scopus Author ID: 7007072461

Рахимжанова Раушан Ибжановна – доктор мед. наук, профессор, заведующая кафедрой радиологии №1 АО “Медицинский университет Астана”, главный специалист по лучевой диагностике Минздрава Республики Казахстан, заслуженный деятель Республики Казахстан, академик Академии профилактической медицины Республики Казахстан, Астана, Казахстан. <https://orcid.org/0000-0002-3490-6324>. Scopus Author ID: 55776205100

Rienmüller Rainer – иностранный член РАН, доктор мед. наук, профессор, профессор отделения общей радиологии Медицинского университета Грац, Грац, Австрия. Scopus Author ID: 7003654650

Рожкова Надежда Ивановна – доктор мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии Совета Министров СССР, руководитель Национального центра онкологии репродуктивных органов МНИОИ имени П.А.Герцена – филиал ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр радиологии” Минздрава России, профессор кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики, лучевой терапии факультета непрерывного медицинского образования РУДН, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-0920-1549>. Scopus Author ID: 7006577356

Трофимова Татьяна Николаевна – доктор мед. наук, профессор, директор научно-клинического и образовательного центра “Лучевая диагностика и ядерная медицина” Института высоких медицинских технологий медицинского факультета ФГБОУ ВО “Санкт-Петербургский государственный университет”; ведущий научный сотрудник отдела экологической физиологии ФГБНУ “Институт экспериментальной медицины”, Санкт-Петербург, Россия. <http://orcid.org/0000-0003-4871-2341>. Scopus Author ID: 7006098439

Тюрин Игорь Евгеньевич – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования” Минздрава России, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-3931-1431>. Scopus Author ID: 6602519408

Ходжибеков Марат Худайкулович – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии и лучевой диагностики Ташкентской медицинской академии, Ташкент, Узбекистан.

Цвиркун Виктор Викторович – доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник Московского клинического научного центра имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия. <http://orcid.org/0000-0001-5169-2199>

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС-77-21017 от 12.05.05 г.

Журнал включен ВАК РФ в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук

Адрес для корреспонденции: 117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27. НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского (Григорий Григорьевич Кармазановский) karmazanovsky@ixv.ru. Тел.: 8-499-237-37-64, 237-04-54.

<https://medvis.vidar.ru/jour/index>

ООО “Видар” 109028, Москва, а/я 16. Контакты: (495) 768-04-34, (495) 589-86-60, <http://www.vidar.ru>

Подписаться на наш журнал вы можете в любом отделении связи (каталог Роспечати, раздел “Здравоохранение. Медицина”), а также в издательстве ООО “Видар”

Материалы этого издания не могут воспроизводиться ни в какой форме без письменного разрешения.

Редактирование Т.И. Луковская
Художники О.А. Рыченкова, А.И. Морозова
Верстка Ю.А. Кушель

“МЕДИЦИНСКАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ”

© ООО “Видар”, 2020.

Все права сохраняются.

Формат 60 × 90 1/8. Печ. л. 18. Тираж 1500 экз. Свободная цена.
Отпечатано в типографии Onebook.ru (ООО “СамПолиграфист”), www.onebook.ru
Подписано в печать 19.06.2020 г.

MEDICAL VISUALIZATION

Медицинская визуализация
Meditinskaya vizualizatsiya

2020 V. 24 N2



Quarterly Scientific and Practical Journal
Est. 1997

Official press organ of the

Russian Society of Roentgenologists and Radiologists (18-2, Verkhoyanskaya str., 129344, Moscow, Russian Federation)

Society of specialists in X-ray diagnostics (6, Bo'shaya Pirogovskaya str., 119435, Moscow, Russian Federation)

Moscow regional department of of the Russian Society of Roentgenologists and Radiologists

(16/26, bld.1, Raskovoi str., 125040, Moscow, Russian Federation)

Is published by Vidar Ltd. (p/b 16, 109028, Moscow, Russian Federation)

Editor-in-Chief

Grigory G. Karmazanovsky – corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Diagnostic Radiology department “A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Professor of radiology department N.I. Pirogov Russian national research medical university. Honored Scientist of Russian Federation, Laureate of the RF Government Prize in the field of science and technology, Laureate of the Moscow City Prize in the field of medicine, Lenin Komsomol Prize Laureate, Vice President of the Russian Society of Radiologists and Radiologists. Moscow, Russian Federation. E-mail: karmazanovsky@yandex.ru, karmazanovsky@ixv.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>. Scopus Author ID: 55944296600

First Deputy Editor

Nikolay V. Nudnov – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Deputy Director for the scientific work of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. E-mail: nudnov@rncrr.ru <https://orcid.org/0000-0001-5994-0468>. Scopus Author ID: 7004927053

Deputy Chief Editor

Alexander I. Gromov – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Radiology Department of Clinical hospital No.2 of “Medsi group” Joint Stock Company, Moscow, Russian Federation. E-mail: gai8@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9014-9022>. Scopus Author ID: 7102053957

Scientific consultants

Igor N. Pronin – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for the scientific work of the N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID: 7006011755

Amiran Sh. Revishvili – Academician of the Russian Academy of Science, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-1791-9163>. Scopus Author ID: 7003940753

Schima Wolfgang – Ph.D. in Medicine, Professor, Head of the Diagnostics and interventional radiology Department at Clinic Krankenhaus Gottlicher Heiland, Vienna, Austria. <https://orcid.org/0000-0001-6054-4737>. Scopus Author ID: 22956493100

Chief of office

Elena A. Yumatova – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Radiology department, N.I. Pirogov Russian national research medical university, Moscow, Russian Federation. E-mail: yumatova_ea@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6020-9434>

Ivan S. Gruzdev – scientific translation editor.

Editorial board

Andrey V. Arablinskiy – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Radiology department, S.P. Botkin City Clinical Hospital; Professor, Department of Radiology, Moscow, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-0854-3598>

Tolibdzhon A. Akhadov – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of radiology department, Clinical and Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Trauma, Moscow, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-3235-8854>

Alexey V. Borsukov – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor Chair of Intermediate Level Therapy of Smolensk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Head of the municipal diagnostic and minimally invasive technologies department, Head of the Problem Research Laboratory “Diagnostic and minimally invasive technologies” Smolensk Clinical Hospital №1. Smolensk, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-4047-7252>

Natalia N. Vetsheva – Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director for Medical, Head of the Department, Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow, Russian Federation. <http://orcid.org/0000-0002-9017-9432>. Scopus Author ID: 6176616600

Mariya V. Vishnyakova – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Radiology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI), Chief specialist in radiological diagnostics, Ministry of Health of Moscow Region, Moscow, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-3838-636X>

Veronika E. Gazhonova – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of Radiology department of postgraduate professional education “Central State Medical Academy” management department of the President of Russian Federation; Head of US-angiography of “United hospital and polyclinic” Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-4742-9157>. Scopus Author ID: 8364969000

Aleksandr V. Zubarev – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Radiology Department of the Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-9318-5010>. Scopus Author ID: 39561660700

Yury T. Ignat'ev – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Radiology Department, Omsk State Medical Academy, Omsk, Russian Federation. Scopus Author ID: 57203357735

Peter M. Kotlyarov – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the radiation X-ray diagnostics Department of the Federal state budgetary institution “Russian Scientific Center of Roentgenoradiology”, Moscow, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-1940-9175>. Scopus Author ID: 7003497625

Marina V. Krotenkova – Dr. of Sci. (Med.), Head of Radiology Department of the Scientific Center of Neurology, Moscow, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>

Alexander B. Lukianchenko – Dr. of Sci. (Med.), Professor, leading researcher of the diagnostic radiology department, National medical research center of oncology of N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-7021-6419>

Andrei V. Mishchenko – Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, leading researcher, N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Saint Petersburg, Russian Federation. Scopus Author ID: 55791087500

Sergey P. Morozov – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0001-6545-6170>. Scopus Author ID: 7102189637

Alexey V. Petraikin – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Senior Researcher of the Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-1694-4682>. Scopus Author ID: 7801330975

Sergey P. Prokopenko – Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Comprehensive and Interventional Radiology in Mammology, National Center for Reproductive Organs Oncology, FSBI “P.A. Herzen Moscow Oncological Research Institute of Oncology” branch of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Health of Russia; Head of the Department of Clinical Mammology, Radiological Diagnostics, Radiological Therapy, Faculty of Continuing Medical Education, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation. <http://orcid.org/0000-0002-0369-5755>. Scopus Author ID: 7004120546

Mikhail V. Rostovtsev – Dr. of Sci. (Med.), Head of Radiology department of the City clinical hospital them M.E. Zhadkevich (GKB № 71), Moscow, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-5032-4164>

Natalia A. Rubtsova – Dr. of Sci. (Med.), Head of Radiology department of P.A. Herzen Moscow Research Oncology Institute – branch of “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID: 15844343600

Valentin E. Sinitsyn – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the radiology center of the FSU “Medical rehabilitation center of the Ministry of health of Russia”, President Of the Russian Society of Radiology, Moscow, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-5649-2193>. Scopus Author ID: 7102735724

Sergey K. Ternovoy – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of Russian Federation, Laureate of the USSR Government Award, Laureate of the Russian Federation Government Award in the field of Education; Head of the Radiology department I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Head of the Tomography Department, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Moscow, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-4374-1063>. Scopus Author ID: 7005882661

Irina E. Thimina – Dr. of Sci. (Med.), Professor. Head of the ultrasound investigation and treatment Department at A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Professor of the radiodiagnosis radiotherapy Department of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID: 24333032000

Vladimir N. Troyan – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Radiology Department of the FGBU “Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko” of the Ministry of Defense of Russia, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-8008-9660>

Vladimir Yu. Ussov – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of X-ray and Tomographic Methods of Diagnosis, Research Institute of Cardiology of the Tomsk National medical Research Center, Tomsk, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-7352-6068>. Scopus Author ID: 16937595600

Elena P. Fisenko – Dr. of Sci. (Med.), Chief Researcher of Ultrasound Diagnostics Department, B.V. Petrovsky Russian Research Surgery Center; Professor, Diagnostic Ultrasound Division, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-4503-950X>

Aleksandr L. Khokhlov – corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology with an Institute of Postgraduate Education course Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation. <http://orcid.org/0000-0002-0032-0341>. Scopus Author ID: 7201745706

Zhanna V. Sheikh – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Computed Tomography Department of S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-1334-6652>

Alexander I. Shchegolev – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the anatomic pathology Department at the Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Russian Ministry of Healthcare, Moscow, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-2111-1530>. Scopus Author ID: 7003338835

Andrey L. Yudin – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of Radiology department, N.I. Pirogov Russian national research medical university, Moscow, Russian Federation. <http://orcid.org/0000-0002-0310-0889>

Editorial Council

Yermek A. Akhmetov – Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Director of the Department of strategic development and international relations of JSC “Astana Medical University”, Astana, Kazakhstan.

Levon A. Ashrafian – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Institute of Oncogynecology and Mammology, Deputy Director of the Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia. Scopus Author ID: 57194173388

Nicholas C. Gourtsoyannis – M.D., Ph.D., Professor, Division of Vascular Surgery, University Hospital of Heraklion, Medical School of Heraklion, Crete, Greece, Crete, Greece. Scopus Author ID: 24369117700

Boris I. Dolgushin – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor; Deputy director of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Radiology and Medical Physics Department of Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID: 6604000392

Adkham I. Ikramov – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Medical Radiology Department of Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education, Tashkent, Uzbekistan. Scopus Author ID: 6603001286

Caseiro Alves Filipe – Ph.D. in Medicine, Professor. Professor of the Imaging Department at the medical faculty of Coimbra. Head of medical imaging Department at the University Hospital of Coimbra., Coimbra, Portugal. <http://orcid.org/0000-0001-9397-6149>. Scopus Author ID: 6602827278

Gabriel P. Krestin – Ph.D. in Medicine, Professor. Head of the Radiology Department and Division, Erasmus MC, University Medical Center in Rotterdam, the Netherlands. Scopus Author ID: 7007072461

Raushan I. Rakhimzhanova – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Radiology, Astana Medical University, chief specialist in radiological diagnostics of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Honored Worker of the Republic of Kazakhstan, Academician of the Academy of Preventive Medicine of the Republic of Kazakhstan, Astana, Kazakhstan. <https://orcid.org/0000-0002-3490-6324>. Scopus Author ID: 55776205100

Rainer Riemüller – M.D., Ph.D., Professor, Ordinarius for Radiology, Head of the Department of General Diagnostic Radiology of the Medical University Graz, Graz, Austria. Scopus Author ID: 7003654650

Nadezhda I. Rozhkova – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Laureate of the Prize of the Council of Ministers of the USSR, Clinical Mammology and Radiology Department, Advanced Training Faculty, Peoples' Friendship University of Russia, Head of the National Reproductive organs Oncology Center, P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology, Moscow, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-0920-1549>. Scopus Author ID: 7006577356

Tat'yana N. Trofimova – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Institute of the Human Brain n.a. N.P. Behtereva RAS, Professor-consultant in St. Petersburg Center for Control of AIDS and Infectious Diseases, Head of the Medical imaging educational course, Saint Petersburg State Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation. <http://orcid.org/0000-0003-4871-2341>. Scopus Author ID: 7006098439

Igor E. Tyurin – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Radiology and Medical Physics Department of Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Senior researcher at Department of Radiology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-3931-1431>. Scopus Author ID: 6602519408

Marat Kh. Khodzhibekov – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Oncology and Radiology, Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan.

Viktor V. Tsvirkun – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow, Russian Federation. <http://orcid.org/0000-0001-5169-2199>

Reg. № ПИ № ФС-77-21017, 12.05.05.

The Journal is included in the “List of leading peer-reviewed editions, recommended for publication of Candidate's and Doctor's degree theses main results” approved by Higher Attestation Commission (VAK) RF.

For inquiries relating to the publication, please contact: **karmazanovsky@ixv.ru**

27, Bol'shaya Serpukhovskaya str., 117997, Moscow, Russian Federation.

A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. Grigory G. Karmazanovsky

Phone: +7 (499) 237-37-64, 237-04-54,

<https://medvis.vidar.ru/jour/index>

Vidar Ltd. p/b 16, 109028, Moscow, Russian Federation Phone: +7 (495) 768-04-34, +7 (495) 589-86-60, <http://www.vidar.ru>

You can subscribe to the journal at any post office (Rospechat catalogue, section “Public Health. Medicine”) and in the publishing house “Vidar” Ltd.

No part of this copyrighted work may be reproduced, modified or distributed, without the prior written permission

Editing T.I. Lukovskaya
Designer O.A. Rychenkova, A.I. Morosova
Prepress Yu.A. Kushel

“MEDICAL VISUALIZATION”
© Vidar Ltd., 2020
All rights reserved

Format 60 × 90 1/8. 18 printer's sheet. Circulation: 1500 ex. Free price.
Printed at Onebook.ru (OOO “SamPoligrafist”), www.onebook.ru
Signed for printing: 19.06.2020



Содержание

COVID-19

- 11 Компьютерно-томографическая диагностика и мониторинг течения вирусной пневмонии, обусловленной вирусом SARS-CoV-2, при работе “Госпиталя COVID-19” на базе Федерального специализированного медицинского научного центра**
Кармазановский Г.Г., Замятина К.А., Сташків В.И., Шантаревич М.Ю., Кондратьев Е.В., Семенов Ф.М., Кузнецова С.Ю., Козлова А.В., Плотников Г.П., Попов В.А., Чупин А.В., Грицкевич А.А., Чилилов А.М., Печетов А.А., Курочкина А.И., Хохлов В.А., Калинин Д.В.
- 37 COVID-19. Вопросы диагностики и лечения поражения легких**
Юдин А.Л., Абович Ю.А., Юматова Е.А., Бронев О.Ю.
- 50 Первый опыт применения ультразвукового исследования легких у пациентов с острой вирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2**
Петриков С.С., Попугаев К.А., Хамидова Л.Т., Рыбалко Н.В., Абучина В.М., Алексеечкина О.А.
- 63 Оценка поражения легких при внебольничных пневмониях по данным магнитно-резонансной томографии при первичной диагностике и в ходе лечения**
Усов В.Ю., Нуднов Н.В., Игнатенко Г.А., Фисенко А.Ю., Гуляев В.М., Марицкий С.В., Калюжин В.В., Лукьяненко П.И.
- 78 Дифференциальная диагностика двусторонних изменений легких на опыте стационара по приему внебольничных пневмоний – не только COVID-19**
Винокуров А.С., Беленькая О.И., Золотова Е.А., Мичурина С.В., Винокурова О.О., Никифорова М.В., Оганесян А.А., Юдин А.Л.
- 96 КТ-семиотика пневмонии у пациентов с COVID-19, получающих терапию тоцилизумабом: обзор зарубежной литературы**
Сташків В.И., Замятина К.А., Шантаревич М.Ю., Никитина И. В., Кармазановский Г.Г., Ревитшвили А.Ш.

Голова

- 105 Исследование гемодинамики злокачественных глиом методом КТ-перфузии**
Шульц Е.И., Пронин И.Н., Баталов А.И., Соложенцева К.Д., Павлова Г.В., Дрозд С.Ф., Беляев А.Ю., Маряшев С.А., Пицхелаури Д.И.
- 119 Определение эффективности использования счета в качестве фМРТ-парадигмы при исследовании функциональных связей в норме для оценки управляющих функций мозга**
Морозова С.Н., Кремнева Е.И., Гаджиева З.Ш., Ахметзянов Б.М., Кротенкова М.В., Добрынина Л.А.
- 131 Исследование нарушений функциональных связей между сетью пассивного режима работы мозга и структурами мозжечка у пациентов с легкой черепно-мозговой травмой в острой стадии по данным фМРТ состояния покоя**
Ублинский М.В., Семенова Н.А., Манжурцев А.В., Меньщиков П.Е., Яковлев А.Н., Ахадов Т.А.

Брюшная полость

- 138 Морфологическая классификация опухолей печени (сравнительные особенности классификаций ВОЗ 2010 и 2019 гг.)**
Лукьянченко А.Б., Медведева Б.М., Карселадзе А.И., Романова К.А.

Новые технологии лучевых исследований

- 144 Биохимические основы визуализации при позитронной эмиссионной томографии в онкологии. Часть 3**
Леонтьев А.В., Рубцова Н.А., Халимон А.И., Хамадеева Г.Ф., Кулиев М.Т., Пылова И.В., Лазутина Т.Н., Костин А.А., Каприн А.Д.



Contents

COVID-19

- 11 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**
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., Gritskevich A.A., Chililov A.M., Pechetov A.A., Kurochkina A.I., Khokhlov V.A., Kalinin D.V.
- 37 COVID-19. Diagnosis and treatment of lung damage**
Yudin A.L., Abovich Yu.A. Yumatova E.A., Bronov O.Yu.
- 50 First experience of lung ultrasound application in patients with acute viral infection caused by SARS-CoV-2**
Petrikov S.S., Popugaev K.A., Khamidova L.T., Rybalko N.V., Abuchina V.M., Alexseechkina O.A.
- 63 Evaluation of lung damage in pneumonia, from chest magnetic resonance imaging, in primary diagnosis and in the follow-up of treatment**
Ussov W.Yu., Nudnov N.V., Ignatenko G.A., Fisenko A.Yu., Gulyaev V.M., Maritskii S.V., Kalyuzhin V.V., Lukyanenok P.I.
- 78 Differential diagnosis of bilateral lungs opacities in the hospital for admission of community-acquired pneumonia – not only COVID-19**
Vinokurov A.S., Belenkaya O.I., Zolotova E.A., Michurina S.V., Vinokurova O.O., Nikiforova M.V., Oganessian A.A., Yudin A.L.
- 96 CT findings in patients with COVID-19 pneumonia after treatment with tocilizumab: foreign literature review**
Stashkiv V.I., Zamyatina K.A., Shantarevich M. Yu., Nikitina I.V., Karmazanovsky G.G., Revishvili A.Sh.

Head

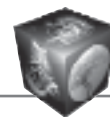
- 105 CT-perfusion in assessment of the malignant gliomas hemodynamics**
Shuls E.I., Pronin I.N., Batalov A.I., Solozhentseva K.D., Pavlova G.V., Drozd S.F., Belyaev A.Yu., Maryashev S.A., Pitskhelauri D.I.
- 119 Evaluation of fMRI counting task efficiency for normal brain functional connectivity analysis during executive function examination**
Morozova S.N., Kremneva E.I., Gadzhieva Z.Sh., Akhmetzyanov B.M., Krotenkova M.V., Dobrynina L.A.
- 131 Dysfunction of cerebellum functional connectivity between default mode network and cerebellar structures in patients with Mild traumatic brain injury in acute stage. rsfMRI study**
Ublinskiy M.V., Semenova N.A., Manzhurtsev A.V., Menshchikov P.E., Yakovlev A.N., Akhadov T.A.

Abdomen

- 138 Morphology classification of liver tumors (comparison of the last and previous WHO classifications 2010 and 2019)**
Lukianchenko A.B., Medvedeva B.M., Karseladze A.I., Romanova K.A.

New technologies in radiology

- 144 Biochemical basics of imaging in positron emission tomography in oncology. Part 3**
Leontyev A.V., Rubtsova N.A., Khalimon A.I., Khamadeeva G.F., Kuliev M.T., Pylova I.V., Lazutina T.N., Kostin A.A., Kaprin A.D.



COVID-19

ISSN 1607-0763 (Print); ISSN 2408-9516 (Online)
<https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-11-36>

Компьютерно-томографическая диагностика и мониторинг течения вирусной пневмонии, обусловленной вирусом SARS-CoV-2, при работе “Госпиталя COVID-19” на базе Федерального специализированного медицинского научного центра

© Кармазановский Г.Г.^{1, 2*}, Замятина К.А.¹, Сташкив В.И.¹, Шантаревич М.Ю.¹, Кондратьев Е.В.¹, Семенов Ф.М.¹, Кузнецова С.Ю.¹, Козлова А.В.¹, Плотников Г.П.¹, Попов В.А.¹, Чупин А.В.¹, Грицкевич А.А.¹, Чилилов А.М.¹, Печетов А.А.¹, Курочкина А.И.³, Хохлов В.А.¹, Калинин Д.В.¹

¹ ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России (директор – академик РАН Ревиншвили А.Ш.); 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: первичный анализ результатов КТ-исследований и их осмысление путем сопоставления с уже имеющимися в литературе данными.

Материал и методы. За период с 17 апреля 2020 г. по 18 мая 2020 г. было выполнено 830 исследований КТ грудной клетки и интерпретированы результаты КТ-исследований из других учреждений, представленных на 123 CD-дисках. Исследования в динамике проводились каждые 3–4 дня или при изменении клинической картины. Данная работа основана на анализе данных в группе 69 пациентов, которым на протяжении госпитализации хотя бы раз при КТ-исследовании диагностировали объем поражения легких КТ-3 или КТ-4. Всем больным на протяжении госпитализации трижды выполняли тест на ПЦР. Из них у 34 пациентов хотя бы раз был положительный анализ ПЦР, у остальных 35 пациентов присутствовала клиническая картина и КТ-картина, соответствующая COVID-19.

Результаты. У 25 (36%) из 69 пациентов при первичном КТ-исследовании отмечалась консолидация легочной ткани. У 44 (64%) из 69 при первичном КТ-исследовании преобладало “матовое стекло”. При сравнении этих двух групп установлено, что средний возраст пациентов с наличием изменений по типу консолидации был значимо меньше по сравнению с группой, в которой преобладало “матовое стекло”, –51,7 и 59,4 года соответственно ($p = 0,01$). В группе пациентов с консолидацией легочной ткани отмечены меньшее количество сопутствующих заболеваний, летальных исходов, положительных результатов ПЦР, а также меньшая продолжительность госпитализации и меньшее количество случаев применения тоцилизумаба. При первичном КТ-исследовании средний процент вовлечения легочной паренхимы в группе пациентов с консолидацией легочной ткани был выше (63,3%; $p = 0,04$), однако исследования в динамике показали значимо меньшие средние значения прироста процента вовлечения в процесс легочной паренхимы, которые уже после третьего КТ-исследования приобретали отрицательные значения (8,3 после 2-го и –5,2 после 3-го КТ-исследования против 18,5 и 3 в группе “матового стекла”; $p = 0,02$ и $0,03$ соответственно). Зависимости между преобладающим признаком на первичном КТ и временем от начала заболевания выявлено не было. При этом на 5-й день (день контрольного КТ-исследования) в обеих группах определялось наибольшее число пациентов.

Заключение. Согласно представленному анализу нашего опыта в течение первого месяца работы “Госпиталя Covid-19”, появление консолидации легочной ткани на первичном КТ-исследовании, вероятно, не связано со сроком давности заболевания и может быть обусловлено более благоприятным течением процесса.



Ключевые слова: COVID-19, КТ, вирусная пневмония, “матовое стекло”, консолидация

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Кармазановский Г.Г., Замятина К.А., Сташків В.И., Шантаревич М.Ю., Кондратьев Е.В., Семенов Ф.М., Кузнецова С.Ю., Козлова А.В., Плотников Г.П., Попов В.А., Чупин А.В., Грицкевич А.А., Чилилов А.М., Печетов А.А., Курочкина А.И., Хохлов В.А., Калинин Д.В. Компьютерно-томографическая диагностика и мониторинг течения вирусной пневмонии, обусловленной вирусом SARS-CoV-2, при работе “Госпиталя COVID-19” на базе Федерального специализированного медицинского научного центра. *Медицинская визуализация*. 2020; 24 (2): 11–36. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-11-36>

Поступила в редакцию: 01.06.2020.

Принята к печати: 07.06.2020.

Опубликована online: 19.06.2020.

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

© Grigory G. Karmazanovsky^{1, 2*}, Kseniia A. Zamyatina¹, Vladislava I. Stashkiv¹, Mariia Yu. Shantarevich¹, Evgeny V. Kondratyev¹, Fedor M. Semenov¹, Svetlana Yu. Kuznetsova¹, Alevtina V. Kozlova¹, Georgy P. Plotnikov¹, Vadim A. Popov¹, Andrey V. Chupin¹, Aleksandr A. Gritskevich¹, Abdula M. Chililov¹, Aleksey A. Pechetov¹, Alla I. Kurochkina³, Vladislav A. Khokhlov¹, Dmitry V. Kalinin¹

¹ A.V. Vishnevsky Medical Research Center of Surgery the Ministry of Health of the Russian Federation; (Director – Academician A.Sh. Revishvili); 27, Bolshaya Serpukhovskaya str., 117997 Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia; 1, Ostriviyanova str., 117997, Moscow, Russian Federation

³ Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation; 11, Dobrolyubova str., 127254, Moscow, Russian Federation

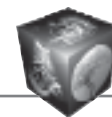
Purpose. The research goal comprises primary analysis of CT examinations results and their interpretation by comparing with the data already available in the literature.

Material and methods. During the period from April 17, 2020 to May 18, 2020, 830 chest CT scans were performed and results of 123 CDs with CT scans made by other institutions were interpreted. Follow-up examinations were carried out every 3–4 days or when clinical presentation changed. At the primary stage, we have analysed in a more detail way a group of 69 patients, who were diagnosed with CT-3 or CT-4 volume of lung damage at least once during hospitalization. The patients underwent PCR analysis three times during hospitalization. Among 69 patients, 34 patients had a positive PCR test at least once, the remaining 35 patients had a clinic, corresponding with this disease.

Results. At the initial examination, ground-glass opacity prevailed, as it was observed in 44 cases (64%), and lung tissue consolidation was observed in 25 cases (36%) in a group of 69 patients. When comparing the two groups, the average age of the patients with consolidation changes was statistically significantly lower than one of the group where ground-glass opacity prevailed – 51.7 and 59.4 years, respectively ($p = 0.01$). In the group of patients with pulmonary tissue consolidation, there were fewer concomitant diseases, fatal outcomes, positive PCR test results, a shorter hospitalization period, and fewer cases of tocilizumab administration were noted.

At the initial examination the average percentage of pulmonary parenchyma involvement in the group of patients with lung tissue consolidation was higher (63.3%; $p = 0.04$), follow-up examinations showed a statistically significantly lower average values of the increase in the percentage of involvement of the parenchyma, which acquired negative values after the third CT scan (8.3 after the 2nd CT and –5.2 after the 3rd CT versus 18.5 and 3 in the GGO glass group; $p = 0.02$ and 0.03 , respectively). No visible differences in CT between the period from the onset of the disease and the predominant symptom in CT were revealed. Meanwhile, on the 5th day (the day of the check-up CT examination) the largest number of patients was determined in both groups.

Conclusion. An analysis of our experience during the first month of operation of Covid-19 Hospital is presented. According to our data, the appearance of consolidation at the initial CT examination is probably not related to the period, when the disease has been in progress, and may be associated with a more favorable course of the process.



Keywords: COVID-19, CT, viral pneumonia, ground-glass opacity, consolidation

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

For citation: 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., Gritskevich 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>

Received: 01.06.2020.

Accepted for publication: 07.06.2020.

Published online: 19.06.2020.

Введение

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 – это продолжающаяся вирусная пандемия, возникшая в Юго-Восточной Азии и быстро распространившаяся на остальной мир [1, 2]. Первые случаи новой коронавирусной инфекции были зарегистрированы в декабре 2019 г. в городе Ухань (Китай) [3].

COVID-19 представляет собой потенциально тяжелую острую респираторную инфекцию, вызванную бета-коронавирусом SARS-CoV-2 [4]. Типичными симптомами, характерными для новой коронавирусной инфекции, являются жар, кашель, боль в горле, одышка [5].

По состоянию на 24 мая 2020 г. зарегистрировано 5 267 419 подтвержденных случаев инфекции во всем мире и 341 155 летальных исходов. В России на ту же дату был зарегистрирован 344 481 подтвержденный случай COVID-19 с 3541 смертельным исходом [6].

Современные диагностические тесты новой коронавирусной инфекции включают молекулярное распознавание и серологическое тестирование на IgG и/или IgM (RDT, ELISA и реакции нейтрализации) [7].

К молекулярным методам диагностики относят полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с обратной транскрипцией (RT-PCR), RT-PCR в реальном времени (rRT – PCR) и изотермическую амплификацию с обратной петлей транскрипции (RT – LAMP) [8].

“Золотым стандартом” в диагностике COVID-19 является тестирование на нуклеиновые кислоты – ПЦР с обратной транскрипцией в реальном времени [9].

Однако последние исследования показали значимость КТ-диагностики у пациентов с еще негативным тестом ПЦР [10] и ее высокую чувствительность – до 98% [11]. Также КТ дает важную информацию не только для диагностики, но и для оценки прогрессирования заболевания и ответной реакции организма пациента на проводимое лечение [12].

Цель исследования

Первичный анализ результатов КТ-исследований и их осмысление путем сопоставления с уже имеющимися в литературе данными.

Материал и методы

В целях организации оказания своевременной и качественной медицинской помощи пациентам с подтвержденным диагнозом новой коронавирусной инфекции COVID-19 или с подозрением на новую коронавирусную инфекцию COVID-19 распоряжением Правительства Российской Федерации от 2 апреля 2020 г. № 844-р по предложению Минздрава России утвержден перечень организаций и их структурных подразделений, осуществляющих медицинскую деятельность, подведомственных федеральным органам исполнительной власти, медицинских организаций, которые перепрофилируются для оказания медицинской помощи пациентам с подтвержденным диагнозом новой коронавирусной инфекции COVID-19 или с подозрением на новую коронавирусную инфекцию COVID-19 в стационарных условиях по особому указанию с 13 апреля 2020 г. В перечень этих организаций вошел наш Центр – ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России.

НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского был перепрофилирован в Центр оказания медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией в соответствии с утвержденным Минздравом РФ планом реализации мероприятий по перепрофилированию коечного фонда. Центр развернут на 150 коек, из них 15 коек – реанимационных. Инфекционный Центр начал свою работу с 17 апреля 2020 г.

При поступлении всем пациентам выполнялась МСКТ органов грудной клетки. Исследование проводилось с использованием стандартного протокола для МСКТ органов грудной клетки и high-resolution на мультidetекторном компьютерном томографе Philips Ingenuity CT 64.



Для стандартного протокола были использованы следующие параметры сканирования: коллимация $64 \times 0,625$, реконструкция 1 мм, инкремент 0,5 мм.

Исследование проводили в положении больного лежа на спине с запрокинутыми за голову руками. По сканограмме планировали зону сканирования, включающую в себя грудную клетку.

Оценка полученных изображений производилась в модуле просмотра Dicom-изображений медицинского аппаратно-программного комплекса «АрхиМед» (Med-Ray. Россия, 2004).

Постпроцессинговую обработку осуществляли с использованием программного обеспечения Philips IntelliSpace Portal (Philips Medical Systems, Cleveland).

Процент поражения легочной паренхимы, а также степень тяжести (КТ-1–4) были оценены с использованием рекомендаций «Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов» ГБУЗ города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий ДЗ г. Москвы» версия 2 (17.04.2020) [13].

Кроме первичного КТ-исследования, проводились исследования в динамике – через 4 дня или при изменении клинической картины.

За период с 17 апреля 2020 г. по 18 мая 2020 г. было выполнено 830 КТ-исследований грудной клетки и интерпретированы результаты КТ-исследований из других учреждений, представленных на 123 CD-дисках. Из них: 34 (3,3%) соответствуют

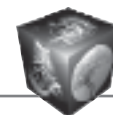
КТ-0, 180 (19%) – КТ-1, 341 (36%) – КТ-2, 261 (27%) – КТ-3 и 136 (14%) – КТ-4. Среднее количество исследований у пациентов по стадиям: 1 – для пациентов со степенью тяжести КТ-0, 2 – для пациентов со степенью тяжести КТ-1, 3 – для пациентов со степенью тяжести КТ-2, 4 – для пациентов со степенью тяжести КТ-3, 3 – для пациентов со степенью тяжести КТ-4.

В данной работе нами проанализирована группа из 69 пациентов, которым на протяжении госпитализации хотя бы раз выставляли объем поражения легких КТ-3 или КТ-4. Всем больным на протяжении госпитализации трижды выполняли тест на ПЦР. Из них у 34 пациентов хоть раз был положительный анализ ПЦР, у остальных 35 присутствовала соответствующая для данного заболевания клиническая картина. Всем больным проводилась базовая трехкомпонентная терапия: калетра (лопинавир/ритонавир), плаквенил и азитромицин. Помимо этого некоторые пациенты получали тоцилизумаб (табл. 1). Условиями для назначения упреждающей противовоспалительной терапии тоцилизумабом являлись сочетание данных КТ органов грудной клетки: значительный объем уплотненной легочной ткани / распространенность поражения легких 50–75% их объема (КТ-3) с 2 и более признаками:

- снижение SpO_2 ,
- СРБ > 60 мг/л или рост уровня СРБ в 3 раза на 8–14-й день заболевания,
- лихорадки >38 °С в течение 5 дней,
- лейкоциты < $3,0-3,5 \cdot 10^9$ /л,
- лимфоциты < $1 \cdot 10^9$ /л и/или < 15% [14].

Таблица 1. Характеристика пациентов и КТ-признаков

Показатель	Всего, n (%)	“Матовое стекло”, n (% от всех с матовым стеклом)	Консолидация, n (% от всех с консолидацией)	p
Количество	69	44	25	
Средний возраст, годы	56,6	59,4	51,7	0,0097
Женщины	27 (39,1)	19 (43,2)	8 (32)	
Мужчины	42 (60,8)	25 (56,8)	17 (68)	
Сопутствующие заболевания	43 (62,3)	31 (70,5)	12 (48)	0,0658
Летальный исход	3 (4,3)	2 (4,5)	1 (4)	0,9165
Выписано на 20.05.2020	62 (89,9)	38 (86,4)	24 (96)	
Среднее число койко-дней	17,2	17,9	16,2	0,2261
Среднее количество дней от появления симптомов до 1-го КТ-исследования	6	5,9	6,3	
ПЦР + (хотя бы раз из 3)	34 (49,3)	23 (52,3)	11 (42,3)	0,5159
Всего 3-е КТ-исследование	65 (94,2)	41 (93,2)	24 (96)	
Всего 4-е КТ-исследование	37 (53,6)	27 (61,4)	10 (40)	
Средняя температура при госпитализации	37,6	37,6	37,7	0,5724
Тоцилизумаб	9 (13)	7 (15,9)	2 (8)	0,3557



Статистический анализ выполняли с помощью программы пакета для статистического анализа данных Statistica (Statistica for Windows, Copyright® by Stat Soft, 1994 лицензионный) с использованием t-критерия Стьюдента для сравнения парных значений в двух подгруппах и построением таблиц сопряженности с процентами по строке и столбцу (критерий χ^2).

Результаты

В группе из 69 пациентов, которые были отображены для оценки динамики “матового стекла” и которым хотя бы раз выставляли степень поражения КТ-3 или КТ-4, у 25 (36%) выявляли участки консолидации легочной ткани; у 44 (64%) пациентов при первичном исследовании преобладало “матовое стекло”.

Среди тех, у кого преобладало “матовое стекло”, у 15 (34%) оно было представлено субплевральными округлыми “очагами”, у остальных 29 (66%) – сливными изменениями. У 43 пациентов в анамнезе отмечались сопутствующие заболевания, среди которых превалировала артериальная гипертензия – 25 (58%).

При сравнении двух групп средний возраст пациентов с наличием изменений по типу консолидации был значительно меньше по сравнению с группой, в которой преобладало “матовое стекло”, 51,7 и 59,4 года соответственно ($p = 0,01$) (см. табл. 1). При сравнении распределения выявленных признаков по возрастным подгруппам 84% пациентов, у которых отмечалась консолидация, были младше 60 лет, среди пациентов в возрасте старше 60 лет преобладало поражение

легочной ткани в виде зон “матового стекла” (52%) ($p = 0,02$) (табл. 2).

В группе пациентов с консолидацией легочной ткани также отмечены меньшее количество сопутствующих заболеваний, летальных исходов, положительных результатов ПЦР, меньшая продолжительность госпитализации и меньшее число случаев применения тоцилизумаба (см. табл. 1).

Несмотря на то что при первичном исследовании средний процент вовлечения легочной паренхимы в группе пациентов с консолидацией легочной ткани был выше (63,3%; $p = 0,04$), исследования в динамике показали значимо меньшие средние значения прироста процента вовлечения паренхимы, которые уже после третьего КТ-исследования приобретали отрицательные значения (8,3 на 2-м и –5,2 на 3-м КТ-исследовании против 18,5 и 3 в группе “матового стекла”; $p = 0,02$ и 0,03 соответственно), то есть регрессия поражения наблюдалась уже при втором исследовании (табл. 3). Общее количество четвертых по счету КТ-исследований у данных пациентов также было меньше, что обусловлено меньшей продолжительностью их госпитализации.

Среднее количество дней от появления симптомов заболевания до госпитализации и выполнения первого КТ-исследования было примерно одинаковым и составляло 5,9 дня в группе с преобладанием “матового стекла” и 6,3 дня в группе с преобладанием консолидации легочной ткани.

При анализе графика распределения количества пациентов с “матовым стеклом” и с консолидацией легочной ткани по срокам от появления симптомов заболевания до первичного КТ-иссле-

Таблица 2. Распределения КТ-признаков по возрастным подгруппам

	Возраст, годы				Всего
	<55	55–59	60–64	≥65	
“Матовое стекло”, n (%)	15 (34)	6 (13,6)	12 (27,3)	11 (25)	44
Консолидация, n (%)	12 (48)	9 (36)	3 (12)	1 (4)	25
Итого	27	15	15	12	69

Таблица 3. Соотношение % вовлечения легочной паренхимы и КТ-признаков

	“Матовое стекло”	Консолидация	p
Средний % вовлечения:			
по 1-му КТ-исследованию	51,7	63,3	0,0413
по 2-му КТ-исследованию	70,2	71,6	0,7572
по 3-му КТ-исследованию	74,2	66,8	0,1333
по 4-му КТ-исследованию	72,9	69,8	0,6063
“Прирост” % вовлечения:			
после 2-го КТ-исследования	18,5	8,3	0,0181
после 3-го КТ-исследования	3	–5,2	0,0346
после 4-го КТ-исследования	–10,6	–13,4	0,5486

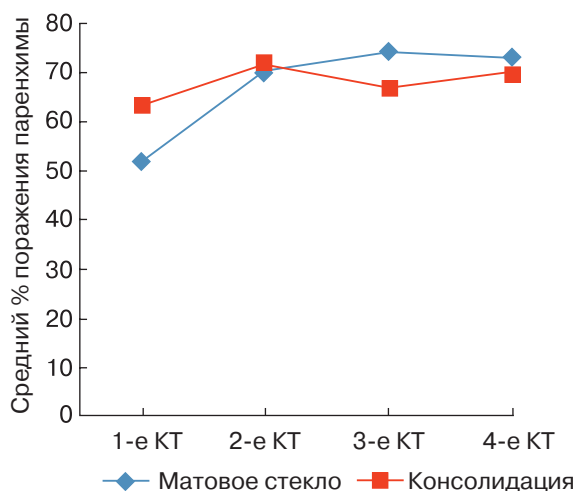


Рис. 1. Объем поражения легочной паренхимы на первом и последующем КТ-исследовании у пациентов в группе с преобладанием “матового стекла” и в группе с преобладанием консолидации легочной ткани.

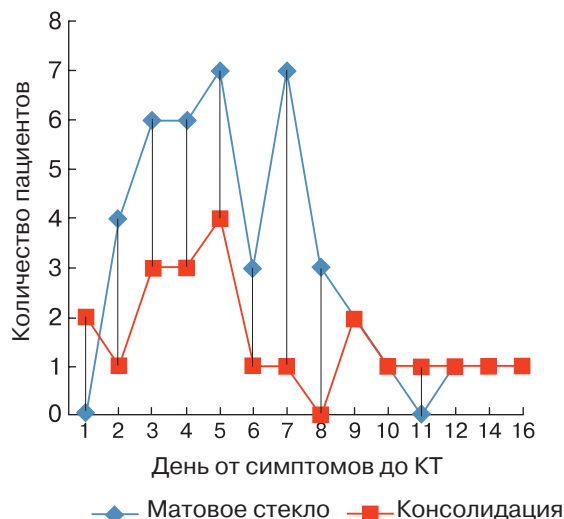


Рис. 2. График распределения количества пациентов с “матовым стеклом” и консолидацией легочной ткани по срокам от появления симптомов заболевания до первичного КТ-исследования.

дования зависимости между преобладающим признаком на компьютерной томограмме и временем от начала заболевания выявлено не было (рис. 1). При этом на 5-й день (день контрольного КТ-исследования) в обеих группах определялось наибольшее число пациентов (рис. 2).

Что касается дальнейших изменений, то в большинстве случаев (72%) КТ-картина развивалась из “матового стекла” в его консолидацию, распространенность которой уменьшалась при контрольных КТ-исследованиях, и в конечном итоге остава-

лись единичные “тяжи”. У 19 (28%) из 69 пациентов участки консолидации превращались обратно в участки “матового стекла”. Это обусловлено восстановлением воздушности участков консолидации, а также появлением новых участков “матового стекла” в ранее неизменной легочной ткани (рис. 3, 4). В случае постепенного перехода консолидации в зоны “матового стекла” новые зоны “матового стекла” отличаются от новых участков инфекции более “нежной” структурой (меньшей плотностью) (рис. 5).

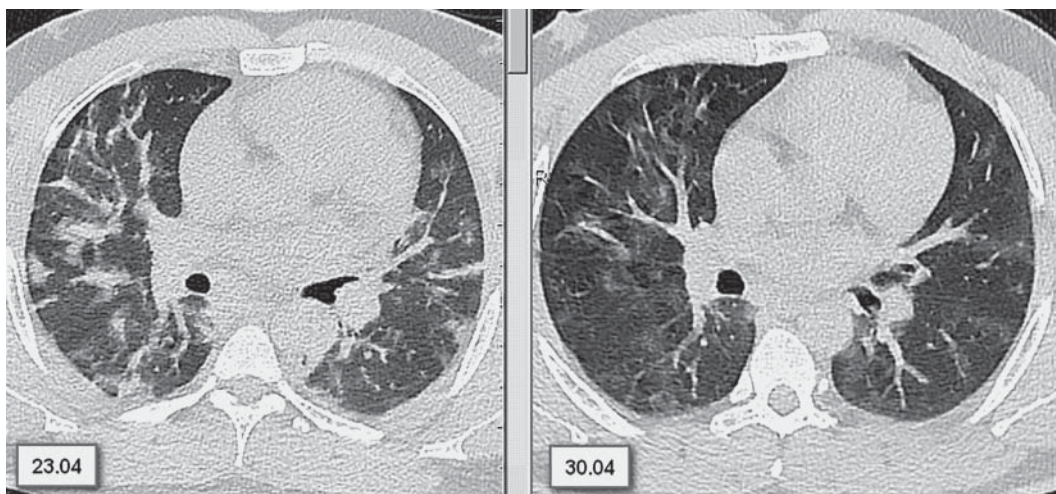


Рис. 3. Естественная динамика КТ-симптомов. При первичном КТ-исследовании от 23.04.2020 определялись множественные билобарные полисегментарные участки консолидации легочной ткани. При контрольном исследовании от 30.04.2020 отмечается “расправление” участков консолидации и преобладание зон “матового стекла”.

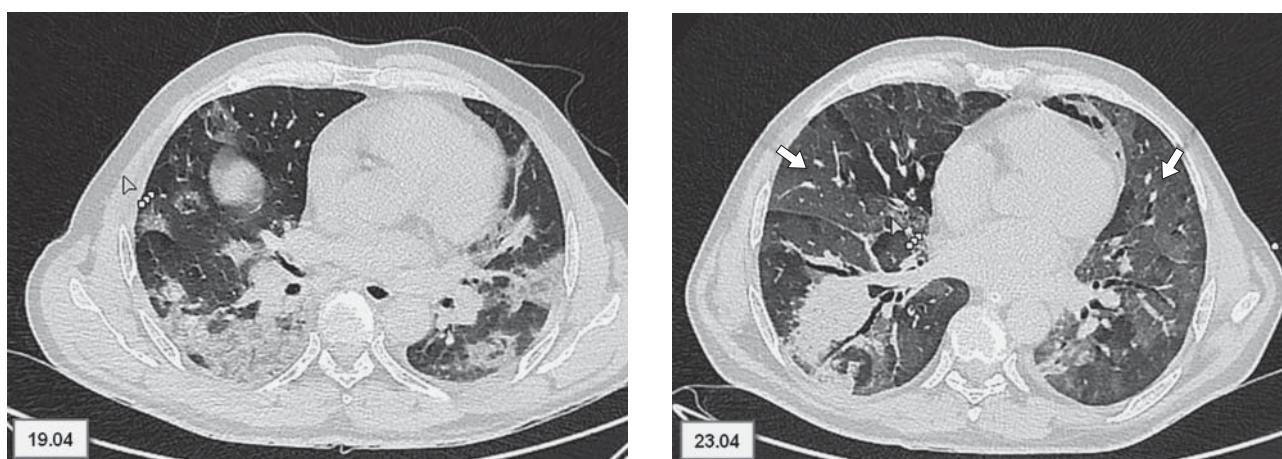
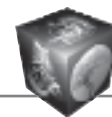


Рис. 4. Отрицательная динамика КТ-симптомов. При КТ-исследовании от 19.04.2020 преимущественно в периферических отделах легких определяются множественные участки консолидации. При контрольном исследовании от 23.04.2020 определяется появление “свежих” сливных участков “матового стекла”.

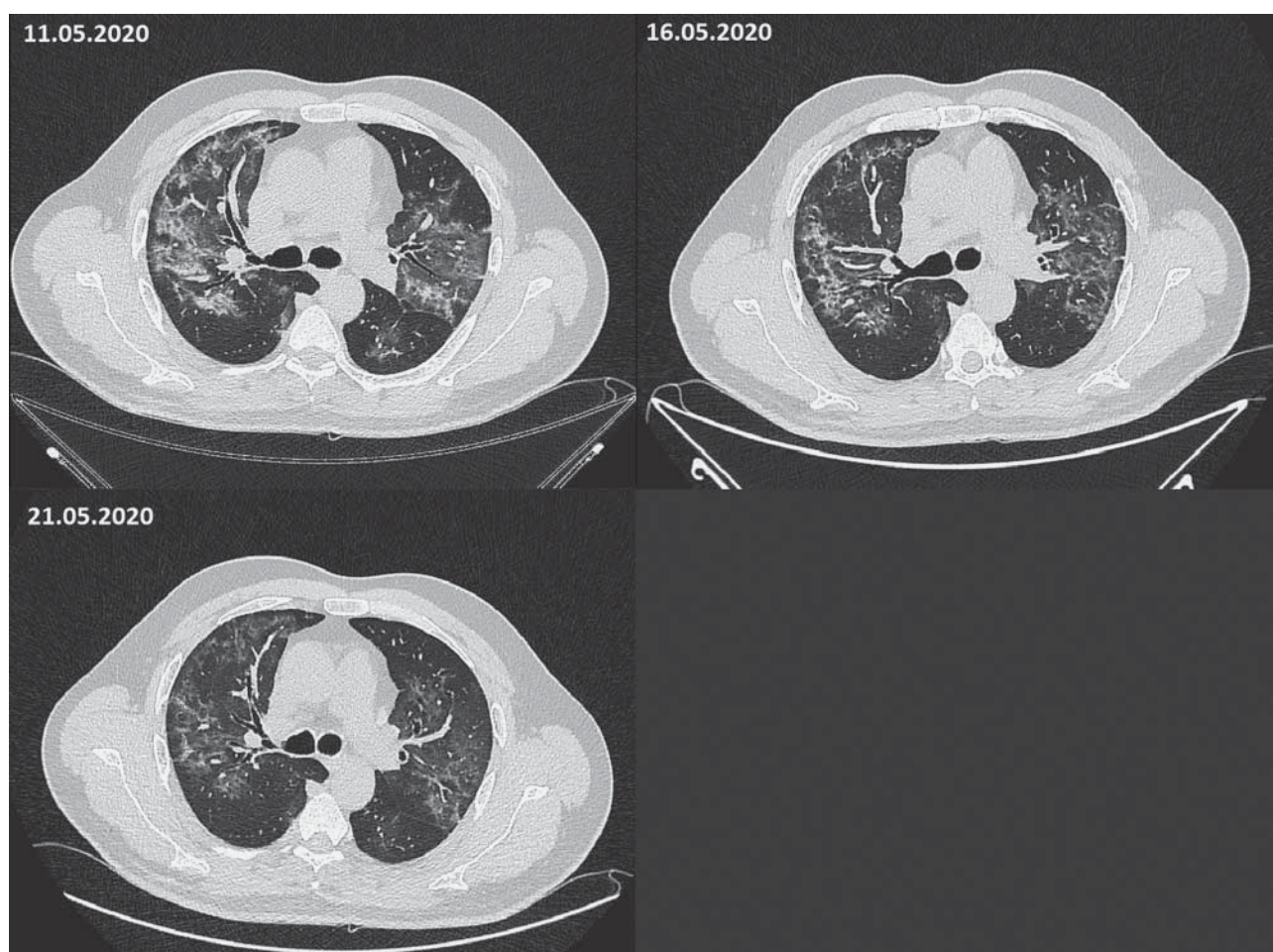


Рис. 5. При КТ-исследовании от 11.05.2020 полисегментарно определяются участки консолидации легочной ткани. При контрольных исследованиях от 16.05.2020 и 21.05.2020 определяется постепенный переход участков консолидаций в зоны “матового стекла”, при этом появившиеся зоны отличаются от новых участков инфекции более “нежной” структурой.



Обсуждение

Описанная в литературе КТ-семиотика вирусной пневмонии COVID-19 (многочисленные периферические уплотнения легочной ткани по типу “матового стекла”, консолидация легочной ткани, ретикулярные изменения, утолщения плевры, субплевральные просветления (по типу воздушных полос), симптом воздушной бронхограммы, утолщение междолькового интерстиция по типу “булыжной мостовой” (англ. “crazy-paving” sign), “halo”, обратное “halo” [12]) четко прослеживалась и у наших пациентов, однако характеристика симптомов первичного КТ-исследования зависела от сроков между началом заболевания и первичным КТ-исследованием.

Обращают на себя внимание особенности локализации и распространенности “матового стекла” на ранней стадии, выявляемые при первичном КТ-исследовании.

Чаще всего “матовое стекло” было билатеральным – у 68 (98%) пациентов, только субплевральные участки поражения определялись у 23 (33%), но были пациенты, у которых при КТ-исследовании выявлялись участки “матового стекла” как периферической, так и центральной локализации – 37 (54%), только центральной – 9 (13%) (рис. 6–8).

Среди типичных проявлений симптома “матового стекла” выявлялись либо сливные очаги – в 44 (64%) случаях на первичной компьютерной томограмме, либо округлые очаги – в 25 (36%) случаях (рис. 9, 10).

Вокруг легочных сосудов эти зоны располагались в 100% исследований, как вокруг артерий, так и вен (что подтверждено в том числе и данными 5 КТ-исследований с контрастным усилением) (рис. 11).

В 16 (24%) случаях из 69 отмечалось поражение дорсальных отделов, в 48 (69%) – хаотичное поражение разных сегментов, как периферической, так и центральной локализации (рис. 12–14).

С чем связана такая локализация “матового стекла”? По нашему предположению, инфицирование вирусом SARS-CoV-2 идет двухэтапно.

Сначала вирус воздушно-капельным или контактным путем попадает на рецепторы ACE-2 эпителиоцитов в ротоглотке. Возникает болевой синдром, появляются участки воспаления слизистой, которые содержат вирус.

Взрослые люди и пожилые, как правило, спят на спине. У многих из них есть ночное апноэ. Когда дыхательная пауза заканчивается, наступает резкий вдох, то есть форсированная подача воздуха в легкие. Частицы подсыхающей слизи с поверхности ротоглотки, содержащие вирус, воздушным

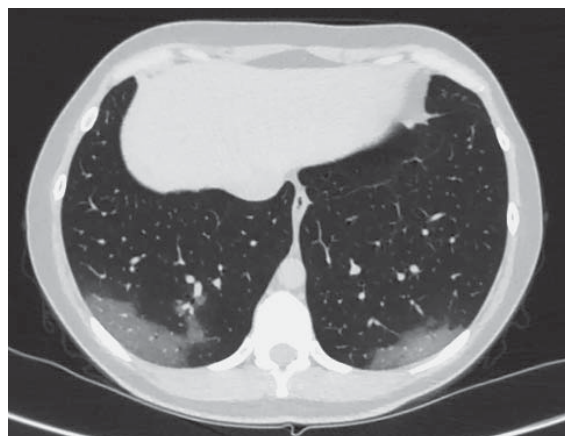


Рис. 6. Компьютерная томограмма легких высокого разрешения. Женщина 26 лет. Билатеральные участки “матового стекла” в периферических отделах легких.

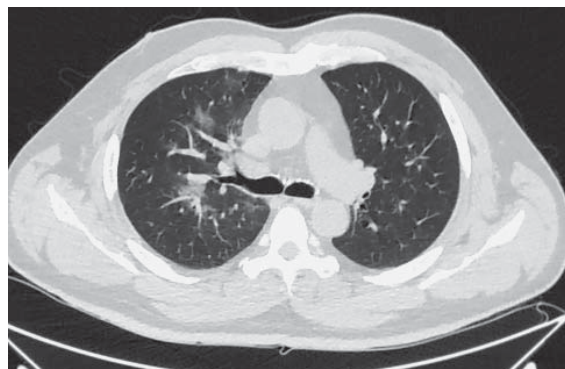


Рис. 7. Компьютерная томограмма легких высокого разрешения. Мужчина 60 лет. Участки “матового стекла” преимущественно в центральных отделах правого легкого.



Рис. 8. Компьютерная томограмма легких высокого разрешения. Мужчина 63 лет. При первичном КТ-исследовании определяются билатеральные участки “матового стекла” как в периферических отделах легких, так и центральных.

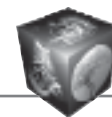


Рис. 9. Компьютерная томограмма легких высокого разрешения. Мужчина 42 лет. Полисегментарно определяются сливные участки "матового стекла".

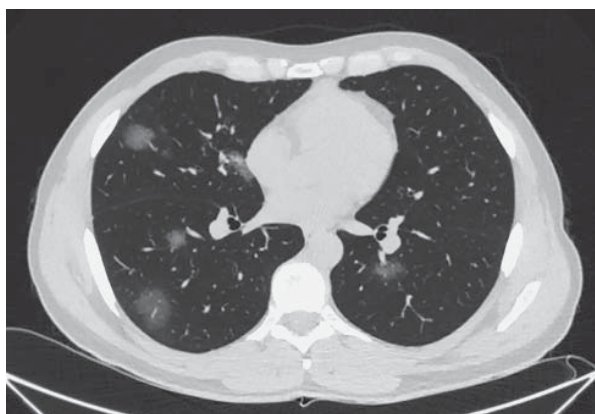


Рис. 10. Компьютерная томограмма легких высокого разрешения. Мужчина 38 лет. Определяются округлые участки "матового стекла".



Рис. 11. Компьютерная томограмма легких высокого разрешения. Мужчина 63 лет. КТ легких выполнена с контрастным усилением, стрелкой указана легочная артерия, по ходу которой определяются изменения по типу "матового стекла".

потоком форсированного вдоха заносятся на периферию легких и под воздействием гравитации оседают на поверхности альвеол дорсальных отделов.

Если человек спит на боку, первичное поражение легких будет в периферических боковых отделах соответствующей стороны.

При длительном общении с больным или носителем COVID-19 при вдыхании аэрозоли, содержащей капельки мокроты, инфицированной вирусом, вероятно контаминация множества сегментарных бронхов и бронхиол и далее альвеол обоих легких как центральной, так и периферической локализации.

От чего еще зависит интенсивность, локализация и распространенность "матового стекла"? Степени этих изменений могут зависеть от точки приложения максимального количества контаминирующего субстрата, интенсивности репликации вируса, пола, возраста пациента, образа его жизни и сопутствующих патологических состояний. В дальнейшем по завершении работы "Госпиталя COVID-19" мы планируем изучить факторы влияния более полно на всей группе госпитализированных пациентов.

Сопоставление контрольных КТ-исследований с данными первичного обследования показало, что "матовое стекло" во всех случаях достаточно быстро прогрессирует в ту или иную сторону. А все остальные описанные в литературе легочные симптомы COVID-19 (консолидации легочной ткани, перилобулярные уплотнения, симптом воздушной бронхограммы, утолщение междолькового интерстиция по типу "булыжной мостовой", "halo", обратное "halo") – это следствия развития "матового стекла". На стадии прогрессии они постепенно, максимально к пиковой стадии (до 14 дней от начала симптомов), замещаются зонами консолидации в 100% случаев.

Эффект воздушной бронхограммы на фоне консолидаций у наших пациентов всегда сохранялся. То есть бронхи и бронхиолы при COVID-19 проходимы и почти не вовлекаются в процесс при отсутствии присоединения бактериальной инфекции.

У 4 наших пациентов из 69 было зафиксировано присоединение бактериальной пневмонии. Симптом воздушной бронхограммы при этом отсутствовал (рис. 15).

Расширение легочных сосудов, подходящих к очагам поражения, наблюдалось в 52 (75%) случаях (рис. 16).

Ко второму КТ-исследованию (10–14-й день), патологические участки ("матовые стекла") "усы-

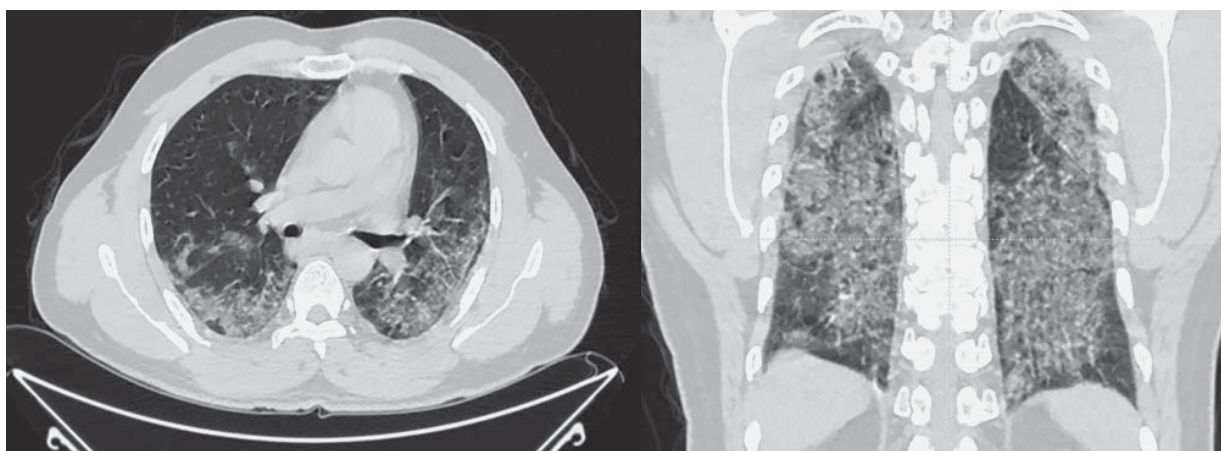


Рис. 12. Компьютерные томограммы легких высокого разрешения. Мужчина 45 лет. В большей степени поражены дорсальные отделы легких.

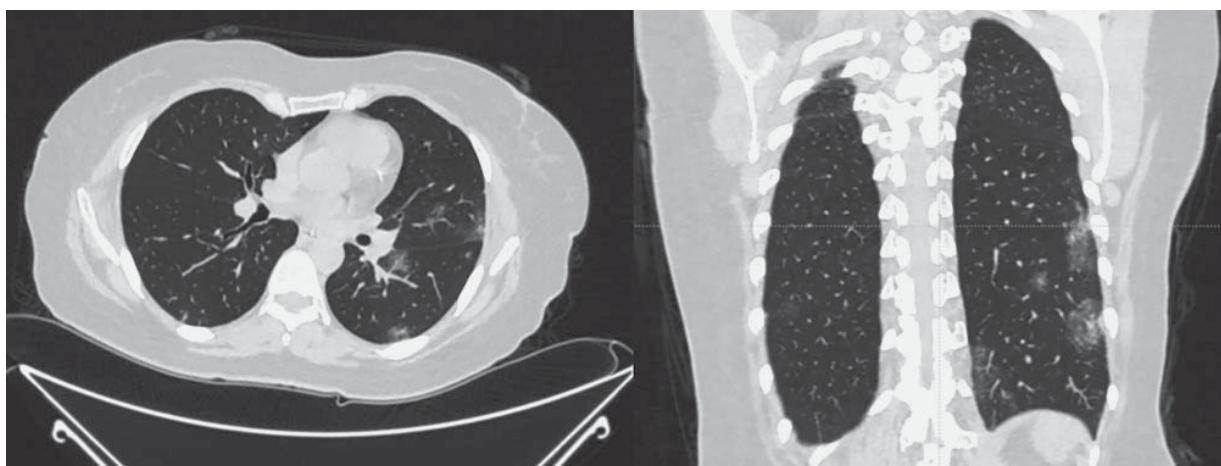


Рис. 13. Компьютерные томограммы легких высокого разрешения. Женщина 49 лет. Поражены преимущественно периферические отделы левого легкого.

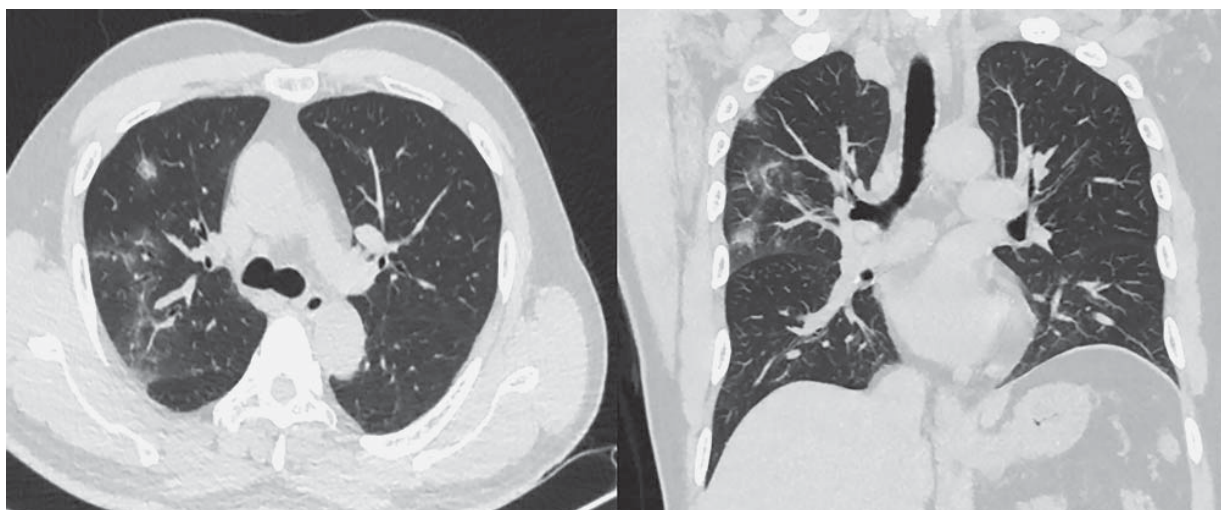


Рис. 14. Компьютерные томограммы легких высокого разрешения. Мужчина 58 лет. Поражены преимущественно периферические отделы правого легкого.

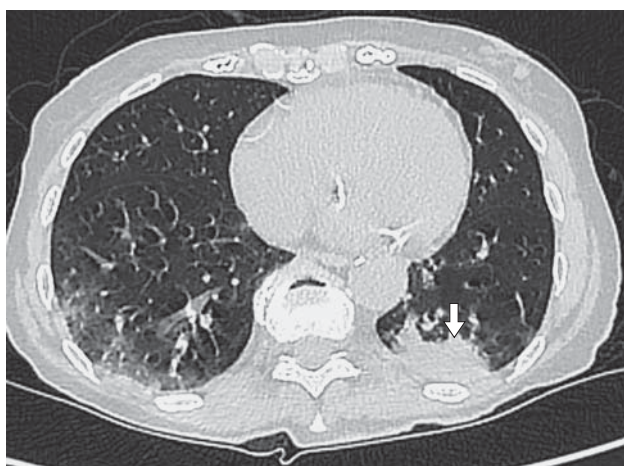
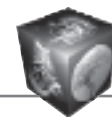


Рис. 15. Компьютерная томограмма легких высокого разрешения. Женщина 81 года. На фоне течения вирусной пневмонии в левой нижней доле определяется зона консолидации легочной ткани, характерная для присоединения бактериальной инфекции, с отсутствием симптома воздушной бронхографии (стрелка).

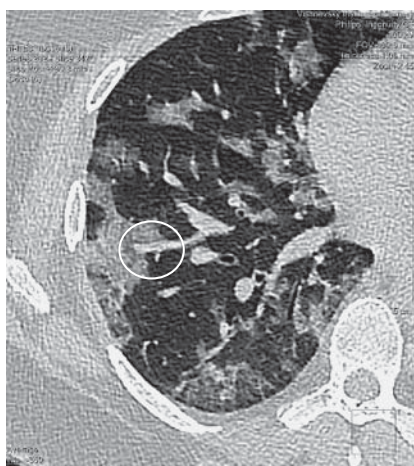


Рис. 16. При КТ-исследовании наблюдается расширение легочных сосудов, подходящих к очагам поражения.

хают” и превращаются в ретикулярные изменения: единичные ретикулярные тяжи, “матовое стекло” с более “нежной структурой”, в “грубое мощение” или “crazy paving” и симптом “тающего сахара”.

При первичных КТ-исследованиях легких на ранних стадиях (до 5 дней от появления симптомов) у 25 из 69 наших пациентов преобладали зоны консолидации легочной ткани. Средний возраст пациентов с преобладающим симптомом консолидации легочной ткани при первичном КТ-исследовании был ниже среднего возраста пациентов с симптомом “матового стекла” – 51,7 и 59,4 года соответственно.

Можно предположить, что быстрая консолидация легочной ткани является проявлением более

мощного иммунного ответа у лиц молодого возраста. Анализ этого вопроса и сбор данных нами продолжаются.

Таким образом, есть два варианта развития болезни COVID-19, выявленной при первичной КТ-диагностике.

Первый вариант – когда при первичном КТ-исследовании наблюдается типичная картина наличия участков “матового стекла”. Далее при втором контрольном КТ-исследовании определяется прогрессия существующих изменений и, когда клинические проявления болезни идут на спад и пациент выздоравливает, при КТ-исследовании определяется замещение участков “матового стекла” консолидацией и ретикулярными изменениями легочной ткани.

При втором варианте по данным первичного КТ-исследования определяются уплотнения легочной ткани – ее консолидация и остаточные проявления “матового стекла”. Второе КТ-исследование приходится уже на время более выраженных ретикулярных изменений в легочной ткани. А при третьем КТ-исследовании фактически можно наблюдать КТ-картину легких реконвалесцента.

Из этого следует, что если у больного COVID-19 имелись единичные участки “матового стекла”, а при контрольном КТ-исследовании их развитие прогрессирует, и с фазы КТ-1 пациент переходит в фазу КТ-3, то это естественная фаза развития данного заболевания и соответственно COVID-19 у такого пациента был выявлен на ранней стадии. Оценка динамики развития изменений в легких показала, что течение COVID-19 соответствует параболе, и заболевание неизбежно выходит на пик своего развития, который характеризуется более высокой КТ-стадией процесса с последующим регрессом патологических изменений в легких.

В зависимости от этапов развития COVID-19 и соответственно ухудшения клинического состояния пациента, первичные КТ-исследования могут быть сделаны на разных стадиях прогрессии заболевания. Их следует различать и правильно интерпретировать, описывая КТ-семиотику заболевания и оценивая его прогноз.

Существуют разные теории патофизиологии процесса, который происходит в легочной ткани при COVID-19.

Мы больше склоняемся к ведущей теории, которая заключается в том, что вирус SARS-CoV-2 вступает во взаимодействие с тканями организма через рецепторы ангиотензинконвертирующего энзима ACE-2, которые находятся в разных тканях, в большинстве своем в легочной паренхиме: в легочных альвеолах и в бронхах, а также в носоглотке, сердце и сосудах [15].



Проанализировав статьи других авторов [16, 17] и основываясь на собственном опыте, мы поддерживаем теорию проникновения вируса SARS-CoV-2 в альвеолярную или эндотелиальную клетку через рецепторы ACE2 с последующей ее деструкцией. Накопление множества таких разрушенных клеток и межклеточной жидкости в легочной доле приводит к отеку пораженных долек [18], что отражается на КТ-изображениях как “матовое стекло”, а затем и к кровоизлияниям в альвеолы и микротромбозам легочных сосудов, являющихся субстратом симптома “консолидации”.

Вторым путем инфицирования легких, вероятно, является путь проникновения вируса через воспаленные стенки сосудов (при васкулитах), что мы также наблюдали при КТ (рис. 17).

В 2006 г. К. Kuba и соавт. [19] изучали SARS-CoV, который в 2006 г. вызывал острый респираторный синдром. Исследования проводились на мышах. Потеря экспрессии ACE-2 у мышей-мутантов привела к повышенной проницаемости сосудов, увеличению отека легких, накоплению нейтрофилов и ухудшению функции легких.

Это похоже на патогенез SARS-CoV-2. Если вирус разрушает рецептор ACE-2, разрушает альвеолы, то это ведет к аналогичным изменениям, которые были описаны еще в 2006 г. Вирус попадает внутрь клетки, затем наступают репликация вируса и разрушение клетки.

В статье М. Askermann и соавт. [16] описывается и сравнивается патоморфологическая картина легких пациентов, умерших от острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) при COVID-19 и при гриппе H1N1. Отличительная особенность при COVID-19 была в наличии повреждения эндотелиальных клеток, наличии в них вируса, тромбоза, микроангиопатии легочных капилляров и выраженного ангиогенеза. Экспрессия ACE-2 была более выраженной у умерших от ОРДС при COVID-19. Это также подтверждает вышеупомянутую теорию и дает возможность рассуждать о природе изменений, выявляемых на компьютерных томограммах.

Таким образом, можно предположить, что “матовое стекло” при COVID-19 отражает фазу отека легких, то есть наличия транссудата, лейкоцитов и детрита разрушенных клеток легкого.

Далее цитопатический эффект нарастает, происходит образование гиалиновых мембран, прогрессирует интерстициальное воспаление и повреждение эпителия с кровоизлияниями и микротромбозами. Это, наиболее вероятно, соответствует зонам консолидации легочной ткани, которые мы видим при КТ.

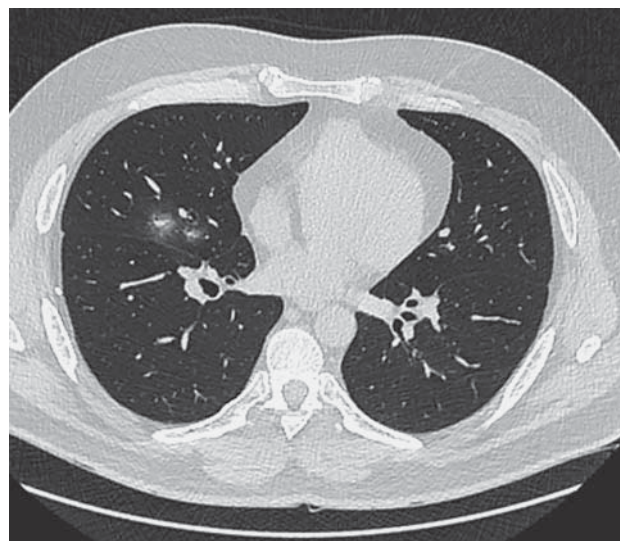


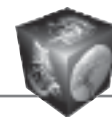
Рис. 17. Компьютерная томограмма легких высокого разрешения. Участки “матового стекла” определяются по ходу легочных сосудов при проникновении вируса через воспаленные стенки сосудов (при васкулитах).

Затем происходит лизис гемоглобина и, вероятно, активный фагоцитоз. Альвеолы, заполненные продуктами распада гемоглобина, лейкоцитами и транссудатом, постепенно освобождаются от такого содержимого и восстанавливают свою воздушность, что на томограммах выглядит как “матовое стекло” “нежной” структуры. То есть это КТ-признак регресса патологических изменений.

Однако часть авторов считают, что фиброз в некоторых случаях остается [20], и это может быть обусловлено тем, что разрушенные альвеолы не восстанавливаются, замещаются соединительной тканью и в дальнейшем необратимо остаются зонами консолидации – зонами “нежного” или “грубого” фиброза. Также они предполагают [20, 21], что появление консолидации легочной ткани может быть плохим прогностическим признаком, так как это сопряжено с формированием фиброза.

По полученным нами данным за первый месяц работы “Госпиталя COVID-19” судить о развитии фиброза у реконвалесцентов пока рано из-за достаточно короткого срока наблюдения за пациентами.

Тем не менее мы все же считаем, что фиброз остается у пациентов, у которых было отмечено присоединение пневмонии бактериальной природы. Без присоединения бактериальной инфекции в паренхиме легочной ткани остаточные изменения не наблюдаются. А сама консолидация легочной ткани на компьютерной томограмме обусловлена кровоизлияниями [22] в просвет альвеол.



и расширенными лимфатическими, венозными сосудами. Когда воспалительная реакция прекращается, сосуды спадаются, излившаяся кровь лизируется и участки консолидации более не определяются.

Вероятно, КТ-признак “расширение легочных сосудов” [23] можно использовать для оценки прогноза течения заболевания.

В целом следует подчеркнуть, что КТ легких при COVID-19 – это обширная тема для дискуссий по проблеме, которую мир начинает лишь осознать и с которой нам теперь придется сосуществовать и преодолевать трудности, ею создаваемые.

Заключение

В этой статье, посвященной КТ легких у пациентов в условиях пандемии COVID-19, представлен анализ нашего опыта в течение первого месяца работы “Госпиталя COVID-19”.

Анализ выявленных КТ-признаков на всем протяжении развития пневмонии при COVID-19 осуществлен на группе 69 пациентов с КТ-3 и КТ-4. Согласно полученным нами данным, появление консолидации при первичном исследовании, вероятно, не связано со сроком давности заболевания и может быть обусловлено более благоприятным течением процесса. Поскольку работа “Госпиталя Covid-19” не завершена, сбор фактических данных и их анализ продолжают и будут представлены в последующих публикациях.

Участие авторов

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

Семенов Ф.М. – организация процесса лечения пациентов и работы по сбору первичных данных.

Кузнецова С.Ю. – организация работы IT-системы, идеология электронной истории болезни, написание текста статьи.

Шантаревич М. Ю. – сбор и анализ первичных КТ-данных, написание текста статьи.

Замятина К.А. – сбор и анализ первичных КТ-данных, написание текста статьи, внесение дополнений и изменений в текст, анализ англоязычной литературы.

Сташкис В.И. – сбор и анализ первичных КТ-данных, написание текста статьи, внесение дополнений и изменений в текст, анализ англоязычной литературы.

Кондратьев Е.В. – анализ англоязычной литературы.

Козлова А. В. – организация работы с пациентами, обеспечение работы по сбору данных ПЦР-тестов.

Плотников Г.П. – организация процесса и лечение пациентов в реанимационном отделении и в палате интенсивной терапии, подбор индивидуальной терапии, первичный анализ результатов лечения.

Попов В.А. – организация процесса и лечение пациентов в инфекционном отделении, подбор индивидуальной терапии, первичный анализ результатов лечения.

Чупин А.В. – организация процесса и лечение пациентов в инфекционном отделении, подбор индивидуальной терапии, первичный анализ результатов лечения.

Грицкевич А.А. – организация процесса и лечение пациентов в инфекционном отделении, подбор индивидуальной терапии, первичный анализ результатов лечения.

Чилилов А.М. – организация процесса и лечение пациентов в инфекционном отделении, подбор индивидуальной терапии, первичный анализ результатов лечения.

Печетов А.А. – организация процесса и лечение пациентов в инфекционном отделении, подбор индивидуальной терапии, первичный анализ результатов лечения.

Хохлов В.А. – идеология электронной истории болезни и ее реализация, работа с клиническими и лабораторными данными пациентов.

Курочкина А.И. – статистическая обработка данных КТ-исследований.

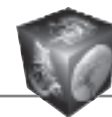
Калинин Д.В. – патолого-морфологические и рентгенологические сопоставления, анализ литературы.

Список литературы

- Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., Liu L., Shan H., Lei C.L., Hui D.S.C., Du B., Li L.J., Zeng G., Yuen K.Y., Chen R.C., Tang C.L., Wang T., Chen P.Y., Xiang J., Li S.Y., Wang J.L., Liang Z.J., Peng Y.X., Wei L., Liu Y., Hu Y.H., Peng P., Wang J.M., Liu J.Y., Chen Z., Li G., Zheng Z.J., Qiu S.Q., Luo J., Ye C.J., Zhu S.Y., Zhong N.S.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1708–1720. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32109013; PMCID: PMC7092819.
- WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- World Health Organization. Pneumonia of unknown cause – China. Accessed January 5, 2020. <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/>
- Gorbalenya A.E., Baker S.C., Baric R.S., de Groot R.J., Drosten C., Gulyaeva A.A., Haagmans B.L., Lauber C., Leontovich A.M., Neuman B.W., Penzar D., Perlman S., Poon L.L.M., Samborskiy D.V., Sidorov I.A., Sola I., Ziebuhr J. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* 2020; 5 (4): 536–544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
- Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Indian J. Pediatr.* 2020; 87 (4): 281–286. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03263-6>. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32166607; PMCID: PMC7090728.
- Coronavirus disease (COVID-19) Situation dashboard. World Health Organization, 24 May 2020. <https://covid19.who.int>



7. Infantino M., Damiani A., Gobbi F.L., Grossi V., Lari B., Macchia D., Casprini P., Veneziani F., Villalta D., Bizzaro N., Cappelletti P., Fabris M., Quartuccio L., Benucci M., Manfredi M. Serological Assays for SARS-CoV-2 Infectious Disease: Benefits, Limitations and Perspectives. *Isr. Med. Assoc. J.* 2020; 22 (4): 203–210. PMID: 32286019.
8. Zhai P., Ding Y., Wu X., Long J., Zhong Y., Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020; 55 (5): 105955. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105955>. Epub 2020 Mar 28. PMID: 32234468. PMCID: PMC7138178.
9. 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. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>. PMID: 32169119; PMCID: PMC7068984.
10. Xie X., Zhong Z., Zhao W., Zheng C., Wang F., Liu J. Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology.* 2020 Feb 12:200343. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200343>. Epub ahead of print. PMID: 32049601.
11. 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 Feb 19:200432. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200432>. Epub ahead of print. PMID: 32073353.
12. Ye Z., Zhang Y., Wang Y., Wang Y., Huang Z., Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur. Radiol.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06801-0>. Published: 19 March 2020
13. Морозов С.П., Проценко Д.Н., Сметанина С.В., Андрейченко А.Е., Амброси О.Е., Баланюк Э.А., Владимировский А.В., Ветшева Н.Н., Гомболевский В.А., Епифанова С.В., Ледихова Н.В., Лобанов М.Н., Павлов Н.А., Панина Е.В., Полищук Н.С., Ридэн Т.В., Соколова И.А., Тураилова Е.В., Федоров С.С., Чернина В.Ю., Шулькин И.М. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов. М.: ДЗ г. Москвы, 2020. 81 с. http://medradiology.moscow/f/luchevaya_diagnostika_koronavirusnoj_infekcii_covid-19_v2.pdf
14. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.2020). 165 с. https://www.rosminzdrav.ru/ministry/med_covid19
15. Wadman M., Couzin-Frankel J., Kaiser J., Maticic C. How does coronavirus kill? Clinicians trace a ferocious rampage through the body, from brain to toes. 2020; 6: 45 P.
16. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F., Vanstapel A., Werlein C., Stark H., Tzankov A., Li W.W., Li V.W., Mentzer S.J., Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020 May 21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>. Epub ahead of print. PMID: 32437596.
17. Lan J., Ge J., Yu J., Shan S., Zhou H., Fan S., Zhang Q., Shi X., Wang Q., Zhang L., Wang X. Crystal structure of the 2019-nCoV spike receptor-binding domain bound with the ACE2 receptor. <https://doi.org/10.1101/2020.02.19.956235>. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.19.956235v1.article-info>
18. Lax S.F., Skok K., Zechner P., Kessler H.H., Kaufmann N., Koelblinger C., Vander K., Bargfrieder U., Trauner M. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome: Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Ann. Intern. Med.* 2020 May 14. <https://doi.org/10.7326/M20-2566>. Epub ahead of print. PMID: 32422076.
19. Kuba K., Imai Y., Rao Sh., Jiang Ch., Penninger J.M. Lessons from SARS: control of acute lung failure by the SARS receptor ACE2. *J. Mol. Med. (Berl)*. 2006; 84 (10): 814–820. <https://doi.org/10.1007/s00109-006-0094-9>. PMID: 16988814 PMCID: PMC7079827
20. Yu M., Liu Y., Xu D., Zhang R., Lan L., Xu H. Prediction of the Development of Pulmonary Fibrosis Using Serial Thin-Section CT and Clinical Features in Patients Discharged after Treatment for COVID-19 Pneumonia. *Korean J. Radiol.* 2020; 21 (6): 746–755. <https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0215>. PMID: 32410413. PMCID: PMC7231610.
21. Xu Y.H., Dong J.H., An W.M., Lv X.Y., Yin X.P., Zhang J.Z., Dong L., Ma X., Zhang H.J., Gao B.L. Clinical and computed tomographic imaging features of novel coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2. *J. Infect.* 2020 Apr; 80 (4): 394–400. <https://orcid.org/10.1016/j.jinf.2020.02.017>. Epub 2020 Feb 25. PMID: 32109443. PMCID: PMC7102535.
22. Tian S., Xiong Y., Liu H., Niu L., Guo J., Liao M., Xiao S.Y. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod. Pathol.* 2020: 1–8. <https://orcid.org/10.1038/s41379-020-0536-x>. Epub ahead of print. PMID: 32291399. PMCID: PMC7156231.
23. Albarello F., Pianura E., Di Stefano F., Cristofaro M., Petrone A., Marchioni L., Palazzolo C., Schininà V., Nicastrì E., Petrosillo N., Campioni P., Eskild P., Zumla A., Ippolito G. COVID 19 INMI Study Group. 2019-novel Coronavirus severe adult respiratory distress syndrome in two cases in Italy: An uncommon radiological presentation. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 93: 192–197. <https://orcid.org/10.1016/j.ijid.2020.02.043>. Epub 2020 Feb 26. PMID: 32112966. PMCID: PMC7110436.



Introduction

A new coronavirus infection COVID-19 is an ongoing viral pandemic that has arisen in Southeast Asia and has quickly spread all over the world [1, 2]. The first cases of the new coronavirus infection were reported in December 2019 in Wuhan, China [3].

COVID-19 is a potentially severe acute respiratory infection caused by beta-coronavirus SARS-CoV-2 [4]. Symptoms, typical of the new coronavirus infection, are fever, cough, sore throat, shortness of breath [5].

On 24 May 2020, 5267419 confirmed cases of the infection and 341155 deaths were registered worldwide. In Russia, at the same date, 344481 confirmed cases of COVID-19 with 3541 deaths were recorded [6].

Modern diagnostic tests of the new coronavirus infection include molecular recognition and serological testing for IgG and/or IgM (RDT, ELISA and neutralization reactions) [7].

Molecular diagnostic methods include reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR), real-time RT-PCR (rRT – PCR) and isothermal amplification with reverse transcription loop (RT – LAMP) [8].

The “gold standard” in COVID-19 diagnosis is testing for nucleic acids – real-time reverse transcription polymerase chain reaction [9].

However, recent studies have shown the importance of computed tomography, when patients with a still negative PCR test [10] are being diagnosed, and its high sensitivity (up to 98%) [11]. Moreover, CT provides important information not only for diagnostics, but also for assessing the progress of the disease and the patient’s response to the treatment administered [12].

The research goal comprises primary analysis of CT examinations results and their interpretation by comparing with the data already available in the literature.

Material and methods

In order to organize the provision of timely and high-quality medical care to the patients with the new coronavirus infection COVID-19 confirmed diagnosis or with a suspicion of the new coronavirus infection COVID-19, the Government of the Russian Federation directed a government edict No. 844-r dated April 2, 2020. At the suggestion of Ministry of Health of the Russian Federation, a list of organizations and their structural divisions, carrying out medical activities, subordinate to federal executive authorities, medical organizations that were redesigned to provide hospital medical care to the patients with the new coronavirus infection COVID-19 confirmed diagnosis or with the

new coronavirus infection COVID-19 suspected, was approved under special instructions from April 13, 2020. The list of these organizations included our center: the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Surgery named after A.V. Vishnevsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation.

NMRC of surgery named after A.V. Vishnevsky 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.

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

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).

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 (CT-1–4) 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 (04.17.2020) [13].

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

During the period from April 17, 2020 to May 18, 2020, 830 chest CT scans were performed and results of 123 CDs with CT scans made by other institutions were interpreted. Among them: 34 (3.3%) comply with CT-0, 180 (19%) – CT-1, 341 (36%) – CT-2, 261 (27%) – CT-3 and 136 (14%) – CT-4. Average number of examinations of patients by stages: 1-for



patients with CT-0 severity, 2-for patients with CT-1 severity, 3-for patients with CT-2 severity, 4-for patients with CT-3 severity, and 3-for patients with CT-4 severity.

On the primary stage, we have analysed in a more detail way a group of 69 patients, who were diagnosed with CT-3 or CT-4 volume of lung damage at least once during hospitalization. The patients underwent PCR analysis three times during hospitalization. Among 69 patients, 34 patients had a positive PCR test at least once, the remaining 35 patients had a clinic, corresponding with this disease. All patients underwent basic three-component therapy: kaletra (lopinavir / ritonavir), plaquenil, and azithromycin. In addition, some patients received tocilizumab (refer to Table 1). The conditions for prescription of prophylactic anti-inflammatory therapy with tocilizumab were a combination of thoracic region CT data: a significant volume of compressed lung tissue / prevalence of lung damage 50–75% of their volume (CT-3) with 2 or more signs:

- decrease in SpO_2 ,
- $CRP > 60$ mg / l or a 3 times increase in CRP level on 8–14 days of illness,
- fever > 38 °C for 5 days,
- white blood cells $< 3.0 - 3.5 \cdot 10^9$ / l,
- lymphocytes $< 1 \cdot 10^9$ / l and / or $< 15\%$ [14].

Statistical analysis was performed using the STATISTICA software package for statistical data analysis ("Statistica" for Windows, Copyringht® by Stat Soft, 1994 licensed) using the Student's t-test to compare pair values in two groups and the Chi-square test for constructing contingency tables with percent by row and column.

Results

In a group of 69 patients, who were selected to assess the dynamics of ground-glass opacity (GGO) and who were at least once diagnosed with CT-3 or CT-4 damage, GGO prevailed in 44 cases (64%) and in 25 cases (36 %) consolidation of lung tissue was observed.

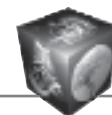
Among those, in whose tests ground-glass opacity prevailed, it was represented by subpleural rounded "foci" in 15 cases (34%), in the other 29 cases (66%), it was represented by diffuse changes. 43 patients had a concomitant disease in past medical history, among which arterial hypertension prevailed – 25 cases (58%). When comparing the two groups, the average age of the patients with consolidation changes was statistically significantly lower than one of the group, where ground-glass opacity prevailed, – 51.7 and 59.4 years, respectively ($p = 0.01$) (Table 1). The distribution of CT signs by age subgroups showed 84% of patients with consolidation were younger than 60 years old, and among those who had GGO prevailed, 52% were 60 years old or older ($p = 0.02$) (Table 2).

In the group of patients with pulmonary tissue consolidation, there were fewer concomitant diseases, fatal outcomes, positive PCR test results, a shorter hospitalization period, and fewer cases of tocilizumab administration were noted (Table 1).

Although at the initial examination the average percentage of pulmonary parenchyma involvement in the group of patients with lung tissue consolidation was higher (63.3%; $p = 0.04$), follow-up examinations showed a statistically significantly lower average values of the increase in the percentage of involvement of the parenchyma, which acquired negative values

Table 1. Patients and CT features

	Total, n (%)	Ground-glass opacity, n (% of all with GGO)	Consolidation, n (% of all with consolidation)	p
Number	69	44	25	
Average age	56.6	59.4	51.7	0.0097
Females	27 (39.1)	19 (43.2)	8 (32)	
Males	42 (60.8)	25 (56.8)	17 (68)	
Concomitant diseases	43 (62.3)	31 (70.5)	12 (48)	0.0658
Fatal outcome	3 (4.3)	2 (4.5)	1 (4)	0.9165
Discharged on May 20	62 (89.9)	38 (86.4)	24 (96)	
Average bed-days	17.2	17.9	16.2	0,2261
Average number of days from symptoms to the 1st CT	6	5.9	6.3	
PCR + (at least once out of 3)	34 (49.3)	23 (52.3)	11 (42.3)	0.5159
Total the 3rd CT	65 (94.2)	41 (93.2)	24 (96)	
Total the 4th CT	37 (53.6)	27 (61.4)	10 (40)	
Average temperature when hospitalized	37.6	37.6	37.7	0.5724
Actemra	9 (13)	7 (15.9)	2 (8)	0.3557

**Table 2.** Distribution of CT signs by age subgroups

	Age				Total
	<55	55–59	60–64	≥65	
Ground-glass opacity, n (%)	15 (34)	6 (13,6)	12 (27,3)	11 (25)	44
Consolidation, n (%)	12 (48)	9 (36)	3 (12)	1 (4)	25
Total	27	15	15	12	69

Table 3. The ratio of % involvement of pulmonary parenchyma and CT signs

	Ground-glass opacity	Consolidation	p
Average % involvement acc.to the 1st CT	51.7	63.3	0.0413
Average % involvement acc.to the 2nd CT	70.2	71.6	0.7572
Average % involvement acc.to the 3rd CT	74.2	66.8	0.1333
Average % involvement acc.to the 4th CT	72.9	69.8	0.6063
"Growth" % of involvement after the 2nd CT	18.5	8.3	0.0181
"Growth" % of involvement after the 3rd CT	3	–5.2	0.0346
"Growth" % of involvement after the 4th CT	–10.6	–13.4	0.5486

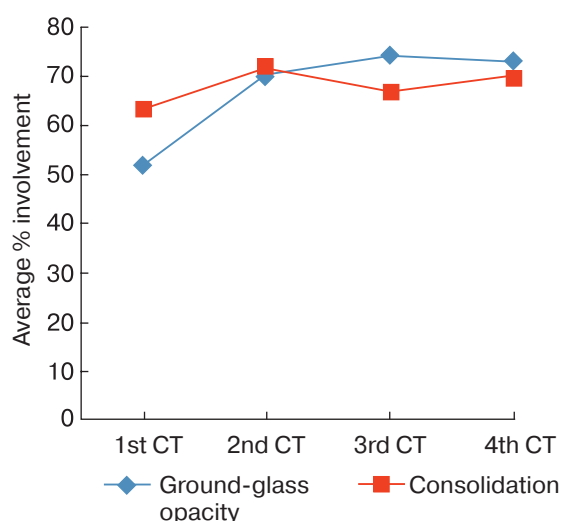
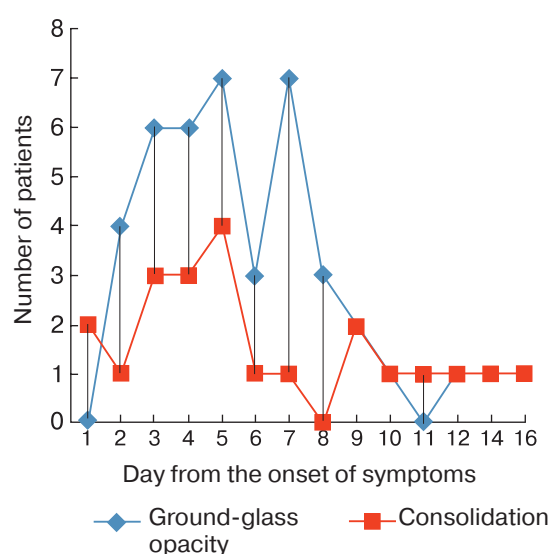
after the third CT scan (8.3 after the 2nd CT and –5.2 after the 3rd CT versus 18.5 and 3 in the GGO glass group; $p = 0.02$ and 0.03 , respectively) (Table 3). The total number of fourth CT examinations of these patients was also smaller, due to the shorter duration of their hospitalization.

The average number of days from the onset of symptoms to hospitalization and the first CT scan was approximately the same and was equal to 5.9 days in the group with the predominance of GGO and to 6.3 days in the group with the prevalence of lung tissue consolidation.

When analysing the distribution chart of the number of patients with GGO and with lung tissue consolidation by the time from the onset of disease symptoms to primary CT, no visible differences were

found between the period from the onset of the disease and the prevailing sign of CT (Fig. 1). Meanwhile, on the 5th day (the day of the check-up CT examination) the largest number of patients was determined in both groups (Fig. 2).

As for further changes, in the majority of cases (72%), the CT performance developed from GGO into its consolidation, the prevalence of which decreased during the control CT scans, and, ultimately, single fibrotic bands remained. In 19 of 69 cases (28%), the consolidation of lung tissue was followed by the development and predominance of changes of GGO type. This was induced by both "spreading" of previously existing consolidation areas, and to the appearance of new GGO areas of the "reinfection" type (Fig. 3, 4). In case of a gradual transition of

**Fig. 1.** Involvement of pulmonary parenchyma and CT signs.**Fig. 2.** The number of patients by day from the onset of symptoms to primary CT.

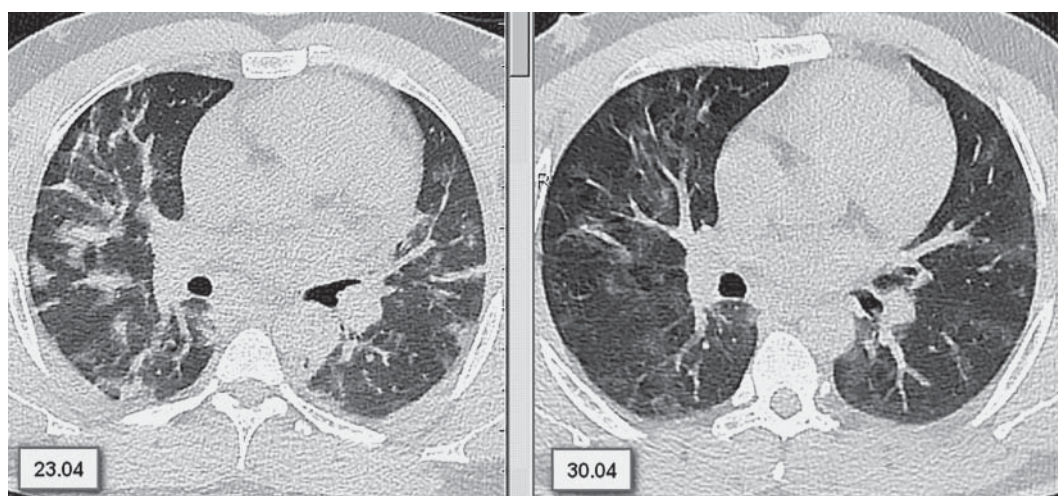


Fig. 3. Natural dynamic of CT symptoms. In the first CT scan dated April 23, 2020, multiple bilobar polysegmental sections of lung tissue consolidation were determined. In the control CT scan dated April 30, 2020, “spreading” of the consolidation sections and predominance of GGO zones were observed.

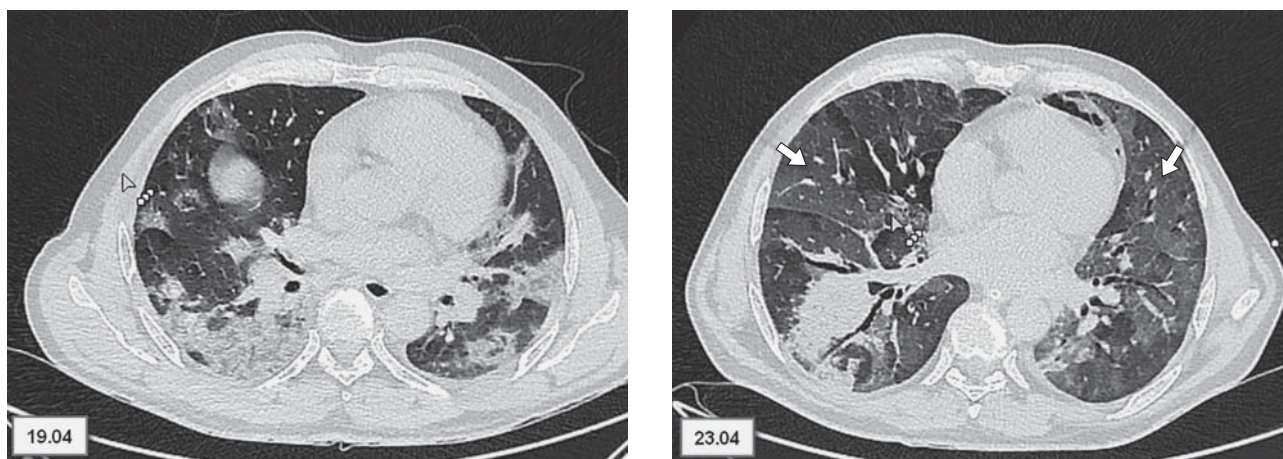


Fig. 4. Negative dynamic of CT symptoms. In a CT scan dated April 19, 2020, multiple zones of consolidation are determined mainly in the peripheral area of the lungs. On the control examination dated April 23, 2020, “new” diffusion areas of GGO of reinfection type and their replacement of the consolidation zones were observed.

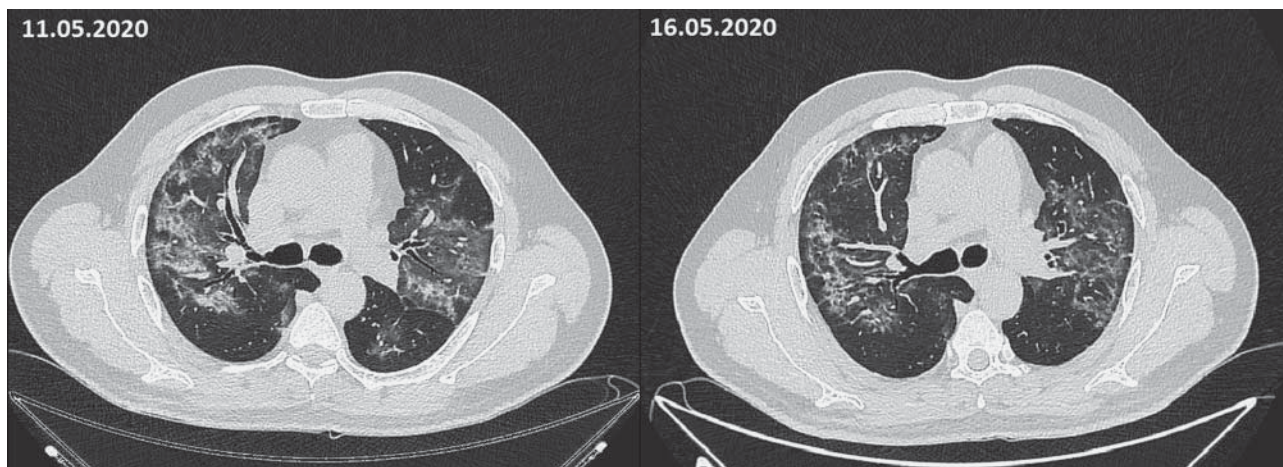


Fig. 5 (begin).

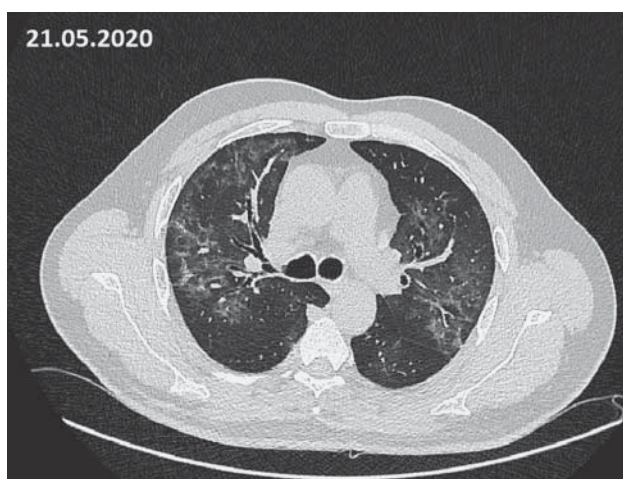
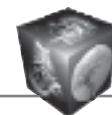


Fig. 5 (end). In a CT study dated 11.05.2020, consolidation of the lung tissue of both lungs is determined polysegmentedly. In control studies from 16.05.2020 and 21.05.2020, a gradual transition of consolidations to the ground-glass opacity zones is determined, while the emerging zones differ from the new infection sites in a more “delicate” structure.

consolidation to ground-glass opacity zones, the new ground-glass opacity zones differ from the new infected areas in a more delicate structure (Fig. 5).

Discussion

CT semiotics of viral pneumonia COVID-19, described in CT literature, includes: numerous peripheral pulmonary tissue thickenings of ground-glass opacity type, lung tissue consolidation, reticular changes, pleural thickenings, subpleural lines (of air strips type), an air bronchogram symptom, interlobular interstitium thickening of “crazy-paving” type, “halo”, reverse “halo” [15]. All the signs were also clearly observed in our patients, however, the characteristics of the symptoms of the first CT examination depended on the period time between the onset of the disease and the primary CT examination.

Attention is drawn to the features of the localization and prevalence of GGO at an early stage, indicated at the initial CT examination.

Most often, GGO was bilateral – in 68 cases (98%), only subpleural lesions were determined in 23 cases (33%), but there were patients with both peripheral and central GGO in CT scan – 37 cases (54%), only the central one was identified in 9 cases (13%) (Fig. 6–8).

Among the typical manifestations of the GGO symptom were revealed: either diffuse ones in 44 cases (64%) in the primary CT scan, or rounded foci in 25 cases (36%) (Fig. 9, 10).

In 100% of scans, these zones were located around the pulmonary vessels, both around arteries and veins

(which is confirmed, among other things, by 5 CT data with contrast enhancement) (Fig. 11).

In 16 cases out of 69 (24%), there was a lesion of dorsal sections, in 48 cases (69%) – chaotic lesions of different segments, both peripheral and central (Fig. 12–14).

What is the reason for such a localization of ground glass opacity? We assume, that SARS-CoV-2 virus infection proceeds in two stages.

First, the virus enters ACE-2 receptors of epithelial cells in the oropharynx via airborne transmission. Pain syndrome and ulcerations of the mucosa, that contain the virus, appear.

Adults and seniors tend to sleep on their backs. Many of them have sleep apnea. When the respiratory break ends, a sharp breath, i.e. forced air supply to the lungs, comes. Particles of drying mucus, containing the virus, are dragged from the surface of oropharynx and reach the periphery of the lungs through the air stream of forced inspiration and, under influence of gravity, settle down on the surface of alveoli of the dorsal areas.

If a patient sleeps on his side, the primary lung lesion will be in the peripheral lateral parts of the corresponding side.

When inhaling an aerosol, containing droplets of sputum infected with the virus, during prolonged communication with a patient or COVID-19 carrier, contamination of many segmental bronchi and bronchioles, and then of central and peripheral alveoli of both lungs is likely.

What else determines the intensity, localization and prevalence of ground-glass opacity? The degree of these changes may depend on the point of application of the maximum amount of contaminating substrate, the intensity of virus replication, patient's gender, age, lifestyle, and associated pathological conditions. Subsequently, upon completion of the work of COVID-19 Hospital, we are going to study the influencing factors in the entire group of hospitalized patients in a more detailed way.

Comparisons between control CT examination with the data of the primary CT scan showed that in all the cases GGO develops quite rapidly in one direction or another. And all the other COVID-19 pulmonary symptoms, described in the literature, (lung tissue consolidation, perilobular thickenings, air bronchogram symptom, interlobular interstitium thickening of “crazy paving”, “halo”, and reverse “halo” types) are the consequences of development of GGO. At the progression stage, they are replaced by zones of consolidation gradually, maximally to the peak stage (up to 14 days from the manifestation of symptoms), in 100% of cases.

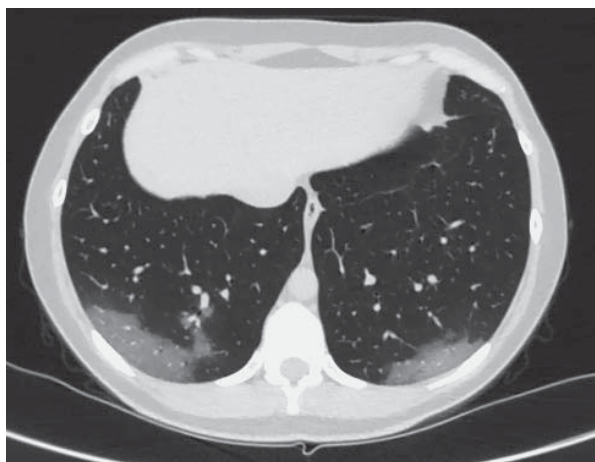


Fig. 6. High resolution lung CT. Female, 26 years old. Bilateral areas of GGO in the peripheral parts of the lungs.

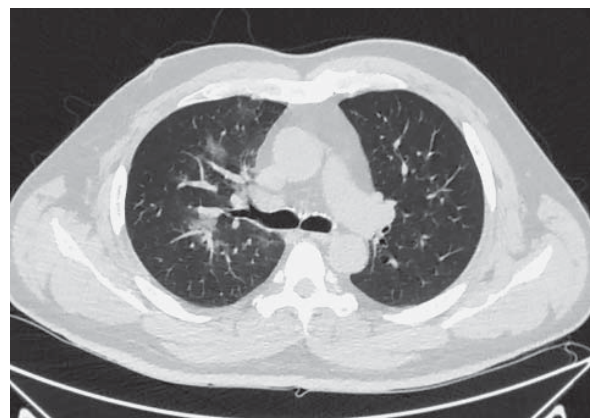


Fig. 7. High resolution lung CT. Male, 60 years old. GGO areas are mainly located in the central part of the right lung.

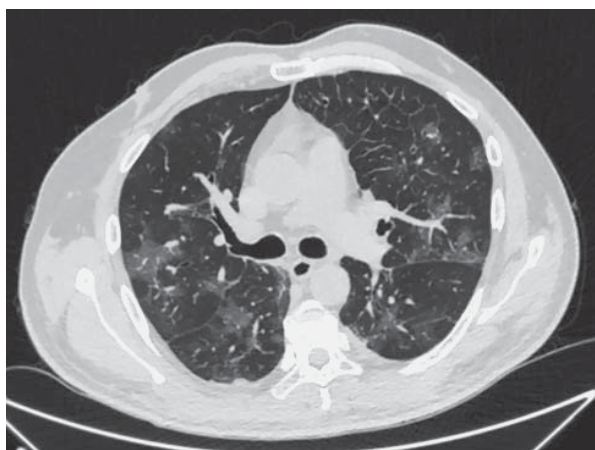


Fig. 8. High resolution lung CT. Male, 63 years old. In the primary CT scan, bilateral areas of GGO are identified both in the peripheral and in the central parts of the lungs.



Fig. 9. High resolution lung CT. Male, 42 years old. Multisegmental diffusion areas of GGO are determined.

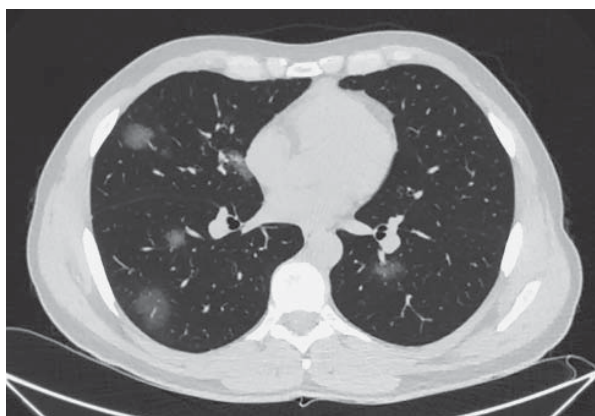


Fig. 10. High resolution lung CT. Male, 38 years old. Rounded "foci" of GGO are determined.

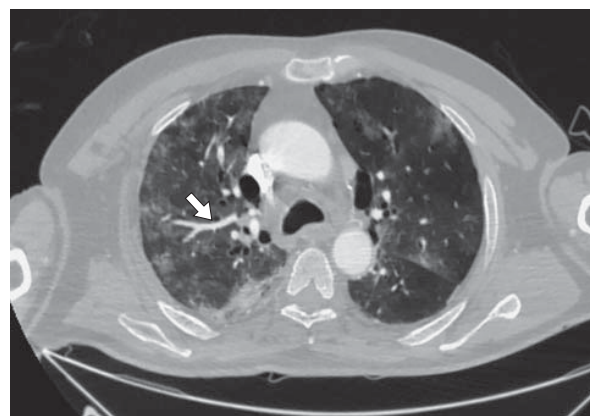


Fig. 11. High resolution lung CT. Male, 63 years old, CT of the lungs was performed with contrast enhancement, the arrow indicates the pulmonary artery, along which GGO changes are determined.

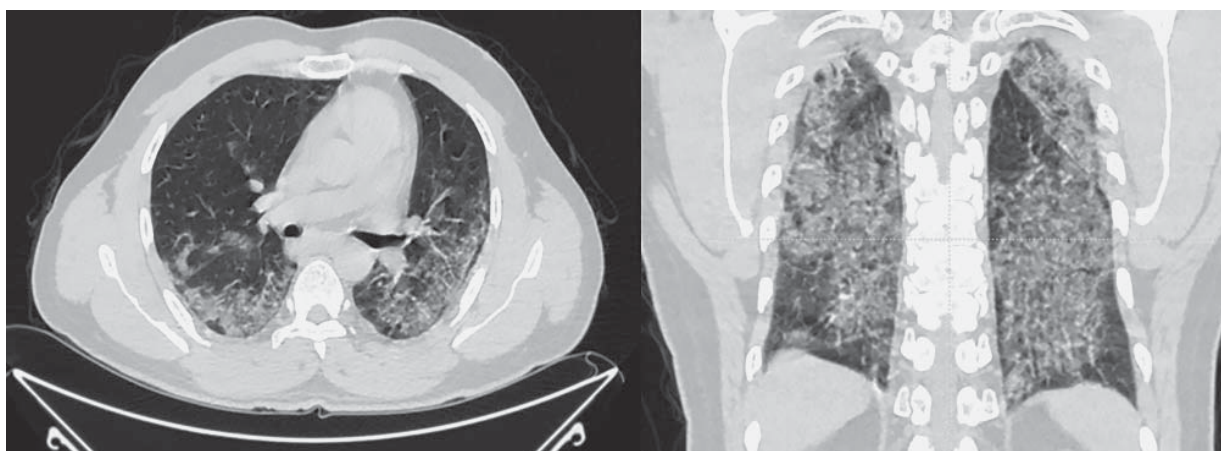
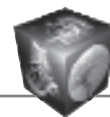


Fig. 12. High resolution lung CT. Male, 45 years old, dorsal sections of the lungs are mostly affected.

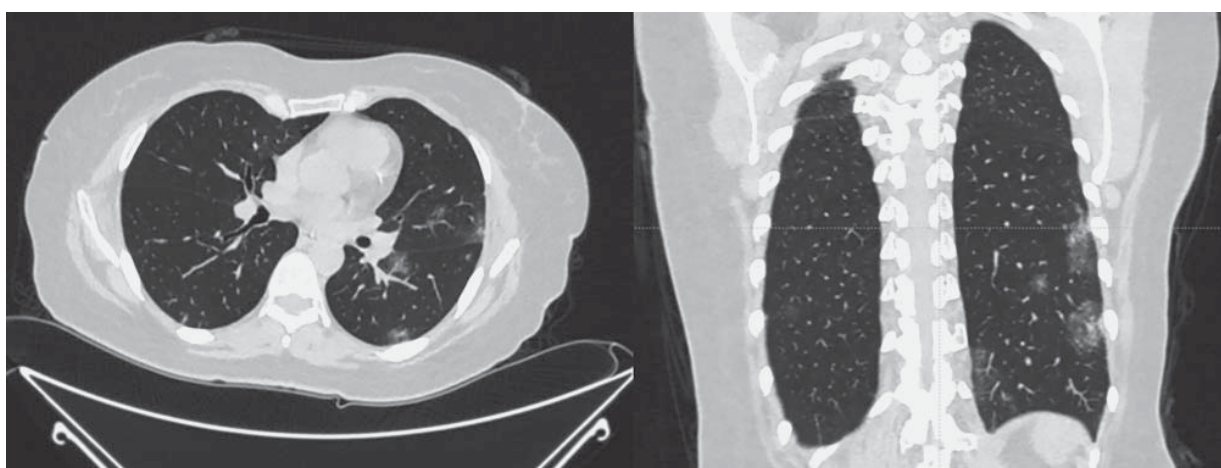


Fig. 13. High resolution lung CT. Female, 49 years old, mainly peripheral parts of the left lung are affected.



Fig. 14. High resolution lung CT. Male, 58 years old, mainly peripheral parts of the right lung are affected.

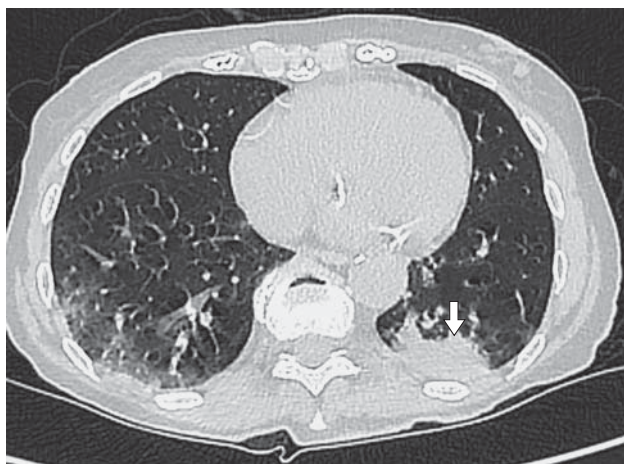


Fig. 15. High resolution lung CT. Female, 81 years old, against the background of progression of viral pneumonia in the lower left lobe, a zone of the lung tissue consolidation, typical of overlay of bacterial infection, is determined with no symptom of air bronchography (refer to the arrow).

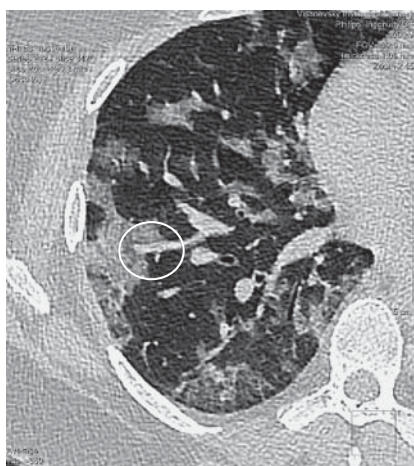


Fig. 16. A CT scan determines vasodilation of pulmonary vessels, approaching the lesions.

The air bronchogram effect against the background of consolidations has always been observed in our patients. That is, the bronchi and bronchioles with COVID-19 are passable and almost not involved in the process if there is no bacterial infection.

In 4 of 69 our patients, overlay of bacterial pneumonia was recorded.

In 100% of cases, the air bronchogram symptom was absent (Fig. 15).

Vasodilation of pulmonary vessels, approaching the lesions, was observed in 52 cases (75%) (Fig. 16).

By the second CT scan (by day 10–14), the pathological areas (GGO) “dry out” and turn into reticular changes: single reticular fibrotic bands, GGO of a more “delicate structure”, “crazy paving” and “melting sugar” symptom.

In primary lungs CT examinations, 25 of 69 patients had areas of lung tissue consolidation prevailing at the early stages (up to 5 days from the onset of symptoms). The average age of patients with a predominant symptom of pulmonary tissue consolidation in the primary CT scan was lower than the average age of patients with a GGO symptom – 51.7 and 59.4 years, respectively.

We can assume, that the rapid lung tissue consolidation is a manifestation of a more powerful immune response of younger people. We continue to analyse this issue and collect data.

Thus, there are two options for the development of COVID-19, identified during primary CT diagnostics.

The first option presupposes a typical picture of presence of ground-glass opacity zones, observed during the primary CT scan. Further, the second control CT scan determines the progression of existing changes, and when the clinical manifestations of the disease decline and the patient recovers, the CT scan determines the replacement of GGO areas with consolidation and reticular changes in the lung tissue.

The second variant includes thickening of the lung tissue – its consolidation and residual manifestations of GGO – according to the initial CT scan. The second CT examination is carried out at the time of more pronounced reticular changes in the lung tissue. In the third CT scan, convalescent CT picture of the lungs can be actually observed.

It follows, that if the COVID-19 patient had single zones of GGO, and during the control CT examination they progress, and from CT-1 phase the patient goes into CT-3 phase, then this is a natural phase of development of this disease, and, accordingly, such a patient was diagnosed with COVID-19 at an early stage. An assessment of dynamics of lungs changes development has showed, that the progress of COVID-19 corresponds to a parabola and the disease inevitably reaches its peak of development, characterized by a higher CT stage of the process, with subsequent regression of pathological changes in the lungs.

Depending on the stages of development of COVID-19 and, consequently, the the patient's clinical condition deterioration, primary CT examinations can be done at different stages of the disease progression. They should be distinguished and interpreted correctly by describing CT semiotics of the disease and assessing its prognosis.

There are different theories of the pathophysiology of the process that occurs in the lung tissue with COVID-19.

We are tend to agree with the “classical” leading theory, which postulates that the SARS-CoV-2 virus interacts with body tissues through the ACE-2

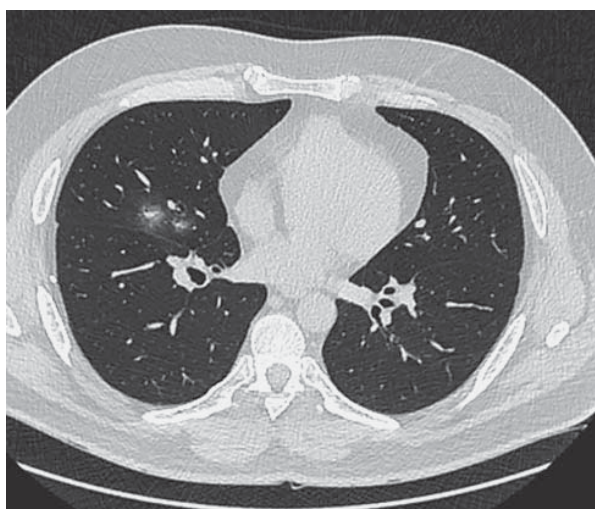
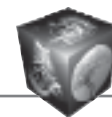


Fig. 17. High resolution lung CT. GGO areas are determined along the pulmonary vessels when the virus penetrates through the inflamed walls of the vessels (with vasculitis).

angiotensin converting enzyme receptors, which are located in different tissues: for the most part, in the pulmonary parenchyma: in the pulmonary alveoli and bronchi, as well as in the nasopharynx, heart and blood vessels [16].

Having analysed other authors' articles [17, 18] and taking into account on our own experience, we support the theory of penetration of the SARS-CoV-2 virus into alveolar or endothelial cell via ACE-2 receptors, followed by its destruction. The accumulation of such destroyed cells and intercellular fluid in the pulmonary lobule leads to swelling of the affected lobules [19], which is reflected in the CT scans as ground-glass opacity, and then it leads to hemorrhages in the alveoli and pulmonary vascular microthrombosis, which are the substrate of the "consolidation" symptom.

The second way of lungs infection is probably the entry of the virus through the inflamed vascular walls (with vasculitis), which we also observed during computed tomography (Fig. 17).

In 2006, Kuba et al. [20] studied SARS-CoV, which caused an acute respiratory syndrome in 2006. Studies were conducted on mice. Loss of ACE-2 expression in mutant mice resulted in increased vascular permeability, increased pulmonary edema, accumulation of neutrophils and impaired lung function.

This is similar to the SARS-CoV-2 pathogenesis. If the virus destroys the ACE-2 receptor, destroys the alveoli, then this leads to similar changes that were described back in 2006. The virus enters the cell, then the virus replicates and destroys the cell.

Ackermann M. et al. [17] describes and compares the pathomorphological picture of the lungs of patients, who died from acute respiratory distress

syndrome with COVID-19 and with H1N1 flu. A distinctive feature of COVID-19 was the presence of endothelial cell damage and the presence of virus in them, thrombosis, pulmonary capillary microangiopathy, and pronounced angiogenesis. Expression of ACE-2 was more pronounced in those who died from ARDS with COVID-19. This also confirms the aforementioned theory and makes it possible to discuss the nature of the changes, revealed during computed tomography.

Thus, we can assume that the ground-glass opacity with COVID-19 reflects the phase of pulmonary edema, i.e. the presence of transudate, white blood cells and detritus of destroyed lung cells.

Further, the cytopathic effect increases, the formation of hyaline membranes occurs, interstitial inflammation and epithelium damage with hemorrhages and microthrombosis progress. This most likely corresponds to the areas of lung tissue consolidation that we observe in CT scans.

Then hemoglobin lysis occurs and, probably, active phagocytosis. Alveoli, filled with hemoglobin decay products, leukocytes, and transudate, are gradually freed from such contents and restore their airiness, which looks like the ground-glass opacity of a "delicate" structure in the tomograms. That is, it is a CT sign of regression of pathological changes.

However, some authors believe that in some cases fibrosis remains [21], and this may result from the fact, that the destroyed alveoli do not recover, but they are replaced by connective tissue and, subsequently, remain consolidation zones – zones of "delicate" or "rough" fibrosis irreversibly. They also suggest [22, 21], that the appearance of lung tissue consolidation can be a poor prognostic sign, as this is associated with the formation of fibrosis.

According to our data of the first month of COVID-19 Hospital operation, it is too early to judge about the development of fibrosis in convalescents due to rather short period of tracking patients.

Nevertheless, we still believe that fibrosis remains in patients, diagnosed with bacterial overlay of pneumonia. Without bacterial infection in the lung parenchyma, residual changes are not observed. And the lung tissue consolidation on CT is caused by hemorrhages [23] in the alveoli lumen and dilated lymphatic and venous vessels. When the inflammatory reaction stops, the blood vessels subside, the spilled blood is lysed, and the areas of consolidation are no longer detected.

Probably, such a CT scan sign as "pulmonary vasodilation" [24] can be used to assess the prognosis of the progress of the disease.

In general, we should emphasize that lung CT with COVID-19 is an extensive topic of discussion,



concerning the problem, that the world only starts to realize and that we now have to coexist with, overcoming the difficulties it creates.

Conclusion

The article devoted to lung CT scans in the face of the COVID-19 pandemic presents an analysis of our experience during the first month of work at Covid-19 Hospital.

Analysis of the revealed CT signs throughout the development of pneumonia with COVID-19 was carried out in a group of 69 patients with CT-3 and CT-4. According to our data, the appearance of consolidation at the initial CT examination is probably not related to the period, when the disease has been in progress, and may be associated with a more favorable course of the process. Since the work of COVID-19 Hospital is not finished, the collection of evidence and its analysis are still going. This data and will be presented in further publications.

Authors' participation

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

Semenov F.M. – organizing treatment for patients and collection of data.

Kuznetsova S.Yu. – organization of the IT system, the ideology of electronic medical record, article writing.

Shantarevich M.Yu. – collection and analysis of primary CT data, writing the text of the article.

Zamyatina K.A. – collection and analysis of primary CT data, writing the text of the article, making additions and changes to the text, analysis of English literature.

Stashkiv V.I. – collection and analysis of primary CT data, writing the text of the article, making additions and changes to the text, analysis of English literature.

Kondratyev E.V. – analysis of English literature.

Kozlova A.V. – organization of work with patients, ensuring the collection of data from PCR tests.

Plotnikov G.P. – organization of the process and treatment of patients in the intensive care unit, selection of individual therapy, initial analysis of treatment results.

Popov V.A. – organization of the process and treatment of patients in the infectious ward, selection of individual therapy, initial analysis of treatment results.

Chupin A.V. – organization of the process and treatment of patients in the infectious ward, selection of individual therapy, initial analysis of treatment results.

Gritskevich A.A. – organization of the process and treatment of patients in the infectious ward, selection of individual therapy, initial analysis of treatment results.

Chililov A.M. – organization of the process and treatment of patients in the infectious ward, selection of individual therapy, initial analysis of treatment results.

Pechetov A.A. – organization of the process and treatment of patients in the infectious ward, selection of individual therapy, initial analysis of treatment results.

Khokhlov V.A. – the ideology of electronic medical records and its implementation, work with clinical and laboratory data of patients.

Kurochkina A.I. – statistical analysis CT data.

Kalinin D.V. – pathological, morphological and radiological comparisons, literature analysis.

References

1. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., Liu L., Shan H., Lei C.L., Hui D.S.C., Du B., Li L.J., Zeng G., Yuen K.Y., Chen R.C., Tang C.L., Wang T., Chen P.Y., Xiang J., Li S.Y., Wang J.L., Liang Z.J., Peng Y.X., Wei L., Liu Y., Hu Y.H., Peng P., Wang J.M., Liu J.Y., Chen Z., Li G., Zheng Z.J., Qiu S.Q., Luo J., Ye C.J., Zhu S.Y., Zhong N.S.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1708–1720. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32109013; PMCID: PMC7092819.
2. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
3. World Health Organization. Pneumonia of unknown cause – China. Accessed January 5, 2020. <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/>
4. Gorbalenya A.E., Baker S.C., Baric R.S., de Groot R.J., Drosten C., Gulyaeva A.A., Haagmans B.L., Lauber C., Leontovich A.M., Neuman B.W., Penzar D., Perlman S., Poon L.L.M., Samborskiy D.V., Sidorov I.A., Sola I., Ziebuhr J. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* 2020; 5 (4): 536–544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
5. Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Indian J. Pediatr.* 2020; 87 (4): 281–286. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03263-6>. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32166607; PMCID: PMC7090728.
6. Coronavirus disease (COVID-19) Situation dashboard. World Health Organization, 24 May 2020. <https://covid19.who.int>
7. Infantino M., Damiani A., Gobbi F.L., Grossi V., Lari B., Macchia D., Casprini P., Veneziani F., Villalta D., Bizzaro N., Cappelletti P., Fabris M., Quartuccio L., Benucci M., Manfredi M. Serological Assays for SARS-CoV-2 Infectious Disease: Benefits, Limitations and Perspectives. *Isr. Med. Assoc. J.* 2020; 22 (4): 203–210. PMID: 32286019.
8. Zhai P., Ding Y., Wu X., Long J., Zhong Y., Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020; 55 (5): 105955. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105955>. Epub 2020 Mar 28. PMID: 32234468. PMCID: PMC7138178.
9. 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. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>. PMID: 32169119; PMCID: PMC7068984.
10. Xie X., Zhong Z., Zhao W., Zheng C., Wang F., Liu J. Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology.* 2020 Feb 12:200343. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200343>. Epub ahead of print. PMID: 32049601.



11. 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 Feb 19:200432. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200432>. Epub ahead of print. PMID: 32073353.
12. Ye Z., Zhang Y., Wang Y., Wang Y., Huang Z., Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur. Radiol.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06801-0>. Published: 19 March 2020
13. Morozov S.P., Prochenko D.N., Smetanina S.V., Andrejchenko A.E., Ambrosi O.E., Balanjuk Je.A., Vladimirovskij A.V., Vetsheva N.N., Gombolevskij V.A., Epifanova S.V., Ledihova N.V., Lobanov M.N., Pavlov N.A., Panina E.V., Polishchuk N.S., Ridjen T.V., Sokolina I.A., Turavilova E.V., Fedorov S.S., Chernina V.Ju., Shul'kin I.M. Radiological Imaging of COVID19: organization, methodology and interpretation. Moscow: The Department of Health of Moscow, 2020. 81 p. (In Russian)
14. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 6. (In Russian)
15. Wadman M., Couzin-Frankel J., Kaiser J., Maticic C. How does coronavirus kill? Clinicians trace a ferocious rampage through the body, from brain to toes. 2020; 6: 45 P.
16. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F., Vanstapel A., Werlein C., Stark H., Tzankov A., Li W.W., Li V.W., Mentzer S.J., Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020 May 21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>. Epub ahead of print. PMID: 32437596.
17. Lan J., Ge J., Yu J., Shan S., Zhou H., Fan S., Zhang Q., Shi X., Wang Q., Zhang L., Wang X. Crystal structure of the 2019-nCoV spike receptor-binding domain bound with the ACE2 receptor. <https://doi.org/10.1101/2020.02.19.956235>. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.19.956235v1.article-info>
18. Lax S.F., Skok K., Zechner P., Kessler H.H., Kaufmann N., Koelblinger C., Vander K., Bargfrieder U., Trauner M. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome: Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Ann. Intern. Med.* 2020 May 14. <https://doi.org/10.7326/M20-2566>. Epub ahead of print. PMID: 32422076.
19. Kuba K., Imai Y., Rao Sh., Jiang Ch., Penninger J.M. Lessons from SARS: control of acute lung failure by the SARS receptor ACE2. *J. Mol. Med. (Berl)*. 2006; 84 (10): 814–820. <https://doi.org/10.1007/s00109-006-0094-9>. PMID: 16988814 PMCID: PMC7079827
20. Yu M., Liu Y., Xu D., Zhang R., Lan L., Xu H. Prediction of the Development of Pulmonary Fibrosis Using Serial Thin-Section CT and Clinical Features in Patients Discharged after Treatment for COVID-19 Pneumonia. *Korean J. Radiol.* 2020; 21 (6): 746–755. <https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0215>. PMID: 32410413. PMCID: PMC7231610.
21. Xu Y.H., Dong J.H., An W.M., Lv X.Y., Yin X.P., Zhang J.Z., Dong L., Ma X., Zhang H.J., Gao B.L. Clinical and computed tomographic imaging features of novel coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2. *J. Infect.* 2020 Apr; 80 (4): 394–400. <https://orcid.org/10.1016/j.jinf.2020.02.017>. Epub 2020 Feb 25. PMID: 32109443. PMCID: PMC7102535.
22. Tian S., Xiong Y., Liu H., Niu L., Guo J., Liao M., Xiao S.Y. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod. Pathol.* 2020: 1–8. <https://orcid.org/10.1038/s41379-020-0536-x>. Epub ahead of print. PMID: 32291399. PMCID: PMC7156231.
23. Albarello F., Pianura E., Di Stefano F., Cristofaro M., Petrone A., Marchioni L., Palazzolo C., Schinà V., Nicastrì E., Petrosillo N., Campioni P., Eskild P., Zumla A., Ippolito G. COVID 19 INMI Study Group. 2019-novel Coronavirus severe adult respiratory distress syndrome in two cases in Italy: An uncommon radiological presentation. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 93: 192–197. <https://orcid.org/10.1016/j.ijid.2020.02.043>. Epub 2020 Feb 26. PMID: 32112966. PMCID: PMC7110436.

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

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. <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>. E-mail: karmazanovsky@ixv.ru

Замятина Ксения Андреевна – ординатор ФГБУ «НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-1643-6613>. E-mail: catos-zama@mail.ru

Сташкив Владислава Ивановна – ординатор ФГБУ «НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-7349-1192>. E-mail: vladastashkiv@gmail.com

Шантаревич Мария Юрьевна – ординатор ФГБУ «НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-4518-4451>. E-mail: shantarevichm@list.ru

Кондратьев Евгений Валерьевич – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения рентгенологии и магнитно-резонансных исследований ФГБУ «НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-7070-3391>. E-mail: evgenykontratiev@gmail.com

Семенов Федор Митрофанович – член-корр. Академии военных наук, канд. мед. наук, руководитель Общественного совета при Росздравнадзоре, главный врач ФГБУ «НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России, начальник штаба «Госпиталя COVID-19», Москва. <https://orcid.org/0000-0002-3415-8266>. E-mail: semenov@mail.ru

Кузнецова Светлана Юрьевна – канд. мед. наук, начальник отдела организации и контроля качества медицинской помощи ФГБУ «НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0003-2155-7927>. E-mail: kuznetsovasu@mail.ru



Козлова Алевтина Владимировна – доктор мед. наук, заместитель главного врача по санитарно-эпидемиологической работе ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-1245-3694>. E-mail: KozlovaAV@ixv.ru

Плотников Георгий Павлович – доктор мед. наук, заведующий отделением анестезиологии и реаниматологии ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-4291-3380>. E-mail: geo-plotnikov@yandex.ru

Попов Вадим Анатольевич – доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением кардиохирургии ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0003-1395-2951>. E-mail: drpopov@mail.ru

Чупин Андрей Валерьевич – доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением сосудистой хирургии ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-5216-9970>. E-mail: achupin@rambler.ru

Грицкевич Александр Анатольевич – доктор мед. наук, старший научный сотрудник отделения урологии ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-8251-5443>. E-mail: gritskevich@ixv.ru

Чилилов Абдула Магомедович – научный сотрудник отделения ортопедии и артрологии ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-9638-7833>. E-mail: chililov@mail.ru

Печетов Алексей Александрович – канд. мед. наук, заведующий отделением торакальной хирургии ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-1823-4396>. E-mail: pechetov@ixv.ru

Курочкина Алла Ивановна – канд. физ.-мат. наук, главный специалист Регламентной службы ведения нормативно-справочной информации ФГБУ “ЦНИИОИЗ” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-2013-196X>. E-mail: kurochkina37@rambler.ru

Хохлов Владислав Анатольевич – руководитель группы по работе с МИС (медицинская информационная система) ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-6214-6326>. E-mail: hohlov@ixv.ru

Калинин Дмитрий Валерьевич – канд. мед. наук, заведующий патологоанатомическим отделением ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России, Москва. <http://orcid.org/0000-0001-6247-9481>. E-mail: dmitry.v.kalinin@gmail.com

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

Grigory G. Karmazanovsky – Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Dr. 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. <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>. E-mail: karmazanovsky@ixv.ru

Kseniia A. Zamyatina – Resident in the specialty “radiology” of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-1643-6613>. E-mail: catos-zama@mail.ru

Vladislava I. Stashkiv – Resident in the specialty “radiology” of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-7349-1192>. E-mail: vladastashkiv@gmail.com

Mariia Yu. Shantarevich – Resident in the specialty “radiology” of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-4518-4451>. E-mail: shantarevichm@list.ru

Evgeny V. Kondratyev – Cand. of Sci. (Med.), senior staff scientist of radiology department of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-7070-3391>. E-mail: evgenykondratiev@gmail.com

Fedor M. Semenov – Corresponding member of the Academy of Military Sciences, Cand. of Sci. (Med.), chief doctor of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Chief of Staff, Hospital COVID-19. <https://orcid.org/0000-0002-3415-8266>. E-mail: semenov@mail.ru

Svetlana Yu. Kuznetsova – Cand. of Sci. (Med.), Head of the department of organization of quality control of medical care of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <https://orcid.org/0000-0003-2155-7927>. E-mail: kuznetsovasu@mail.ru

Alevtina V. Kozlova – Dr. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Sanitary and Epidemiological Work of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-1245-3694>. E-mail: KozlovaAV@ixv.ru

Georgy P. Plotnikov – Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-4291-3380>. E-mail: geo-plotnikov@yandex.ru

Vadim A. Popov – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Cardiac Surgery of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <https://orcid.org/0000-0003-1395-2951>. E-mail: drpopov@mail.ru

Andrey V. Chupin – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Vascular Surgery of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-5216-9970>. E-mail: achupin@rambler.ru

Aleksandr A. Gritskevich – Cand. of Sci. (Med.), the senior research of the Urology department of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-8251-5443>. E-mail: gritskevich@ixv.ru

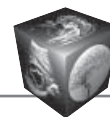
Abdula M. Chililov – Researcher of Department of Orthopedics and Arthrology of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-9638-7833>. E-mail: chililov@mail.ru

Aleksey A. Pechetov – Cand. of Sci. (Med.), chief of general thoracic surgery department of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-1823-4396>. E-mail: pechetov@ixv.ru

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, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-2013-196X>. E-mail: kurochkina37@rambler.ru

Vladislav A. Khokhlov – Chief information officer of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-6214-6326>. E-mail: hohlov@ixv.ru

Dmitry V. Kalinin – PhD, IFCAP, Head of Pathology Department of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <http://orcid.org/0000-0001-6247-9481>. E-mail: dmitry.v.kalinin@gmail.com



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

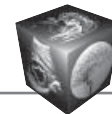


Рис. 1. Пациентка Д., 48 лет. Новая корона-вирусная инфекция. Компьютерные томограммы органов грудной клетки.

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;

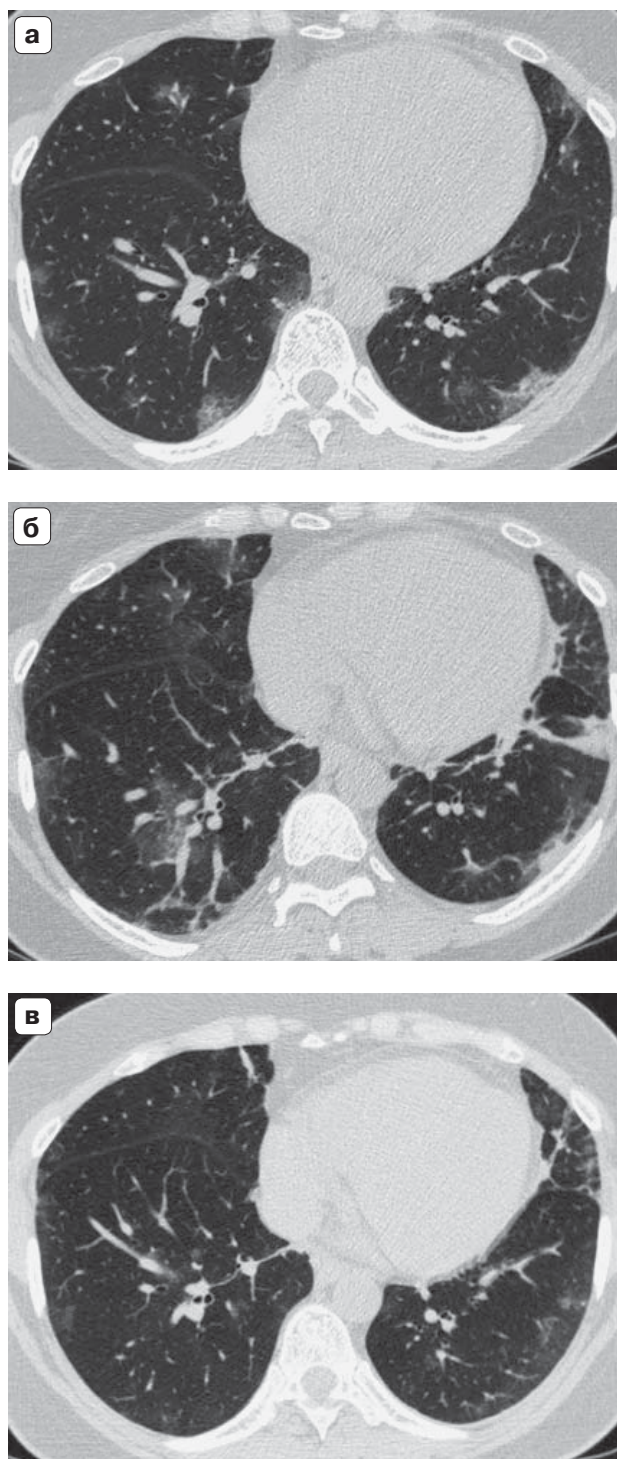
в – 15-е сутки. Частичное рассасывание выявляемых ранее зон “матового стекла” и консолидации; уменьшение их плотности. Отмечается положительная клиническая и лабораторная динамика.

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.



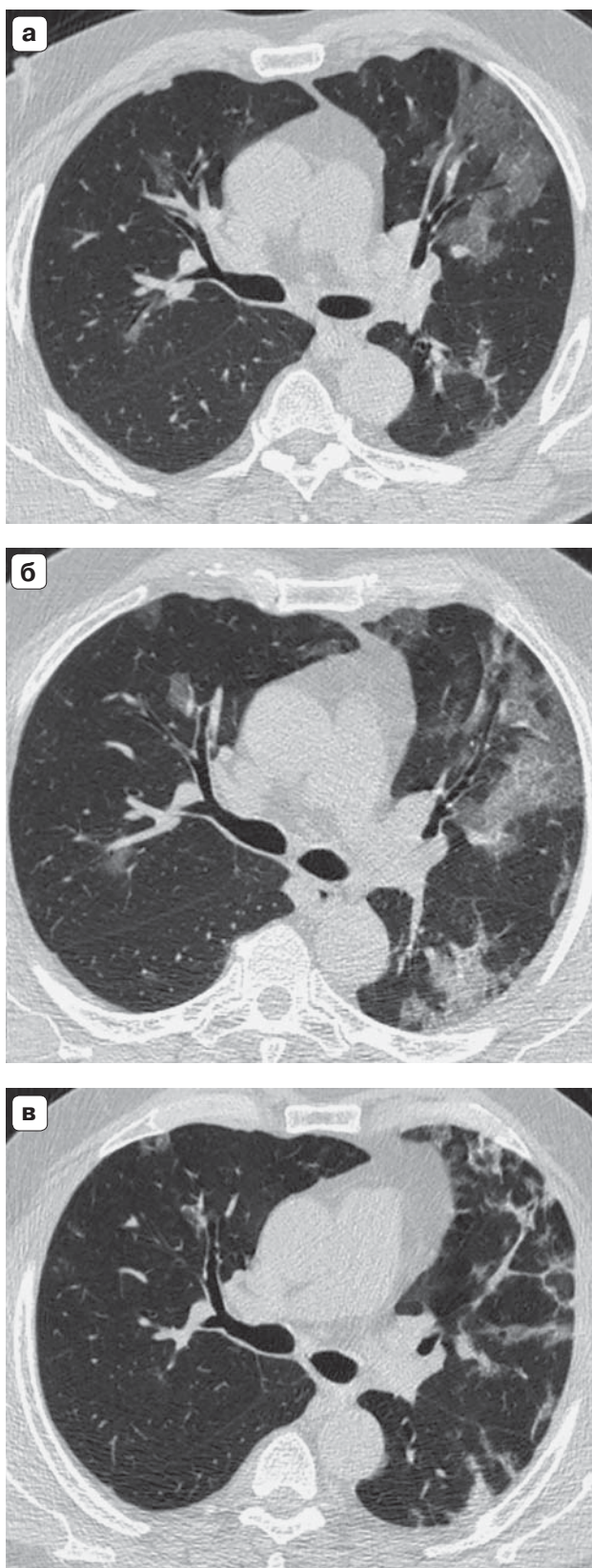


Рис. 2. Пациент Е., 58 лет. Новая коронавирусная инфекция (диагноз подтвержден). Компьютерные томограммы органов грудной клетки.

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.

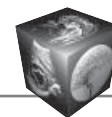


Рис. 3. Пациент К., 66 лет. Новая коронавирусная инфекция (диагноз подтвержден). Компьютерные томограммы органов грудной клетки.

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;

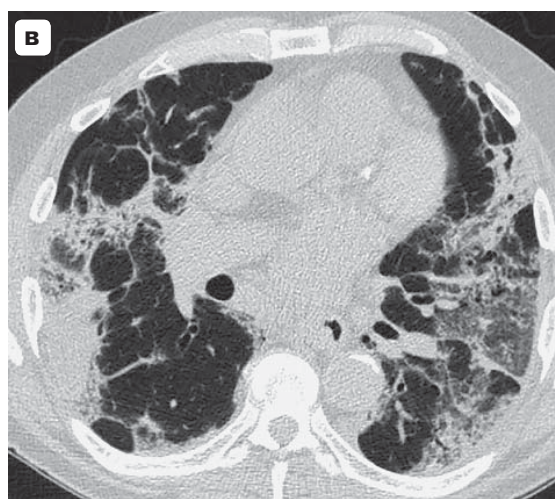
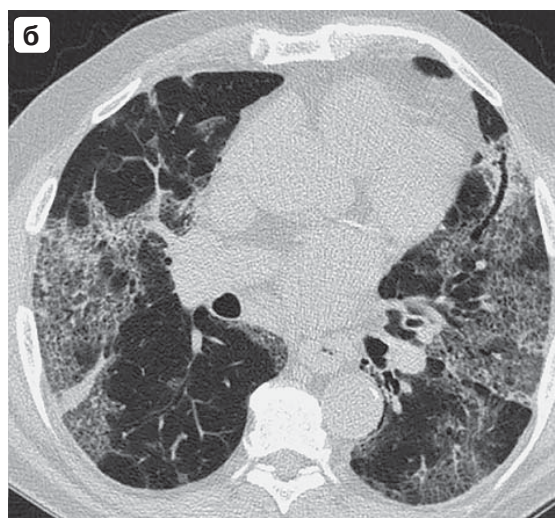
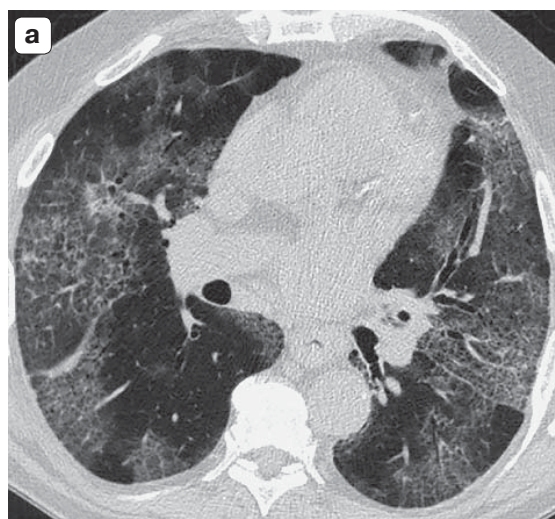
в – 19-е сутки. Дальнейшее уплотнение зон “матового стекла”, трансформация их в достаточно обширные зоны консолидации, некоторые из которых имеют неоднородную структуру (фаза организации, организующей пневмонии).

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).



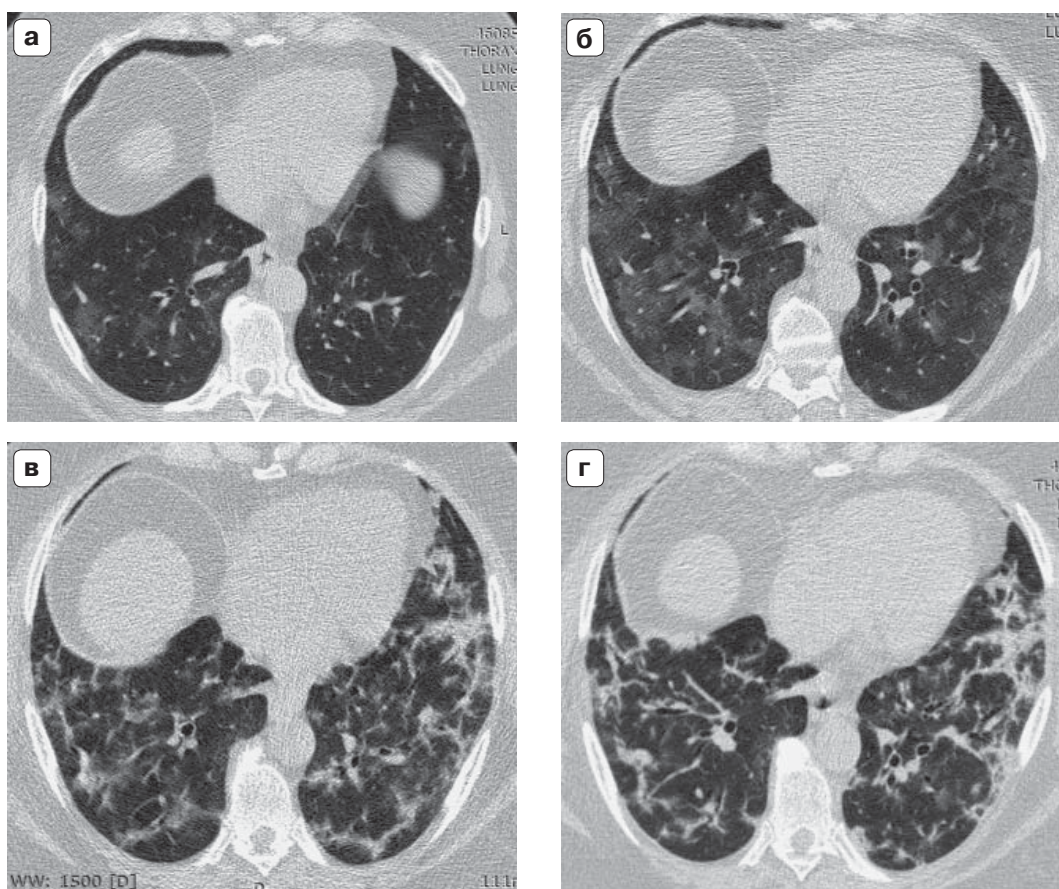


Рис. 4. Пациентка Т., 62 года. Новая коронавирусная инфекция (диагноз подтвержден). Компьютерные томограммы органов грудной клетки.

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.

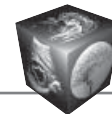
Fig. 4. Patient T., female, 62 years old. New coronavirus infection (diagnosis confirmed). CT-scan of the chest.

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-

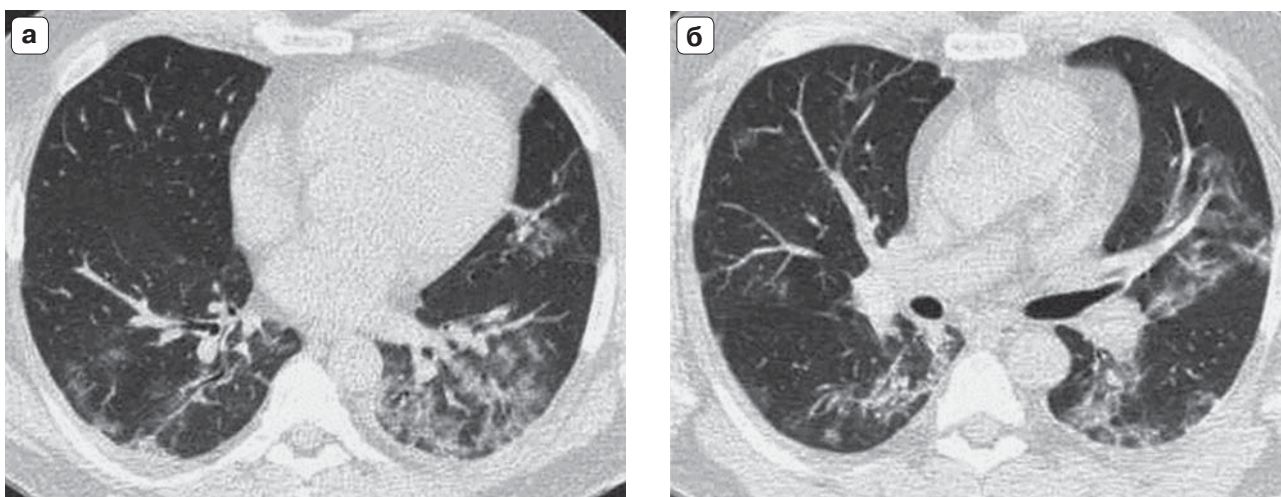


Рис. 5. Пациент Ж., 37 лет. Новая коронавирусная инфекция (диагноз подтвержден). Компьютерные томограммы органов грудной клетки (**а, б** – разные уровни томографии). Интерстициальные тяжи и участки “матового стекла” преимущественно перибронховаскулярной локализации. Один из вариантов изменений, типичных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

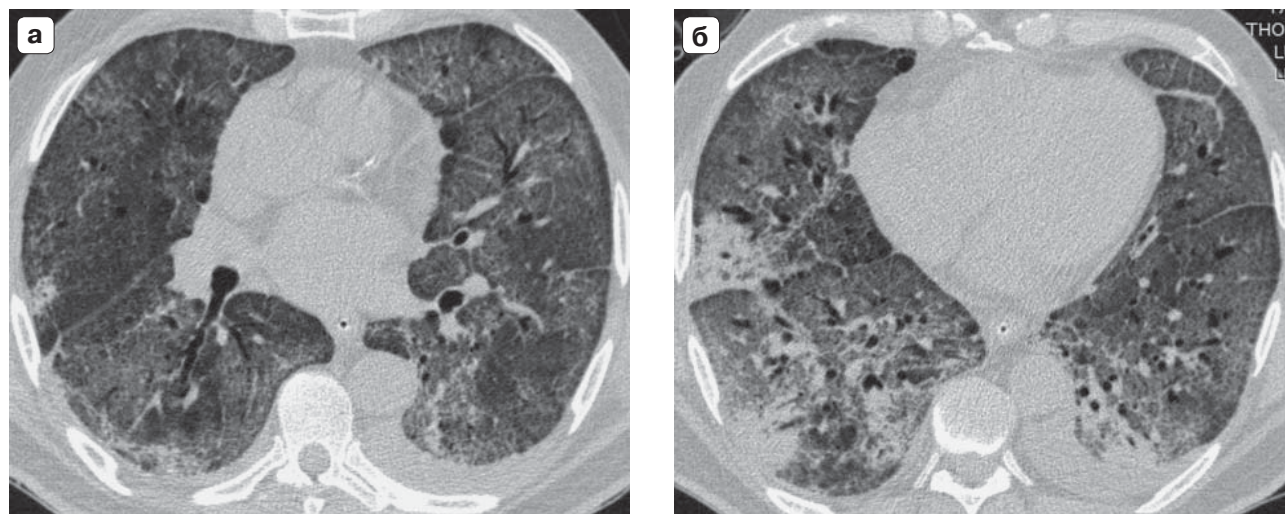


Рис. 6. Пациент Д., 67 лет. Новая коронавирусная инфекция (диагноз подтвержден). Компьютерные томограммы органов грудной клетки (**а, б** – разные уровни томографии). 14-е сутки болезни. КТ-картина диффузного альвеолярного повреждения. В обоих легких определяются диффузные распространенные зоны “матового 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.

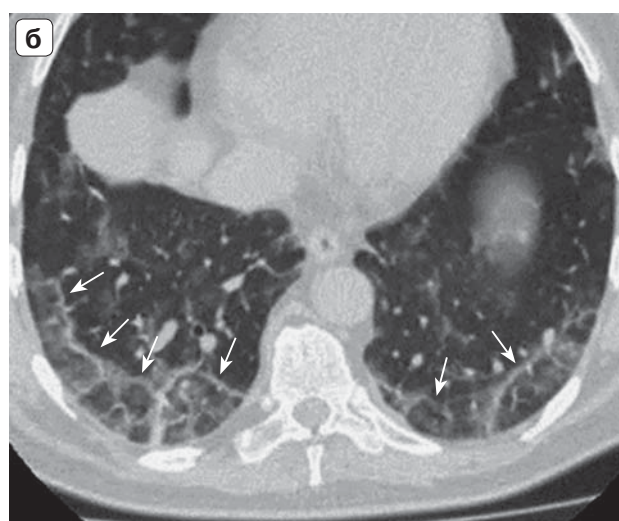
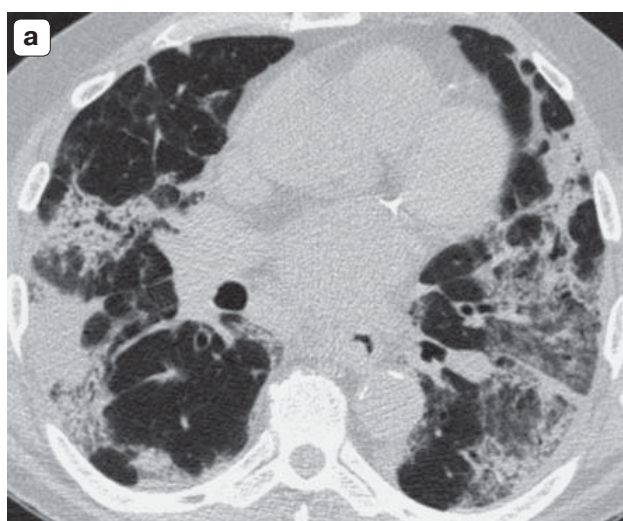
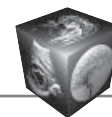


Рис. 7. Пациенты с новой коронавирусной инфекцией (диагноз подтвержден). Признаки организирующей пневмонии.
а – пациент Г., 72 года. Компьютерная томограмма органов грудной клетки. 15-е сутки болезни. Обширные зоны консолидации неправильной полигональной и тяжистой формы, преимущественно субплевральной 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.

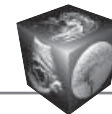
Как показывает анализ уже имеющихся исследований, применение кортикостероидов на ранних стадиях заболевания (менее 5 дней) может увеличивать титры вируса [20]. Однако даже в этом сценарии их введение, по-видимому, коррелирует с клинической пользой. Назначение кортикостероидов пациентам с симптомами Covid-19 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

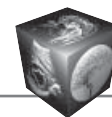
1. Zhao W., Zhong Zh., Xie X., Yu Q., Liu J. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *Am. J. Roentgenol.* 2020; 214: 1072–1077. <http://doi.org/10.2214/AJR.20.22976>
2. Hosseiny M., Kooraki S., Gholamrezanehad A., Reddy 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., Сабилов 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>



COVID-19

ISSN 1607-0763 (Print); ISSN 2408-9516 (Online)
<https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-50-62>

Первый опыт применения ультразвукового исследования легких у пациентов с острой вирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2

© Петриков С.С.^{1,2}, Попугаев К.А.¹, Хамидова Л.Т.^{1*},
Рыбалко Н.В.¹, Абучина В.М.¹, Алексеечкина О.А.¹

¹ ГБУЗ города Москвы “Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗ города Москвы”; 129090 Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО “Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова” Минздрава России, Москва; 127473 Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Российская Федерация

Своевременная диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции являются приоритетным направлением медицины во всем мире.

Цель исследования: оценка особенностей проведения ультразвукового исследования легких у пациентов с новой вирусной инфекцией COVID-19 в условиях инфекционного отделения.

Материал и методы. В исследовании принимали участие 52 пациента с установленной коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом COVID-19, находившихся на лечении в инфекционном корпусе НИИ СП имени Н.В. Склифосовского, из них 29 мужчин и 23 женщины, средний возраст $51,2 \pm 3,4$ года. Тяжесть клинического состояния пациентов при поступлении в стационар оценивали по шкале NEWS. Всем пациентам при поступлении выполняли ультразвуковое исследование легких на аппарате ESAOTE MyLab 70 (Италия) конвексным датчиком частотой 3–5 МГц. При выполнении ультразвукового исследования ткани легкого сканирование выполняли по основным топографическим линиям (среднеключичной, передней, средней и задней подмышечной, лопаточной линиям в продольной и поперечной плоскости).

Результаты. Определены следующие патологические эхографические признаки ткани легкого у пациентов с COVID-19. Множественные В-линии были выявлены у всех пациентов (100%): из них в 34 случаях отмечались сливающиеся В-линии, в 18 случаях – рассеянные В-линии. Изменение структуры плевральной линии визуализировали у всех пациентов: из них утолщение более 2 мм – в 33 случаях, прерывистые контуры – в 25 случаях. Жидкость в плевральной полости определяли в 39 (75%) случаях, краевые зоны консолидации легкого – у всех пациентов (100%): из них в 38 (73,0%) случаях отмечались гомогенные консолидации; в 14 (26%) случаях – гетерогенные консолидации.

Выводы. Ультразвуковое сканирование ткани легкого является вспомогательным методом диагностики вирусной пневмонии, вызванной новым коронавирусом COVID-19. Метод может применяться в клинических ситуациях, при которых наблюдается легкое течение болезни, при невозможности проведения исследования и для мониторинга пациентов, находящихся на ИВЛ. К преимуществам метода можно отнести возможность получения динамичного изображения в режиме online, возможность проведения исследования у постели пациента. Кроме того, ультразвуковое сканирование ткани легкого, в отличие от КТ легких, обладает преимуществом в распознавании интерстициальных поражений и отображает распределения кровотока в тканях с оценкой степени ангиогенеза при воспалительных вирусных поражениях легких.

Ключевые слова: новая вирусная инфекция COVID-19, ультразвуковое исследование легких

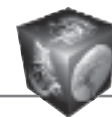
Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Петриков С.С., Попугаев К.А., Хамидова Л.Т., Рыбалко Н.В., Абучина В.М., Алексеечкина О.А. Первый опыт применения ультразвукового исследования легких у пациентов с острой вирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2. *Медицинская визуализация*. 2020; 24 (2): 50–62.
<https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-50-62>

Поступила в редакцию: 08.05.2020.

Принята к печати: 20.05.2020.

Опубликована online: 19.06.2020.



First experience of lung ultrasound application in patients with acute viral infection caused by SARS-CoV-2

© Sergey S. Petrikov^{1, 2}, Konstantin A. Popugaev¹, Layla T. Khamidova^{1*}, Natalia V. Rybalko¹, Vera M. Abuchina¹, Olga A. Alekseechkina¹

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of Health Department of Moscow; 3, Bolshaya Suharevskaya pl., 129090, Moscow, Russian Federation

² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow; 20/1, Delegatskaya str., 127473, Moscow, Russian Federation

The purpose of the study was the estimation of lung ultrasound examination characteristic in patients with a new COVID-19 virus infection in the infectious Department.

Materials and methods. 52 patients (male 29, middle age 51.2 ± 3.4) with an established coronavirus infection caused by the COVID-19 virus were participated in the research. The severity of the patients' clinical condition was assessed by the NEWS scale. An ultrasound lungs examination was performed on the 1st day an ESAOTE MyLab 70 (Italy) device with S 3–5 MHz Probe. Ultrasound scanning was performed along the main topographic lines (mid-thoracic, anterior, middle and posterior axillary, scapular lines in the longitudinal and transverse planes).

Results. Pathological ultrasound signs of lung tissue damage were determined in COVID-19 patients. Multiple B-lines were detected in all patients (100%): in 34 cases – merging B-lines, in 18 cases – scattered B-lines. Changes of the pleural line structure were visualized in all cases: thickening of more than 2 mm – in 33 cases, and discontinuous contours – in 25 cases. Hydrothorax was determined in 39 cases (75%); marginal zones of lung consolidation – in all patients (100%); homogeneous consolidations were observed in 38 cases (73.0%); heterogeneous consolidations (26%) – in 14 cases.

Conclusions. Ultrasound lung scanning is an assistive method viral pneumonia diagnosing caused by the new COVID-19 coronavirus. The method can be applied in clinical situations where there is a mild course of the disease, if it is impossible to perform the research and to monitor patients who are on a ventilator. The advantages of the method include the ability to obtain a dynamic image in online mode, the ability to conduct research in the patient's bed. In addition, ultrasound scanning of lung tissue, in contrast to CT of the lungs, has an advantage in recognizing interstitial lesions and displays the distribution of blood flow in tissues with an assessment of the degree of angiogenesis in inflammatory viral lung lesions.

Keywords: the COVID-19 pandemic, lung ultrasound

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

For citation: Petrikov S.S., Popugaev K.A., Khamidova L.T., Rybalko N.V., Abuchina V.M., Alexseechkina O.A. First experience of lung ultrasound application in patients with acute viral infection caused by SARS-CoV-2. *Medical Visualization*. 2020; 24 (2): 50–62. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-50-62>

Received: 08.05.2020.

Accepted for publication: 20.05.2020.

Published online: 19.06.2020.

Введение

11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) официально объявила вспышку инфекции, вызванной SARS-CoV-2, также известную как COVID-19, пандемией [1]. Стремительное распространение этого вируса по планете привело к глобальным перестройкам системы здравоохранения и изменениям условий работы врачей всех специальностей [2–4].

“Золотым стандартом” в диагностике вирусной пневмонии, ассоциированной с вирусом SARS-CoV-2, является КТ грудной клетки [5, 6]. Ультразвуковое сканирование ткани легкого может быть дополнительным методом диагностики вирусной пневмонии [7, 8] и применяться в качестве скри-

нигового метода, для быстрого неинвазивного мониторинга состояния пациента, а также в клинических ситуациях, когда не доступно выполнение КТ грудной клетки (беременные женщины, тяжелое состояние пациента, отсутствие технических возможностей и средств защиты для транспортировки пациента к КТ-аппарату) [9].

Проведенные ранее исследования [7–10] свидетельствуют о значимой роли ультразвука легких для диагностики интерстициального отека [11], острого респираторного дистресс-синдрома [12], патологии плевры и воспалительных изменений легких любой этиологии [13]. Новые российские и международные руководства, методические рекомендации и собственные исследования пока-



Рис. 1. Врач ультразвуковой диагностики в средствах индивидуальной защиты выполняет исследование у постели пациента с COVID-19.

Fig. 1. Ultrasound imaging doctor performs bedside ultrasound of COVID-19 patient in personal protective equipment.

зывают эффективность применения ультразвука легких для диагностики и мониторинга пневмонии, ассоциированной с инфекцией COVID-19 [9, 12].

Ультразвуковое исследование является безопасным и необходимым инструментом для диагностики различных заболеваний и оказания медицинской помощи пациентам. Тем не менее ультразвуковой аппарат может потенциально участвовать в передаче инфекции, и предыдущие исследования [13, 14] показали пробелы в знаниях основных мер профилактики инфекции при использовании ультразвуковой диагностики. Учитывая высокую контагиозность COVID-19 [1] и необходимость контакта пациента и врача при выполнении ультразвукового исследования, следует принять все меры предосторожности в ежедневной клинической практике.

Материал и методы

Для реализации программы по борьбе с новой инфекцией COVID-19 в НИИ СП имени Н.В. Склифосовского был выделен и переоборудован отдельный корпус. Инфекционный корпус оборудован на 107 коек, из которых 37 приходится на реанимационные. Ультразвуковые методы диагностики являются обязательными для пациентов с COVID-19. Организована посменная работа врачей ультразвуковой диагностики. Два врача ультразвуковой диагностики в течение суток при-

креплены к инфекционному корпусу, в их обязанности входит проведение всего спектра ультразвуковых исследований в соответствии с клиническими показаниями. При работе с пациентами по принципу “исследование у постели пациента”, что позволяло предотвращать перемещение больных и проводить профилактику распространения инфекции в пределах корпуса (рис. 1). Механизм проведения ультразвуковых исследований у постели пациента (“Bedside Ultrasound”) внедрен в условиях приемного отделения НИИ СП имени Н.В. Склифосовского с 2018 г.

Для профилактики передачи инфекции все врачи, выполняющие ультразвуковые исследования, были снабжены средствами индивидуальной защиты: хирургический костюм, “противочумный костюм”, две пары перчаток, шапочка, респиратор, бахилы, очки. Порядок одевания средств индивидуальной защиты представлен на рис. 2.

Для определения возможностей ультразвуковой диагностики при поражении легких выполняли сканирование ткани легкого 52 пациентам с подтвержденной новой инфекцией COVID-19, из них 29 мужчин и 23 женщины, средний возраст $51,2 \pm 3,4$ года. Большинство пациентов ($n = 35$) поступило в стационар на 9–14-е сутки от момента начала заболевания, 12 пациентов – на 5–7-е сутки; 3 пациента – на 3-и сутки; 2 пациента – на 2-е сутки заболевания.

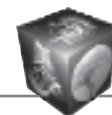


Рис. 2. Алгоритм выполнения диагностических мероприятий пациентам инфекционного корпуса.

Fig. 2. Algorithm for diagnostic ultrasound performing in the covid-19 infectious department.

Тяжесть клинического состояния пациентов при поступлении в стационар оценивалась по шкале NEWS [15]. У 22 пациентов сумма баллов по шкале NEWS была равна или более 7, состояние этих пациентов оценивалось как крайне тяжелое с необходимым проведением искусственной вентиляции легких (ИВЛ). У 18 пациентов сумма баллов по шкале NEWS находилась в интервале от 5 до 6, состояние оценивалось как средней степени тяжести. У 12 пациентов сумма баллов составляла менее 4, состояние оценивалось как нетяжелое [16].

Ультразвуковое исследование легких выполняли всем пациентам при поступлении. Кроме того, пациентам в крайне тяжелом состоянии (более 7 баллов по шкале NEWS) проводили повторные исследования на 3, 5 и 10-е сутки от поступления в стационар.

Ультразвуковые исследования выполняли на аппарате среднего класса ESAOTE My Lab 70 конвексным датчиком частотой 3,5 и 5,0 МГц. Ультразвуковой сканер располагался постоянно в “красной зоне” инфекционного корпуса. После выполнения исследования ультразвуковые датчики очищались и дезинфицировались в соответствии с рекомендациями с использованием средств низкого или промежуточного уровня дезинфекции, которые уничтожают большинство бактерий, некоторые грибы и некоторые вирусы, такие как COVID-19, грипп А и вирус иммунодефицита человека [14].

Пациентам инфекционного отделения ультразвуковое исследование легких проводили в положении пациента сидя. Датчик устанавливали последовательно справа и слева по паравerteбральной линии в третье–четвертое межреберье, лопаточной линии у нижнего угла лопатки в пятое–шестое межреберье и седьмое–восьмое межреберье по средней и задней подмышечной линии в положении датчика в продольной и поперечной плоскости сканирования. При оценке верхних отделов легких датчик устанавливали на уровне третьего–четвертого межреберья по среднеключичной и передней подмышечной линиям в продольной и поперечной плоскости сканирования (рис. 3).

Тяжелым пациентам, находящимся на ИВЛ, ультразвуковое исследование легких выполняли в положении пациента лежа на спине. Датчик устанавливали по среднеключичной и передней подмышечной линиям на уровне третьего–четвертого межреберья в продольной и поперечной плоскости сканирования (оценка верхних отделов легких), на уровне пятого–шестого межреберья, затем седьмого–восьмого межреберья по средней и задней подмышечным линиям в продольной и поперечной плоскости (оценка задних и нижних отделов легких) (см. рис. 3).

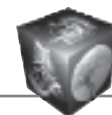
При возможности поворота пациента на бок датчик устанавливали по паравerteбральной линии, у нижнего угла лопатки и перемещали от пятого–шестого межреберья до уровня синуса в продольной и поперечной плоскости сканирования.

На эхограммах оценивали разобщение листков плевры с четкой дифференцировкой плевральных листков, толщину висцерального листка плевры, скольжение легкого по смещению висцерального листка плевры относительно париетального. Оценивали состояние легкого по наличию артефактов в виде А- и В-линий, участков безвоздушного легкого (уплотнение, “гепатизация” легочной ткани), глубине уплотнения легкого.



Рис. 3. Методика сканирования легких и плевральных полостей при проведении ультразвукового исследования у пациента с COVID-19 в условиях инфекционного отделения. Среднеключичная линия в продольном сканировании (а); в поперечном сканировании (б). Передняя подмышечная линия в продольном сканировании (в); в поперечном сканировании (г). Средняя подмышечная линия в продольном сканировании (д); в поперечном сканировании (е). Лопаточная линия в поперечном сканировании верхние отделы (ж); нижние отделы (з).

Fig. 3. Lungs and pleural cavities ultrasound scanning in infection department. The midclavicular line in the longitudinal scan (а); in the transverse scan (б). Anterior axillary line in the longitudinal scan (в); in the transverse scan (г). The middle axillary line in the longitudinal scan (д); in the transverse scan (е). The Scapular line in the transverse scan upper regions (ж); lower regions (з).



Результаты

Ультразвуковые изображения ткани легких у пациентов с COVID-19 значительно отличались от эхограмм ткани легкого у пациентов с бактериальной пневмонией, туберкулезом, обструктивным ателектазом, кардиогенным отеком легких.

Выявлены следующие патологические эхографические признаки ткани легкого у пациентов COVID-19 (см. таблицу):

1. Множественные В-линии (рассеянные или сливающиеся)

Отмечались у всех пациентов (см. таблицу). У 24 пациентов изменения легочной ткани были выявлены в верхних и нижних отделах легких (полисегментарное поражение). В 34 случаях отмечались сливающиеся В-линии, в 18 случаях – рассеянные В-линии. По сравнению с В-линиями, вызванными кардиогенным отеком легких, В-линии у пациентов с COVID-19 имели четкие границы и выраженную эхогенность. На рис. 4 представлены эхограммы легкого пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19 с выявленными интерстициальными изменениями легочной ткани, лоцируется утолщенная плевральная линия (белые стрелки), от которой отходят множественные В-линии (черные стрелки), сливающиеся между собой (“белое легкое”).

2. Изменение структуры плевральной линии

В норме на эхограммах плевральная линия представлена тонкой ровной линейной гиперэхогенной структурой толщиной 1–2 мм. У всех пациентов с пневмонией, ассоциированной с COVID-19, отмечались эхографические изменения плевральной линии в виде: утолщения более 2 мм (рис. 5 слева), неровные прерывистые контуры (рис. 5 справа). Данные изменения обусловлены снижением газосодержания в субплевральных альвеолах при интерстициальных поражениях и усилением отражения звуковой волны.

3. Жидкость в плевральной полости

В 39 (75%) случаях при тяжелом течении пневмонии, ассоциированной с инфекцией COVID-19, отмечалось наличие минимального гидроторакса толщиной до 7–14 мм (рис. 6), скопление незначительного количества жидкости в плевральной полости. Данные эхографические признаки ассоциируются с реактивными изменениями, полиорганной недостаточностью и вовлечением в процесс париетальной и висцеральной плевры.

4. Краевые зоны консолидации легкого

Зоны локального поражения (консолидации) были выявлены у всех пациентов (100%): из них долевыми консолидациями обнаружено не было; сегментарные консолидации выявлены у 10 (19,2%) пациентов, очаговые – у 42 (80,2%) пациентов

Таблица. Эхографические признаки патологии легочной ткани у пациентов с COVID-19

Table. Ultrasound signs of lung tissue damage in COVID-19 patients

Ультразвуковой признак	Число пациентов	%
1. Изменение структуры плевральной линии	52	100,0
2. Наличие А-линии:		
одностороннее	30	57,6
двустороннее	22	42,3
3. Наличие В-линий:		
рассеянные	18	34,6
сливающиеся	34	65,3
4. Участки консолидации:		
очаговые	42	80,7
сегментарные	10	19,2
долевые	0	0,0
5. Структура консолидации:		
гомогенная	38	73,07
гетерогенная	14	26,9
6. Наличие воздушной:		
бронхограммы		
в зоне консолидации		
прослеживается	18	34,6
не прослеживается	34	65,4
7. Наличие при ЦДК признаков кровотока:		
регистрируется	20	38,4
не регистрируется	32	61,5
8. Наличие плеврального выпота	39	75,0

(см. таблицу) и локализовались преимущественно в задних и нижних отделах легких. При выполнении ультразвукового сканирования на фоне В-линий в структуре легочной ткани лоцировались краевые зоны консолидации в виде локальных безвоздушных участков (рис. 7). На эхограммах рис. 8 на фоне представленных интерстициальных изменений легочной ткани в нижних и задних отделах субплеврально лоцируются участки безвоздушного легкого в виде зон сниженной эхогенности без воздушной бронхограммы (“печеночной плотности”).

В нашем исследовании очаговые консолидации гомогенного характера были выявлены у 9 пациентов (рис. 9 справа) и гетерогенного характера – у 33 пациентов (рис. 9 слева). Во всех случаях хорошо прослеживалась воздушная бронхограмма.

Гетерогенность локального процесса в легких (консолидации) ассоциируется с прогрессированием заболевания, при котором в процесс вовлекаются несколько сегментов или доля легкого. Патологический процесс формируется за счет интерстициального воспаления и отека тканей, формируя участок безвоздушного легкого (при-

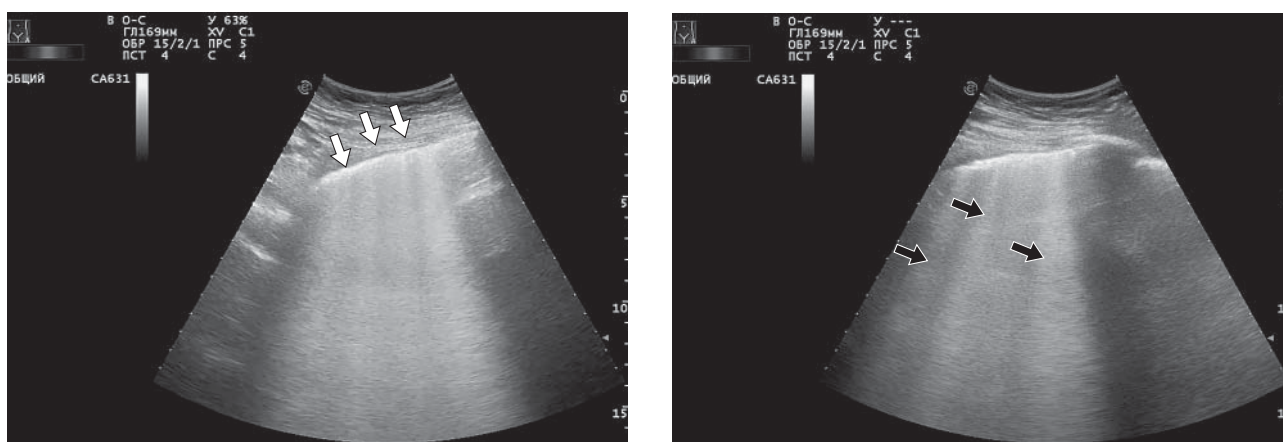


Рис. 4. Эхограммы легкого у пациента с вирусной пневмонией, вызванной COVID-19, с интерстициальными изменениями.

Fig. 4. Lung ultrasound images of COVID-19 patient (multiple B-lines).

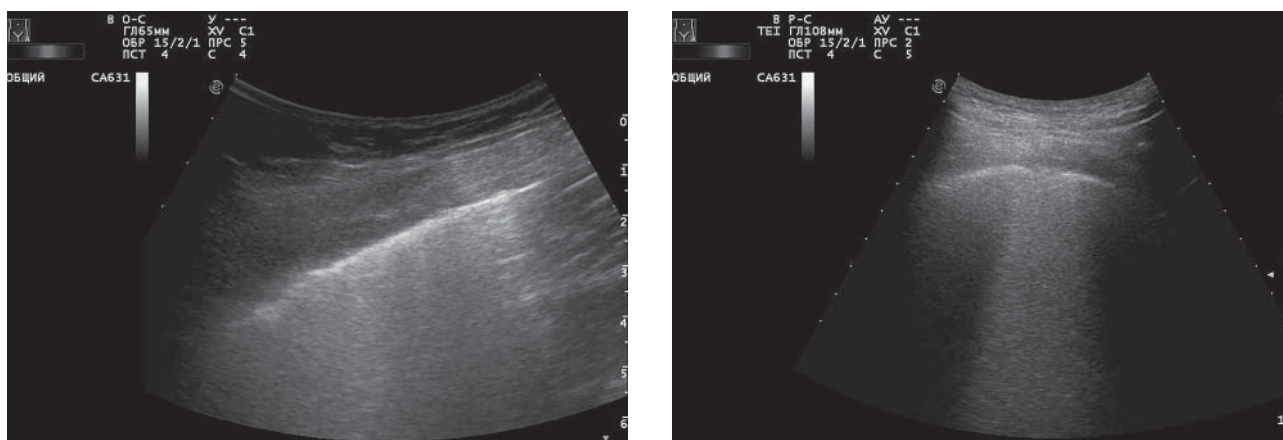


Рис. 5. Эхограммы легкого у пациента с COVID-19. Слева – утолщенная и неровная плевральная линия; справа – прерывистость плевральной линии.

Fig. 5. Lung ultrasound images of COVID-19 patient. Left – thickened and uneven pleural line; right-discontinuity of the pleural line.

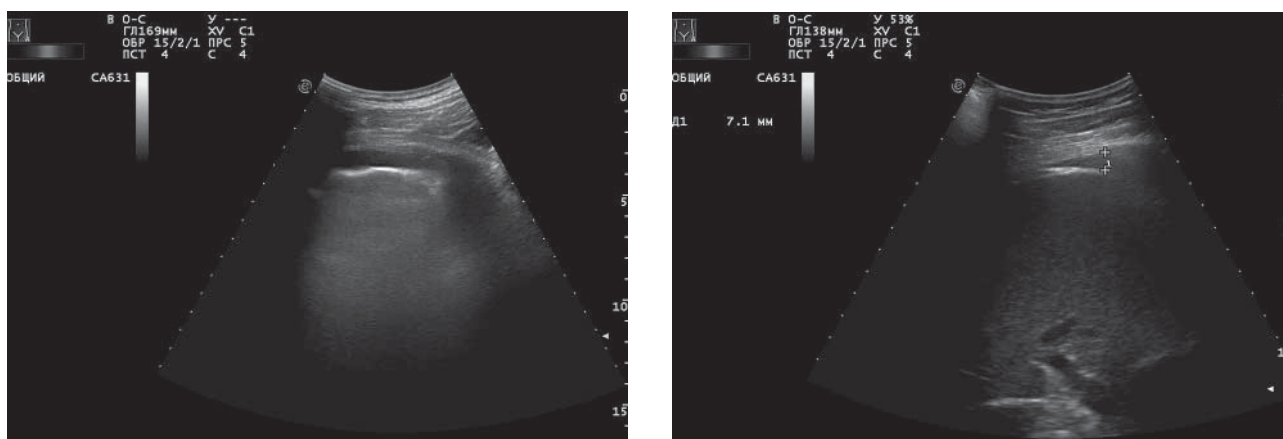


Рис. 6. Эхограммы легкого у пациента с COVID-19 с минимальным гидротораксом. Сканирование по лопаточной линии на уровне синуса.

Fig. 6. Lung ultrasound images of COVID-19 patient (minor hydrothorax). Scapular line scanning at the sinus level.

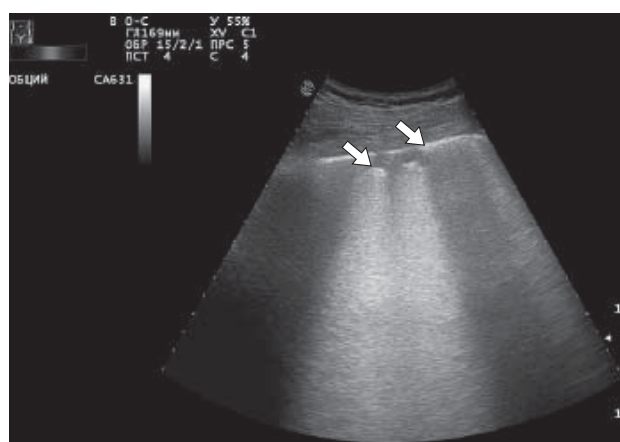
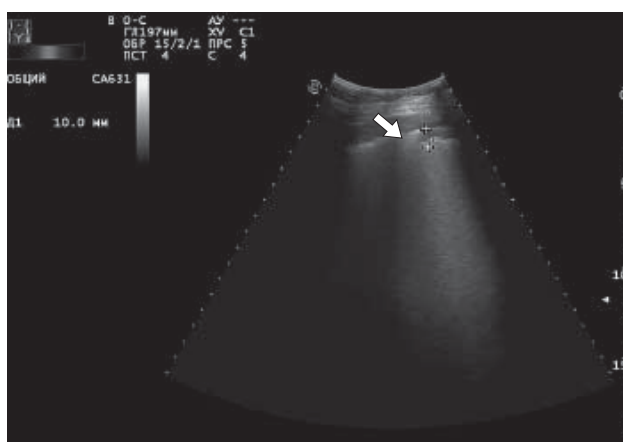
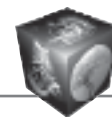


Рис. 7. Эхограммы легкого у пациента с COVID-19 (стрелки – зоны консолидации).

Fig. 7. Lung ultrasound images of COVID-19 patient (arrows – consolidation zones).

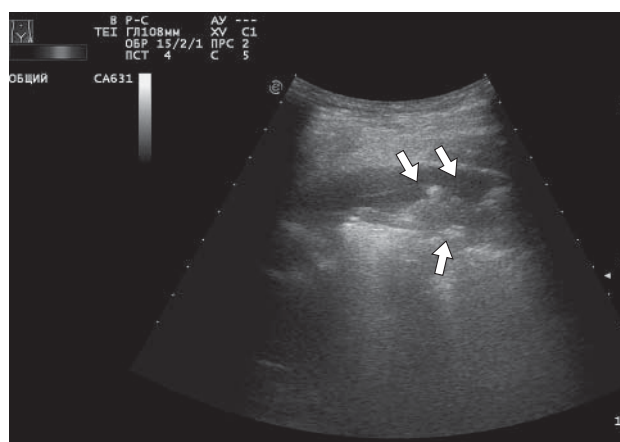
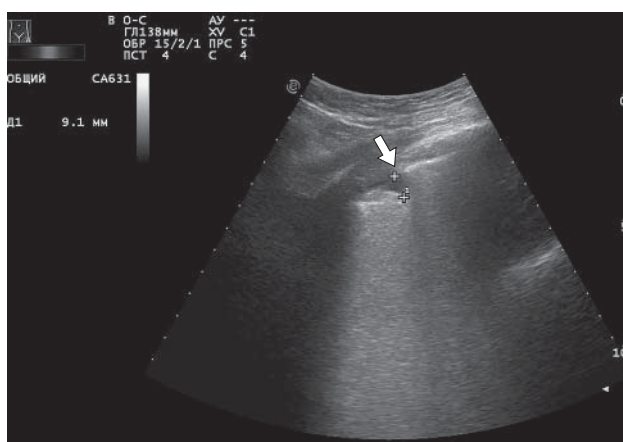


Рис. 8. Эхограммы легкого у пациента с COVID-19. Слева – очаговая консолидация в субплевральной области, справа – распространенные консолидации (стрелки – зоны консолидации).

Fig. 8. Lung ultrasound images of COVID-19 patient (left – focal consolidation in the subpleural area, right – widespread consolidations) (arrows – consolidation zones).

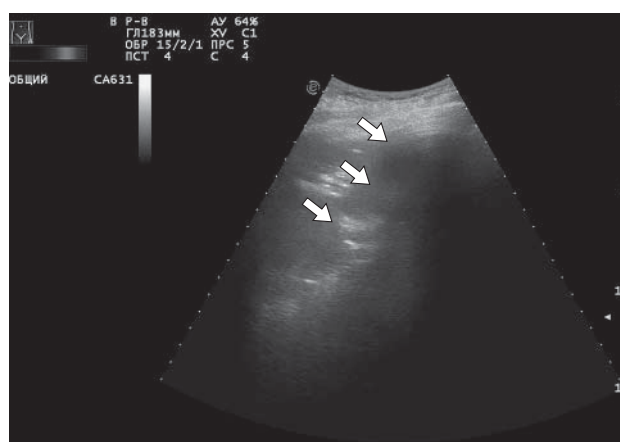
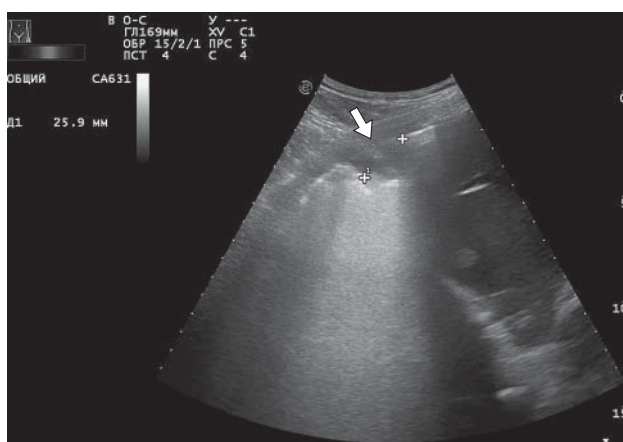


Рис. 9. Эхограммы легкого у пациента с COVID-19. Слева – гомогенные консолидации в субплевральных областях, справа – гетерогенные консолидации в субплевральных областях (стрелки – зоны консолидации).

Fig. 9. Lung ultrasound images of COVID-19 patient (left – subpleural regions homogenic consolidations, right – subpleural regions heterogenic consolidation) (arrows – consolidation zones).

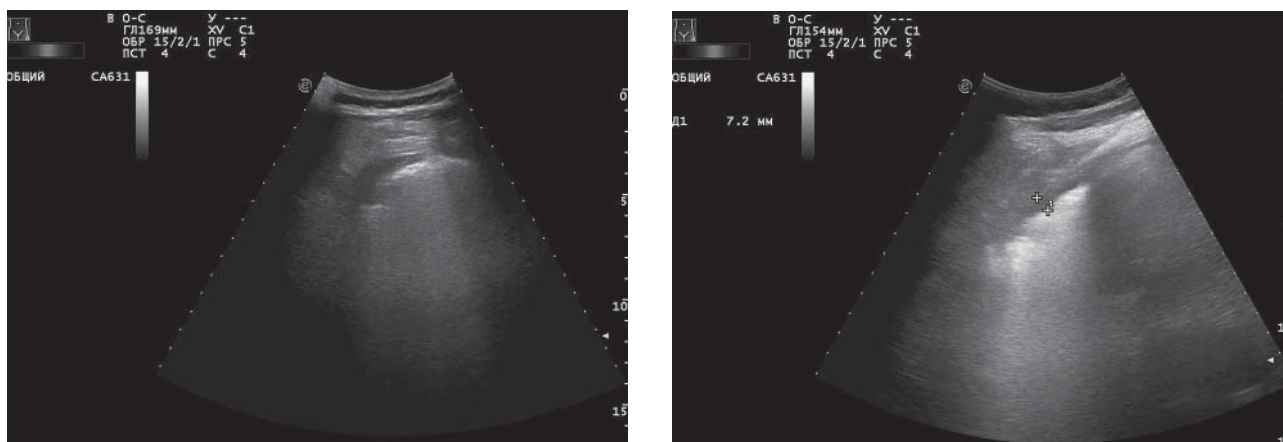


Рис. 10. Эхограммы легкого у пациента с COVID-19 (локальное минимальное скопление жидкости в проекции субплевральной консолидации).

Fig. 10. Lung ultrasound images of COVID-19 patient (local fluid in subpleural consolidation region).

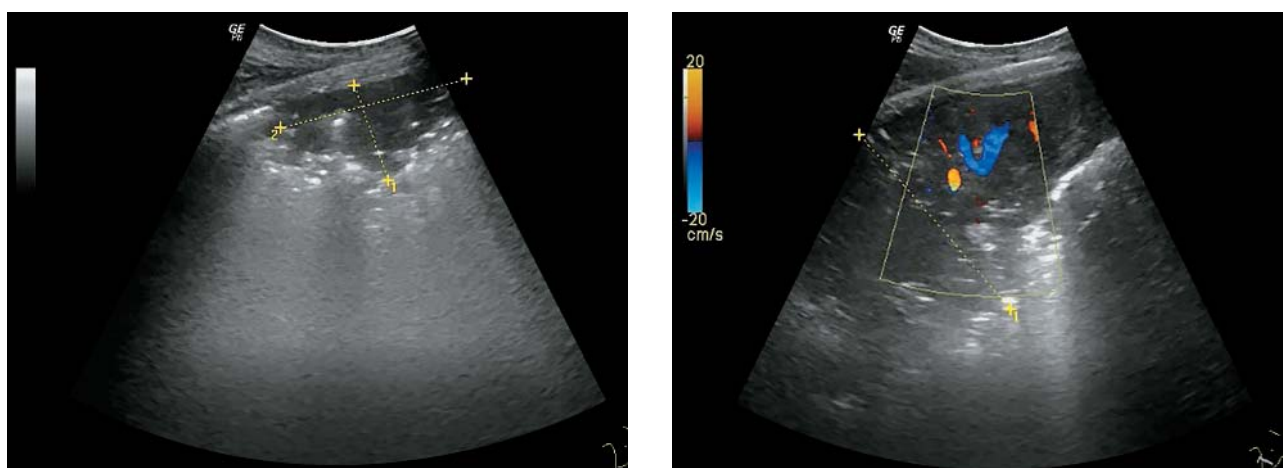


Рис. 11. Эхограммы легкого у пациента с COVID-19. Слева – консолидация в субплевральных областях в В-режиме, справа – в режиме ЦДК.

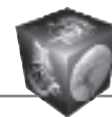
Fig. 11. Lung ultrasound images of COVID-19 patient (left – subpleural consolidation – B-mode scanning; right – subpleural consolidation scanning – color doppler scanning).

знак гепатизации легочной ткани). На эхограмме вышеописанные изменения представлены гипоэхогенной структурой (см. рис. 9 справа). Главные бронхи и часть альвеол остаются интактными, формируя аэробронхограмму, которая представлена на рис. 9 справа гиперэхогенными линейными включениями.

У 20 (38%) пациентов при выполнении ультразвукового исследования легких были выявлены очаговые консолидации с наличием минимального количества жидкости в плевральной полости 2–4 мм (реактивный выпот) в проекции субплевральной зоны консолидации (рис. 10).

Ультразвуковое сканирование легких в режиме ЦДК позволило выявить признаки выраженного кровотока в субплевральных консолидациях у 17 (48,5%) пациентов (рис. 11). Все пациенты

с наличием кровотока в зонах консолидации были классифицированы как тяжелые или средней степени тяжести по шкале NEWS. Определение кровотока в участках поражения было доступно только при использовании аппаратов экспертного класса (в нашем исследовании Acuson Siemens 2000) и высокочастотного сканирующего датчика (L9–14 МГц). Механизм формирования усиленного кровотока в зонах консолидации связан с прогрессированием процесса воспаления и усилением васкуляризации пораженной ткани. В проведенных ранее исследованиях особое внимание уделяется данному эхографическому признаку при обследовании пациентов с вирусными пневмониями [17–19], поскольку усиленный кровоток у пациентов с вирусной пневмонией ассоциируется с неблагоприятным прогнозом заболевания.



Из 17 пациентов с выявленным кровотоком в области консолидации легочной ткани был зарегистрирован один летальный исход, в 10 случаях – ухудшение состояния и перевод пациента на ИВЛ.

Обсуждение

С декабря 2019 г. началось распространение эпидемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). С этого момента случаи CoV-19 были выявлены в 68 разных стран по всему миру, зарегистрировано 87 470 случаев заболевших и 2 990 умерших [1]. Проведенные ранее исследования китайских и итальянских авторов выявили значимую роль ультразвукового сканирования легких в диагностике пневмонии у пациентов с новой вирусной инфекцией CoV-19 [20–23].

Впервые в России мы предоставили ультразвуковое описание ткани легкого у пациентов с вирусной пневмонией, вызванной CoV-19. Выполнение ультразвукового сканирования легких позволяет выявить признаки, характерные для интерстициально-альвеолярного поражения: билатеральные диффузные изменения плевральной линии, субплевральные консолидации, артефакты в виде множественных рассеянных или сливающихся В-линий (“белое легкое”), наличие или отсутствие А-линий, жидкость в плевральной полости.

Уставлено, что протяженные гетерогенные сегментарные консолидации легкого ассоциируются с прогрессированием заболевания, при котором в процесс вовлекаются несколько сегментов или доля легкого. Исследования, посвященные особенностям диагностики вирусных пневмоний, свидетельствуют о том, что патологический процесс формируется за счет интерстициального воспаления и отека тканей, формируя участок безвоздушного легкого [17–19]. Воспалительный процесс в легких – это сложный механизм, который задействует ряд механизмов, направленных на защиту и репарацию ткани. Во время воспаления активируется множество клеток, формируется иммунный ответ на внедрение в организм чужеродного агента. Одним из механизмов, реализующих активность воспалительных элементов – является усиление кровотока в зоне поражения [19].

Установлено, что цветовой доплеровский ультразвук обладает возможностью эффективно выявлять зоны кровоснабжения в участках консолидации легкого. При выполнении КТ грудной клетки эти изменения соответствовали распространенным полисегментарным поражениям легочной ткани. Таким образом, ультразвуковое исследование легких может применяться для прогнозирования исхода заболевания и мониторинга состояния пациента.

Выводы

1. Преимуществами ультразвукового исследования легких являются быстрота, доступность, сравнительно низкая стоимость исследования, возможность выполнения при наличии противопоказаний или технических сложностей к проведению КТ-рентгенографии, отсутствие воздействия ионизирующего излучения, что особенно важно для определенных категорий пациентов, например беременных.

2. Имеющиеся к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что ультразвуковое исследование легких является перспективным методом диагностики вирусных пневмоний и может применяться для обследования и динамического контроля за пациентами с новой вирусной инфекцией COVID-19. Однако для уточнения места ультразвукового исследования легких в алгоритме диагностики пневмонии (различных по этиологии, в том числе COVID) необходимы дальнейшие сравнительные клинико-диагностические исследования, включающие пациентов различных групп.

Участие авторов

Петриков С.С. – концепция и дизайн исследования.
Попугаев К.А. – участие в научном дизайне.
Хамидова Л.Т. – подготовка, создание опубликованной работы.
Рыбалко Н.В. – ответственность за целостность всех частей статьи.
Абучина В.М. – подготовка и редактирование текста.
Алексеечкина О.А. – анализ и интерпретация полученных данных.

Authors' participation

Petrikov S.S. – concept and design of the study.
Popugaev K.A. – participation in scientific design.
Khamidova L.T. – preparation and creation of the published work.
Rybalko N.V. – responsibility for the integrity of all parts of the article.
Abuchina V.M. – text preparation and editing.
Alexseechkina O.A. – analysis and interpretation of the obtained data.

Список литературы

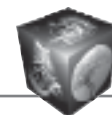
1. Khachfe H.H., Chahrour M., Sammouri J., Salhab H., Makki B.E., Fares M. An Epidemiological Study on COVID-19: A Rapidly Spreading Disease. *Cureus*. 2020; 12 (3): e7313. <https://doi.org/10.7759/cureus.7313>
2. Приказ № 435 Правительства Москвы Департамента здравоохранения города Москвы от 22.04.2020 “О медицинской эвакуации пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19”. Москва, 2020.
3. Приказ № 389 Правительства Москвы Департамента здравоохранения города Москвы от 11.04.2020 “О медицинской эвакуации пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19”. Москва, 2020.



4. 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 Feb 19: 200432. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200432>. [Epub ahead of print]
5. Xiong Y., Sun D., Liu Y., Fan Y., Zhao L., Li X., Zhu W. Clinical and High-Resolution CT Features of the COVID-19 Infection: Comparison of the Initial and Follow-up Changes. *Invest Radiol*. 2020; 55 (6): 332–339. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000674>
6. Ye Z., Zhang Y., Wang Y., Huang Z., Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur. Radiol*. 2020 Mar 19. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06801-0> [Epub ahead of print]
7. Yi Huang, Sihan Wang, Yue Liu, Yaohui Zhang, Chuyun Zheng, Yu Zheng, Chaoyang Zhang, Weili Min, Ming Yu, Mingjun Hu. A preliminary study on the ultrasonic manifestations of peripulmonary lesions of non-critical novel coronavirus pneumonia (COVID-19). Available at: <https://www.researchsquare.com/article/rs-14928/v1> [Accessed May 7, 2020] <https://doi.org/10.21203/rs.2.24369/v1>
8. Buonsenso D., Piano A., Raffaelli F., Bonadia N., de Gaetano Donati K., Franceschi F. Point-of-Care Lung Ultrasound findings in novel coronavirus disease-19 pneumoniae: a case report and potential applications during COVID-19 outbreak. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2020; 24 (5): 2776–2780. https://doi.org/10.26355/eurrev_202003_20549
9. Гельфанд Б.Р. (ред.) Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации. 2-е изд., перераб. и доп. М.: МИА, 2016.
10. Touw H.R., Tuinman P.R., Gelissen H.P., Lust E., Elbers P.W. Lung ultrasound: routine practice for the next generation of internists. *Neth. J. Med*. 2015; 73 (3): 100–107.
11. Pierce C.W. Clarifying the role of lung ultrasonography in COVID-19 respiratory disease. *CMAJ*. 2020; 192 (16): E436. <https://doi.org/10.1503/cmaj.75311>
12. Zou T., Yin W., Diddams M., Kang Y. The Global and Regional Lung Ultrasound Score Can Accurately Evaluate the Severity of Lung Disease in Critically Ill Patients. Chinese Critical Ultrasound Study Group. *J. Ultrasound Med*. 2020 Apr 17. <https://doi.org/10.1002/jum.15278> [Epub ahead of print]
13. Петров А.А., Сафарова А.Ф., Рачина С.А., Кобалава Ж.Д., Сафарова Н.Б., Тесаков И.П., Лукина О.И., Зоря О.Т., Ежова Л.Г. Ультразвуковое исследование легких: методика выполнения и перспективы в диагностике нозокомиальной пневмонии. *Практическая пульмонология*. 2018; (3): 38–45.
14. Abramowicz J.S., Basseal J. Заявление о позиции WFUMB: как безопасно проводить ультразвуковое исследование и обеззараживать ультразвуковое оборудование в условиях COVID 19 (перевод на русский язык). *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2020; 1: 12–23. <https://doi.org/10.24835/1607-0771-2020-1-12-23>
15. National Early Warning Score (NEWS) 2 Available at: <https://www.mdcalc.com/national-early-warning-score-news-2> [Accessed May 7, 2020]
16. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., Zhao X., Huang B., Shi W., Lu R., Niu P., Zhan F., Ma X., Wang D., Xu W., Wu G., Gao G.F., Tan W. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med*. 2020; 382 (8): 727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
17. Moldoveanu B., Otmishi P., Jani P., Walker J., Sarmiento X., Guardiola J., Saad M., Yu J. Inflammatory mechanisms in the lung. *J. Inflamm. Res*. 2009; 2: 1–11.
18. Lichtenstein D.A., Mezière G.A. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol. *Chest*. 2008; 134 (1): 117–125. <https://doi.org/10.1378/chest.07-2800>
19. Saraogi A. Lung ultrasound: Present and future. *Lung India*. 2015; 32 (3): 250–257. <https://doi.org/10.4103/0970-2113.156245>
20. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., Liu L., Shan H., Lei C.L., Hui D.S.C., Du B., Li L.J., Zeng G., Yuen K.Y., Chen R.C., Tang C.L., Wang T., Chen P.Y., Xiang J., Li S.Y., Wang J.L., Liang Z.J., Peng Y.X., Wei L., Liu Y., Hu Y.H., Peng P., Wang J.M., Liu J.Y., Chen Z., Li G., Zheng Z.J., Qiu S.Q., Luo J., Ye C.J., Zhu S.Y., Zhong N.S.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med*. 2020; 382 (18): 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
21. Mojoli F., Bouhemad B., Mongodi S., Lichtenstein D. Lung ultrasound for critically ill patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2019; 199 (6): 701–714. <https://doi.org/10.1164/rccm.201802-0236CI>
22. Bernheim A., Mei X., Huang M., Yang Y., Fayad Z.A., Zhang N., Diao K., Lin B., Zhu X., Li K., Li S., Shan H., Jacobi A., Chung M. Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection. *Radiology*. 2020 Feb 20:200463. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200463> [Epub ahead of print].
23. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak: rights, roles and responsibilities of health workers, including key considerations for occupational safety and health. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-rights-roles-respon-hw-covid-19.pdf?sfvrsn=bcabd401_0 [Accessed May 7, 2020].

References

1. Khachfe H.H., Chahrour M., Sammour J., Salhab H., Makki B.E., Fares M. An Epidemiological Study on COVID-19: A Rapidly Spreading Disease. *Cureus*. 2020; 12 (3): e7313. <https://doi.org/10.7759/cureus.7313>
2. Prikaz № 435 Pravitel'stva Moskv Departmenta Zdravoohraneniya goroda Moskv ot 22.04.2020 "About medical evacuation of patients with a new coronavirus infection COVID-19". Moskva, 2020. (In Russian)
3. Prikaz № 389 Pravitel'stva Moskv Departmenta Zdravoohraneniya goroda Moskv ot 11.04.2020 "About medical evacuation of patients with a new coronavirus infection COVID-19". Moskva, 2020. (In Russian)
4. 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 Feb 19: 200432. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200432>. [Epub ahead of print]
5. Xiong Y., Sun D., Liu Y., Fan Y., Zhao L., Li X., Zhu W. Clinical and High-Resolution CT Features of the COVID-19 Infection: Comparison of the Initial and Follow-up Changes. *Invest Radiol*. 2020; 55 (6): 332–339. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000674>
6. Ye Z., Zhang Y., Wang Y., Huang Z., Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur. Radiol*. 2020 Mar 19. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06801-0> [Epub ahead of print]



7. Yi Huang, Sihan Wang, Yue Liu, Yaohui Zhang, Chuyun Zheng, Yu Zheng, Chaoyang Zhang, Weili Min, Ming Yu, Mingjun Hu. A preliminary study on the ultrasonic manifestations of peripulmonary lesions of non-critical novel coronavirus pneumonia (COVID-19). Available at: <https://www.researchsquare.com/article/rs-14928/v1> [Accessed May 7, 2020] <https://doi.org/10.21203/rs.2.24369/v1>
8. Buonsenso D., Piano A., Raffaelli F., Bonadia N., de Gaetano Donati K., Franceschi F. Point-of-Care Lung Ultrasound findings in novel coronavirus disease-19 pneumoniae: a case report and potential applications during COVID-19 outbreak. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020; 24 (5): 2776–2780. https://doi.org/10.26355/eurev_202003_20549
9. Gel'fand B.R. (ed.) *Nosocomial pneumonia in adults. Russian national recommendations*. 2nd ed. Moscow: MIA Publ, 2016. (In Russian)
10. Touw H.R., Tuinman P.R., Gelissen H.P., Lust E., Elbers P.W. Lung ultrasound: routine practice for the next generation of internists. *Neth. J. Med.* 2015; 73 (3): 100–107.
11. Pierce C.W. Clarifying the role of lung ultrasonography in COVID-19 respiratory disease. *CMAJ.* 2020; 192 (16): E436. <https://doi.org/10.1503/cmaj.75311>
12. Zou T., Yin W., Diddams M., Kang Y. The Global and Regional Lung Ultrasound Score Can Accurately Evaluate the Severity of Lung Disease in Critically Ill Patients. Chinese Critical Ultrasound Study Group. *J. Ultrasound Med.* 2020 Apr 17. <https://doi.org/10.1002/jum.15278> [Epub ahead of print]
13. Petrov A.A., Safarova A.F., Rachina S.A., Kobalava Zh.D., Safarova N.B., Tesakov I.P., Lukina O.I., Zorja O.T., Ezhova L.G. Ultrasound examination of the lungs: methodology and prospects in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Prakticheskaja pul'monologija.* 2018; (3): 38–45. (In Russian)
14. Abramowicz J.S., Basseal J. WFUMB Position Statement: How to perform a safe ultrasound examination and clean equipment in the context of COVID-19 (translation into Russian) *Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2020; 1: 12–23. <https://doi.org/10.24835/1607-0771-2020-1-12-23> (In Russian)
15. National Early Warning Score (NEWS) 2 Available at: <https://www.mdcalc.com/national-early-warning-score-news-2> [Accessed May 7, 2020]
16. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., Zhao X., Huang B., Shi W., Lu R., Niu P., Zhan F., Ma X., Wang D., Xu W., Wu G., Gao G.F., Tan W. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (8): 727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
17. Moldoveanu B., Otmishi P., Jani P., Walker J., Sarmiento X., Guardiola J., Saad M., Yu J. Inflammatory mechanisms in the lung. *J. Inflamm. Res.* 2009; 2: 1–11.
18. Lichtenstein D.A., Mezière G.A. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol. *Chest.* 2008; 134 (1): 117–125. <https://doi.org/10.1378/chest.07-2800>
19. Saraogi A. Lung ultrasound: Present and future. *Lung India.* 2015; 32 (3): 250–257. <https://doi.org/10.4103/0970-2113.156245>
20. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., Liu L., Shan H., Lei C.L., Hui D.S.C., Du B., Li L.J., Zeng G., Yuen K.Y., Chen R.C., Tang C.L., Wang T., Chen P.Y., Xiang J., Li S.Y., Wang J.L., Liang Z.J., Peng Y.X., Wei L., Liu Y., Hu Y.H., Peng P., Wang J.M., Liu J.Y., Chen Z., Li G., Zheng Z.J., Qiu S.Q., Luo J., Ye C.J., Zhu S.Y., Zhong N.S.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
21. Mojoli F., Bouhemad B., Mongodi S., Lichtenstein D. Lung ultrasound for critically ill patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199 (6): 701–714. <https://doi.org/10.1164/rccm.201802-0236CI>
22. Bernheim A., Mei X., Huang M., Yang Y., Fayad Z.A., Zhang N., Diao K., Lin B., Zhu X., Li K., Li S., Shan H., Jacobi A., Chung M. Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection. *Radiology.* 2020 Feb 20:200463. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200463> [Epub ahead of print].
23. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak: rights, roles and responsibilities of health workers, including key considerations for occupational safety and health. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-rights-roles-respon-hw-covid-19.pdf?sfvrsn=bcabd401_0 [Accessed May 7, 2020].

Для корреспонденции*: Хамидова Лайла Тимарбековна – 129090 Москва, Большая Сухаревская пл., 3. Тел.: +7-926-019-00-95. E-mail: layla72@mail.ru

Петриков Сергей Сергеевич – член-корр. РАН, доктор мед. наук, профессор, директор ГБУЗ “НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского”; заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной медицины МГМСУ имени А.И. Евдокимова, Москва. <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>

Попугаев Константин Александрович – доктор мед. наук, профессор, заместитель директора, руководитель регионального сосудистого центра ГБУЗ “НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского”, Москва. <https://orcid.org/0000-0003-1945-323X>

Хамидова Лайла Тимарбековна – канд. мед. наук, руководитель отделения ультразвуковой и функциональной диагностики ГБУЗ “НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского”, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-9669-9164>

Рыбалко Наталья Владимировна – доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения ультразвуковой и функциональной диагностики ГБУЗ “НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского”, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-6973-4430>

Абучина Вера Михайловна – врач отделения ультразвуковой диагностики ГБУЗ “НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского”, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-5207-3194>

Алексеечкина Ольга Анатольевна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения ультразвуковой и функциональной диагностики ГБУЗ “НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского”, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-1265-8032>



Contact*: Laila T. Khamidova – 129090 Moscow, Bolshaya Sukharevskaya Square, 3. Phone: +7-926-019-00-95. E-mail: layla72@mail.ru

Sergey S. Petrikov – Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Doct. of Sci. (Med.), Director of the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Department of anesthesiology, intensive care and emergency medicine chair Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow. <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>

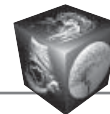
Konstantin A. Popugaev – Doct. of Sci. (Med.), associate Director, head of the regional vascular center of the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow. <https://orcid.org/0000-0003-1945-323X>

Layla T. Khamidova – Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Ultrasound and Functional Diagnostics of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-9669-9164>

Natalia V. Rybalko – Doct. of Sci. (Med.), leading researcher of the Department of Ultrasound and Functional Diagnostics in N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-6973-4430>

Vera M. Abuchina – doctor of ultrasonic diagnostics Department of Ultrasound N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-5207-3194>

Olga A. Alekseechkina – Cand. of Sci. (Med.), senior researcher Department of Ultrasound and Functional Diagnostics in N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-1265-8032>



COVID-19

ISSN 1607-0763 (Print); ISSN 2408-9516 (Online)
<https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-63-77>

Оценка поражения легких при внебольничных пневмониях по данным магнитно-резонансной томографии при первичной диагностике и в ходе лечения

© Усов В.Ю.^{1, 2*}, Нуднов Н.В.³, Игнатенко Г.А.⁴, Фисенко А.Ю.⁵, Гуляев В.М.¹,
Марицкий С.В.⁵, Калюжин В.В.^{5, 6}, Лукьяненко П.И.²

¹ НИИ кардиологии ТНИМЦ РАН; 634012 Томск, ул. Киевская, 111-А, Российская Федерация

² Национальный исследовательский Томский политехнический университет; 634050 Томск, просп. Ленина, 30, Российская Федерация

³ ФГБУ Российский научный центр рентгенрадиологии Минздрава России; 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86, Российская Федерация

⁴ Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького; 283003 Донецк, пр. Ильича, 16, Российская Федерация

⁵ ОГАУЗ "Томская областная клиническая больница"; 634063 Томск, ул. И. Черных, 96, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО "Сибирский государственный медицинский университет"; 634050 Томск, Московский тракт, 2, Российская Федерация

Цель исследования: оценить практическую значимость МРТ в первичной диагностике воспалительных заболеваний легких, а также и в динамическом наблюдении – при инструментальном контроле лечения, в том числе в сравнении с результатами спиральной рентгеновской компьютерной томографии (СРКТ) органов грудной клетки.

Материал и методы. У 25 пациентов с острой пневмонией, из них 6 – с развившимся на фоне ее острым инфарктом миокарда, была проведена МРТ органов грудной клетки в T1- и T2-взвешенных (взв.) режимах, в том числе с подавлением сигнала от жировой ткани, толщиной среза от 2,5 до 5 мм, в матрицу 256 x 256 или 256 x 392 элемента изображения, при поле сканирования 40 x 40 см. При T1-взв. сканировании TR = 390–650 мс, TE = 10–15 мс. При T2-взв. сканировании TR = 2900–4000 мс, TE = 20–25 мс соответственно. У 16 из 24 пациентов было выполнено также парамагнитное контрастное усиление в дозировке 0,1 ммоль/кг массы тела. Постконтрастные изображения записывались спустя 12–17 мин после введения парамагнитных контрастных средств. У 17 из 25 наших пациентов была выполнена также компьютерная томография органов грудной клетки.

Результаты. Минимальный размер очаговых воспалительных поражений при внебольничной пневмонии, визуализированной средствами МРТ, составил 9 x 21 мм. Размеры патологического очага воспаления по данным МРТ легких высокодостоверно коррелировали с результатами СРКТ ($r = 0,96$, $p < 0,001$). МРТ легких достоверно верифицировали достижение ремиссии. В 6 случаях МРТ позволила также верифицировать острый инфаркт миокарда, развившийся на фоне долевой пневмонии. Тактика лечения по результатам проведения МРТ легких и грудной клетки была дополнена в 16 и значительно изменена в 9 случаях.

Заключение. МРТ легких с использованием T1-, T2-взв. протоколов с подавлением сигнала от жировой ткани, диффузионно-взвешенных протоколов и в особенности с применением парамагнитного контрастного усиления представляет собой высокоэффективный метод визуализации очаговых, сегментарных и распространенных воспалительных поражений. МРТ органов грудной клетки обоснованно может быть использована для диагностики и оценки лечения воспалительных поражений легких во всех диагностических и лечебных учреждениях, располагающих как низко-, так и высокопольными МР-томографами с возможностями синхронизации записи с дыханием.

Ключевые слова: пневмония, МРТ легких, парамагнитное контрастное усиление, диффузионно-взвешенная МРТ

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Усов В.Ю., Нуднов Н.В., Игнатенко Г.А., Фисенко А.Ю., Гуляев В.М., Марицкий С.В., Калюжин В.В., Лукьяненко П.И. Оценка поражения легких при внебольничных пневмониях по данным магнитно-резонансной томографии при первичной диагностике и в ходе лечения. *Медицинская визуализация*. 2020; 24 (2): 63–77. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-63-77>

Поступила в редакцию: 26.04.2020. Принята к печати: 10.05.2020. Опубликовано online: 19.06.2020.



Evaluation of lung damage in pneumonia, from chest magnetic resonance imaging, in primary diagnosis and in the follow-up of treatment

© Wladimir Yu. Ussov^{1, 2*}, Nikolay V. Nudnov³, Grigory A. Ignatenko⁴, Anna Yu. Fisenko⁵, Vsevolod M. Gulyaev¹, Sergey V. Maritskii⁵, Vadim V. Kalyuzhin^{5, 6}, Pavel I. Lukyanenok²

¹Institute of Cardiology of the Tomsk National medical research center of the Russian Academy of Sciences; Kievskaya str., 111-A, Tomsk 634012, Russian Federation

²National research Tomsk polytechnic university; Lenina str., 30, Tomsk 634050, Russian Federation

³National Center of Radiology of the Russian Ministry of Health; Profsoyuznaya str., 86, Moscow 117997, Russian Federation

⁴M. Gorky Donetsk National Medical University; Ilyicha prosp., 16, Donetsk 283003, Russian Federation

⁵Tomsk regional clinical hospital; Ivan Chernykh str., 96, Tomsk 634063, Russian Federation

⁶Siberian State medical University; Moskovskii trakt, 2, Tomsk 634050, Russian Federation

Purpose of the study. To evaluate the practical significance of MRI in the primary diagnosis of inflammatory lung diseases, as well as in follow-up control of treatment, also in comparison with the results of CT of the chest.

Material and Methods. In 25 patients with acute pneumonia, six of them with acute myocardial infarction developed as complication of it, the MRI of the chest organs was performed in T1- and T2-weighted (-w.) modes, also with fat signal suppression, with slice thickness of 2.5 to 5 mm, in a matrix of 256 × 256 or 256 × 392 pixels, with a scanning field of view as large as 40 × 40 cm. In T1-w. mode TR = 390–650 ms, TE = 10–15 ms. When T2-w. scanning, respectively, TR = 2900–4000 ms, TE = 20–25 ms. Paramagnetic contrast enhancement was also carried out in 16 of 24 patients, at a dosage of 0.1 mmol/kg of body weight. Post-contrast images were acquired 12–17 minutes after the introduction of paramagnetic agent. In 17 out of 25 of our patients, chest CT was also performed.

Results. The minimal cross-dimension of focal inflammatory lesions for community-acquired pneumonia, imaged with MRI chest scanning was as little as 9 × 21 mm. The dimensions of lung lesion obtained from the MRI scanning did correlate significantly with results of the CT ($r = 0.96$, $p < 0.001$). Also MRI of the lung did prove the successful cure of pneumonia. Also in six cases the MRI verified the acute myocardial infarction occurred as complication of severe pneumonia. Based on the results of MRI of the lungs and chest, the treatment strategy was supplemented in 16 cases and significantly changed in 9 cases.

Conclusion. MRI of the lungs employing the T1- and T2-weighted protocols with fat suppression, diffusion-weighted imaging and use of contrast enhancement delivers highly efficient technique of imaging of nodal, segment and lobe inflammation. MRI of the chest should be reasonably employed for diagnosis and follow-up of treatment in hospitals and diagnostic units possessing high- and middle-field MRI scanners able to acquire the images in breath-synchronised mode.

Keywords: pneumonia, MRI, paramagnetic contrast enhancement, diffusion-weighted MRI

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

For citation: Ussov W.Yu., Nudnov N.V., Ignatenko G.A., Fisenko A.Yu., Gulyaev V.M., Maritskii S.V., Kalyuzhin V.V., Lukyanenok P.I. Evaluation of lung damage in pneumonia, from chest magnetic resonance imaging, in primary diagnosis and in the follow-up of treatment. *Medical Visualization*. 2020; 24 (2): 63–77. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-63-77>

Received: 26.04.2020.

Accepted for publication: 10.05.2020.

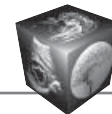
Published online: 19.06.2020.

Введение

Социально-экономическое и медицинское значение воспалительных заболеваний легких сегодня продолжает оставаться исключительно высоким, поскольку по показателям заболеваемости и временной нетрудоспособности в большинстве групп населения они занимают лидирующее место, а среди причин смертности – в пятерке первых [1, 2]. Во время сезонных обострений и эпидемических волн эта ситуация только обостряется [2], в особенности у пациентов с сочетанной патологией [3]. Поэтому разработка все новых технологий

ранней и атравматичной визуализации воспалительных заболеваний легких сохраняет и усиливает свою актуальность и важность [2, 4].

Традиционно методами выбора в визуальной диагностике патологии легких являются различные протоколы обычной планарной рентгенографии и спиральной рентгеновской компьютерной томографии (СРКТ) [4, 5]. Организованное и поддерживаемое современными методами анализа изображений применение высокоразрешающей СРКТ грудной клетки дает весьма впечатляющие положительные результаты как при воспалитель-



ной патологии, так и при раннем доклиническом скрининговом выявлении опухолей и туберкулеза легких [6].

Однако хотя и сопряженное с приемлемо малыми дозами однократного облучения СРКТ органов грудной клетки при дозно-оптимизированном одиночном исследовании [7] при повторном и многократном использовании в динамике контрольных исследований становится далеко не безобидной процедурой [8]. Кроме того, у некоторых категорий обследуемых – в первую очередь детей постнатальных и ранних возрастов, а также у беременных – СРКТ прямо не показана в качестве метода скрининга патологии легких [9]. Ультразвуковые методы из-за недостаточных технических возможностей сканирования области корней легких, а изотопные методы – еще и из-за лучевой нагрузки, не многим меньшей, чем при СРКТ, полноценным аналогом СРКТ быть не могут. Между тем внезапное возникновение ситуаций резкого повышения потребности в томографической визуализации легких, как в наши дни при массовом инфицировании вирусами типа COVID-19 [10], только усугубляет проблему надежного массового безопасного томографического обследования органов грудной клетки.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сегодня достигла положения метода, обеспечивающего эффективную визуализацию всех органов и систем, но при этом ее возможности визуализации легких и грудной клетки в повседневной практике почти не используются. Хотя еще в начале 2000-х годов целый ряд в первую очередь отечественных работ исчерпывающе доказал высокую диагностическую эффективность МРТ при широком круге воспалительных и опухолевых патологий легких [11–13], а работы последнего времени это еще более убедительно подтверждают [14], ни в каких современных нормативных документах, регламен-

тирующих обследование пациентов с пульмонологическими заболеваниями, возможности МРТ, тем более МРТ с парамагнитным контрастным усилением, не обсуждаются и не рекомендуются [2, 5]. Говоря более заостренно, хотя никто никогда не позиционировал МРТ грудной клетки как конкурента – “замену” СРКТ, возможности МРТ в диагностике патологии легких неизменно подвергаются сомнению или попросту замалчиваются [3, 15]. Между тем в условиях необходимости проспективного контроля состояния органов грудной клетки у пациентов с внебольничными, в первую очередь вирусными пневмониями, у пациентов высокого риска с сочетанной патологией [2, 10] МРТ может оказаться весьма подходящим для этого методом.

Цель исследования

На основе ретроспективного анализа данных регистров МРТ, выполненных у пульмонологических пациентов, оценить практическую значимость МРТ в первичной диагностике воспалительных заболеваний легких, а также и в динамическом наблюдении – при инструментальном контроле лечения, в том числе в сравнении с результатами СРКТ органов грудной клетки.

Материал и методы

Пациенты. В целом в исследование было включено 25 пациентов с внебольничными пневмониями. Кроме того, было обследовано в качестве контрольной группы 10 пациентов без патологии легких, которым это исследование было выполнено как продолжение и дополнение к МРТ-обследованию грудного отдела позвоночника по поводу дегенеративно-дистрофических изменений (остеохондроза 2–3-го периода). Данные о пациентах с патологией легких представлены в таблице. Пациенты, у которых на фоне обширной пневмонии развился острый инфаркт миокарда (ОИМ),

Таблица. Группы пациентов, включенных в настоящее исследование

Table. Groups of patients included to the study

	МРТ органов грудной клетки MRI of the chest	Из них также проведено СРКТ грудной клетки Of them also the CT of chest carried out in
Острые пневмонии, сегментарные, бисегментарные и долевые Acute pneumonia, segmental, bisegmental, and lobular	19 (10 – с парамагнитным контрастным усилением) 19 (10 – paramagnetic contrast enhancement)	14
Пневмонии, на фоне которых развился острый инфаркт миокарда Pneumonia, against which an acute myocardial infarction developed	6 (все 6 – с парамагнитным контрастным усилением) 6 (all 6 with paramagnetic contrast enhancement)	3



были выделены нами в отдельную группу (см. таблицу). На момент исследования ни у кого из пациентов не было абсцедирования или гнойного плеврита, дыхательной недостаточности. Однако на момент госпитализации у всех насыщение крови по кислороду было менее 90%.

Ни один из пациентов не курил более 5 папирос или сигарет в день, а всего курящих было 9 – 5 пациентов, у которых имела место сегментарная пневмония, и 4 из 4 пациентов, у которых на фоне пневмонии развился ОИМ.

МРТ легких. Всем пациентам была выполнена МРТ органов грудной клетки. Исследования были выполнены на высокопольных МР-томографах (Тошиба Титан Вантаж и Тошиба Титан Атлас производства Toshiba Medical Co. с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл) – у 19 пациентов и на низкопольном МР-томографе Магнетом Опен (0,2 Тл, производства Siemens Medical) у 6 пациентов, у всех с синхронизацией записи по датчику дыхания. Были получены томосрезы в Т1- и Т2-взвешенных (взв.) режимах, в том числе с подавлением сигнала от жировой ткани, в аксиальных и фронтальных плоскостях, толщиной среза от 2,5 до 5 мм, в матрицу 256×256 или 256×392 элемента изображения, при размерах поля сканирования 40×40 см. При Т1-взв. сканировании TR = 390–650 мс, TE = 10–15 мс. При Т2-взв. сканировании TR = 2900–4000 мс, TE = 20–25 мс соответственно. У 16 из 24 пациентов было выполнено также парамагнитное контрастное усиление с использованием 0,5 М (гадоверсетамид) и 1 М (гадобутрол) парамагнитных контрастных средств (ПМКС) в стандартной дозировке 0,1 ммоль/кг массы тела с медленным внутривенным введением. Постконтрастные изображения записывались спустя 12–17 мин после введения ПМКС, во всех случаях с параметрами, идентичными исходному исследованию. У 17 из 24 наших пациентов было выполнено также СРКТ-исследование органов грудной клетки с использованием спиральных рентгеновских компьютерных томографов с числом линеек детекторов от 4 до 128, с шагом 0,5–1 мм и последующей реконструкцией как аксиальных, так и фронтальных томосрезом. Во всех случаях хронометрировалось время, затраченное на МРТ-исследование.

Анализ и обработка данных. Визуальная оценка, совмещение изображений, полученных с помощью различных протоколов и технологий томографического сканирования, количественная оценка интенсивностей изображений и анатомических размеров и объемов проводились с помощью пакета прикладных программ для обработки рентгенологических изображений RadiAnt произ-

водства компании Medixant (Польша, Познань) [16]. Статистическая обработка и корреляционный анализ результатов проводились с помощью пакета статистических расчетов и построения графиков Origin 6.1 (производства OriginLab, Texas).

Результаты

У пациентов контрольной группы во всех случаях никаких очаговых и диффузно-инфильтративных синдромов в области легких не отмечалось. Время, затраченное на МРТ-исследование без применения ПМКС, составляло 8–14 мин с учетом размещения пациента, а при применении ПМКС – от 16 до 25 мин. У пациентов с пневмониями типичная картина по данным МРТ в целом была близка к наблюдаемой при проведении им СРКТ органов грудной клетки. Картина неосложненной сегментарной пневмонии носила характер синдрома, четко очерченного анатомическими пределами сегмента, с выраженным усилением в патологическом очаге как Т2-взв., так и Т1-взв. и диффузионных изображений МР-томограмм (рис. 1).

Можно видеть, что диффузионно-взвешенное изображение однозначно указывает на солитарный характер патологии и отсутствие вовлечения структур корня легкого и средостения.

При тяжелом двустороннем характере поражения диффузионно-взвешенное изображение визуализировало участки наиболее выраженного повреждения паренхимы легкого, как в представленном ниже случае массивной двусторонней верхнедолевой пневмонии, развившейся на фоне кордаронового легкого вследствие длительного, более 2 лет, приема этого препарата (рис. 2).

Можно видеть выражено неоднородный характер диффузионно-взвешенного изображения верхних долей обоих легких пациента. При этом не можем не отметить, что у этого пациента одновременно было очевидно усилено и диффузионно-взвешенное изображение стенки аорты, к тому же расширенной в восходящем участке и дуге до 43–45 мм. Спустя 2,5 мес у него в амбулаторных условиях развилась острая расслойка стенки аорты и этот пациент в течение часа погиб.

Минимальный размер очаговых воспалительных поражений при внебольничной пневмонии, визуализированной средствами МРТ, составил в нашем случае 9×21 мм. На рис. 3 представлен этот случай, когда пациенту с эпизодом кашля и повышением температуры тела до $37,9^\circ\text{C}$, ранее контактировавшему с больными открытой формой туберкулеза, была выполнена СРКТ и в тот же день МРТ органов грудной клетки.

Последующие тесты не подтвердили туберкулезный характер очаговой бронхопневмонии.

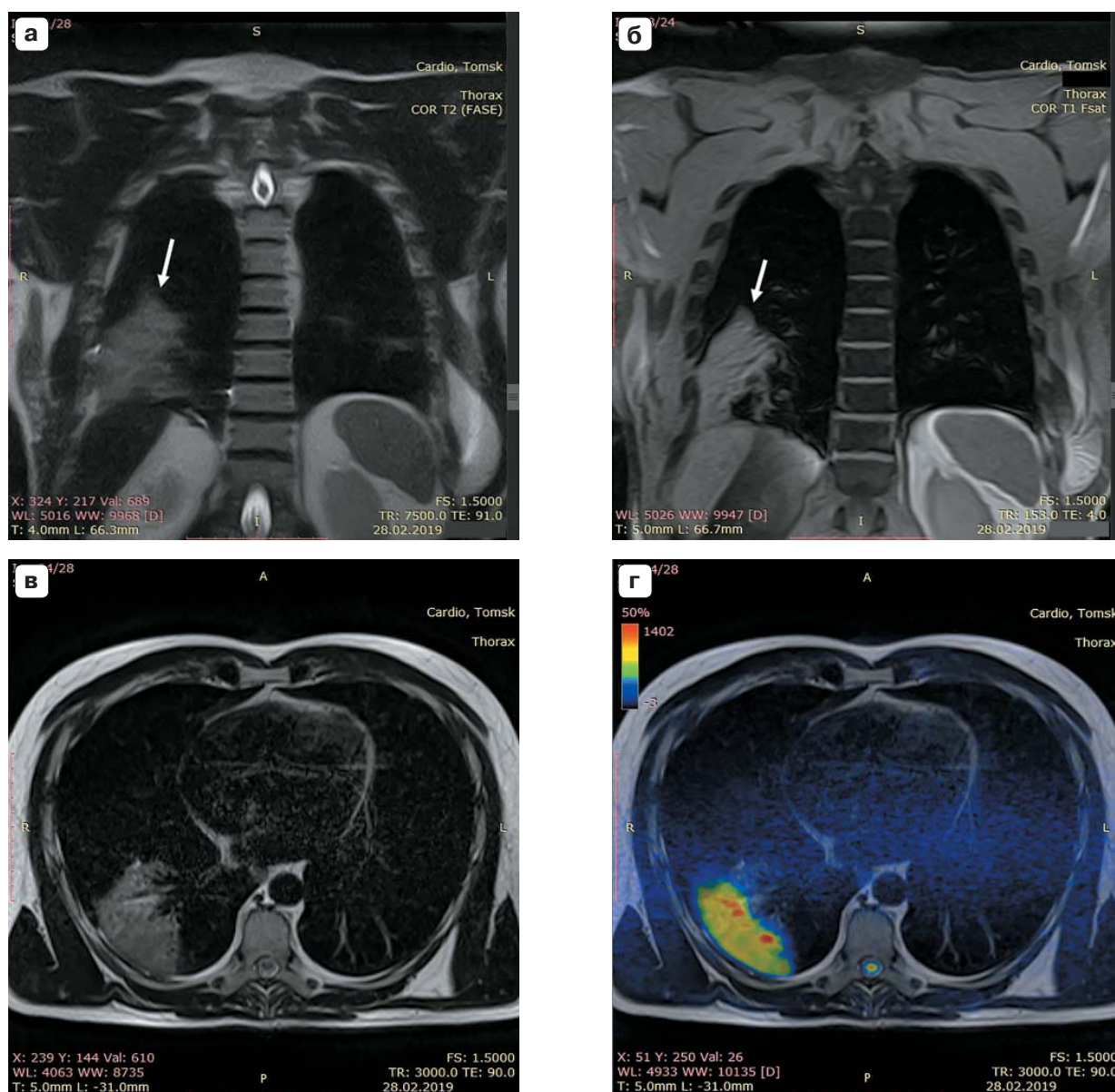
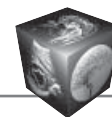


Рис. 1. Картина острой внебольничной сегментарной плевропневмонии в нижней доле правого легкого при использовании синхронизированных по дыханию МРТ-изображений во фронтальных (а – T1-взв., б – T2-взв) и аксиальных плоскостях (в – T2-взв., г – диффузионно-взвешенное изображение, наложенное на T2-взв. МР-томограмму).

Fig. 1. The picture of acute community-acquired segmental pleuropneumonia in the lower lobe of the right lung, when using breath-gated MRI images in the frontal (а – T1-w., б – T2-w.) and axial planes (в – T2-w., г – diffusion-weighted image superimposed on T2-w. MRI scan).

Можно видеть, что хотя вследствие более высокого пространственного разрешения СРКТ (см. рис. 3а, в) обеспечивает лучшую визуализацию легочного рисунка, собственно патологический очаг на МР-томограмме в T-взв. режиме с подавлением сигнала от жира виден ярко и однозначно, и, более того, T2-взв. изображение во фронтальной плоскости (см. рис. 3г) позволяет увидеть усиление изображения не только воспаленного бронха I сегмента правого легкого, но и паренхимы в этом сег-

менте, что существенно для уточнения диагноза. На изображениях магнитно-резонансной и рентгеновской томограмм равно видно отсутствие в данном случае значимых изменений со стороны лимфатических узлов корня легкого и средостения. В целом анатомическая локализация поражения легочной паренхимы у всех обследованных была визуалью наиболее четкой при использовании T2-взв. режима сканирования, в особенности при дополнительном подавлении сигнала от жировой ткани.

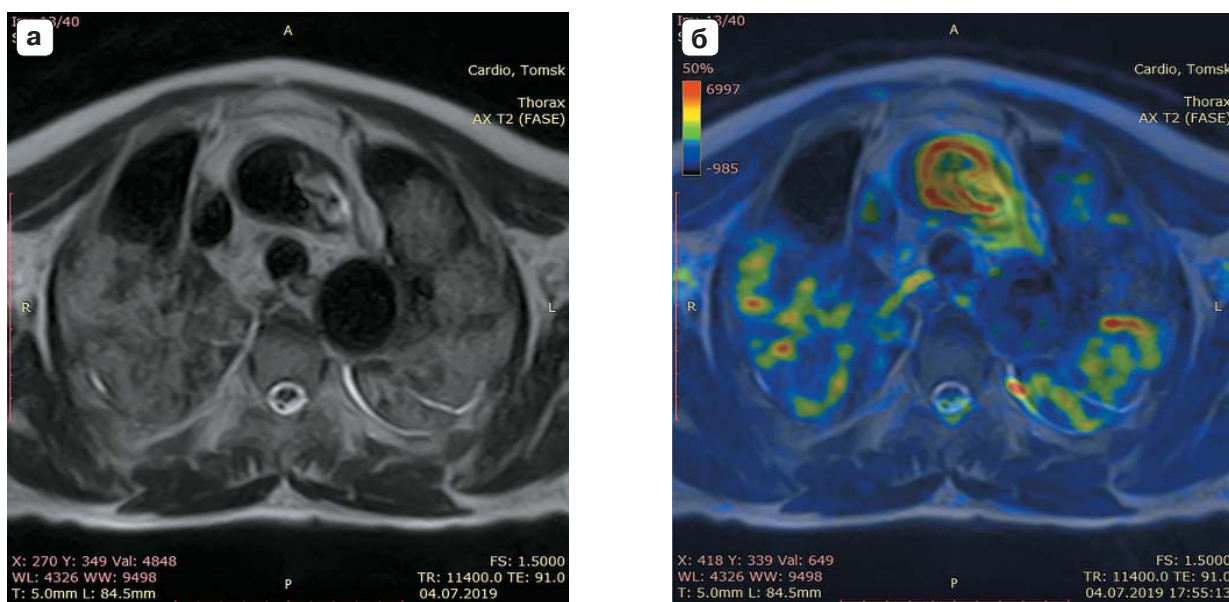


Рис. 2. МРТ-изображение двусторонней долевой пневмонии в Т2-взв. режиме (**а** – изображение в градациях серого) и при совмещении поверх Т2-взв. МР-томограммы диффузионно-взвешенного изображения в той же плоскости (**б** – диффузионно-взв. изображение в цветовой шкале поверх Т2-взв. МР-томограммы в градациях серого). Наряду с гиперинтенсивным диффузионно-взвешенным изображением наиболее поврежденных участков паренхимы легких ярко визуализируется стенка аорты без признаков флотирующих отслоенных участков эндотелия. Впоследствии спустя 2,5 мес развилась расслаивающая острая аневризма аорты приведшая к смерти пациента в течение часа.

Fig. 2. MRI of bilateral lobular pneumonia in T2-w. mode (**a** – grayscale image) and when fusing a diffusion-weighted image over the T2-w.MRI in the same plane (**b** – diffusion-weighted image in the color scale over T2-w in grey-scale). Along with a hyperintensive diffusion-weighted image of the most damaged areas of the lung parenchyma, the aortic wall is vividly visualized, without signs of floating fragments of the endothelium. Subsequently, in 2.5 months he developed an acute dissecting aneurysm of the aorta, which led to the death of the patient within an hour.

При проспективном контроле пневмонии в ходе лечения МРТ легких также показала себя вполне адекватным методом и у всех наших пациентов в момент клинически достигнутой ремиссии спустя 1,5 и более месяца после начала заболевания верифицировала отсутствие процессов экссудации и восстановление воздушности легкого. Типичный пример проспективного контроля успешной терапии внебольничной сегментарной пневмонии можно видеть на рис. 4 и 5. При первичном обращении у молодой девушки с остро возникшей болью в левой половине грудной клетки, ознобом и подъемом температуры тела при проведении СРКТ была однозначно установлена картина сегментарной пневмонии, как видно на рис.4а. Выполненная в тот же день МРТ в Т2-взв. (рис. 4б) и Т1-взв. (рис. 4в) режимах визуализирует расположение патологического процесса совершенно сходно с СРКТ по анатомо-топографическому положению, но обеспечивает относительно более яркую интенсивность патологического очага при этих режимах МРТ-сканирования.

В последующем, спустя 2 мес, у этой пациентки по завершении лечения и клиническом выздо-

ровании было выполнено повторное контрольное МРТ-исследование органов грудной клетки. Как можно видеть на рис. 5 (при сравнении с рис. 4б, в), достижение ремиссии и практически полное исчезновение признаков локальной гипергидратации ткани легкого на Т2-взв. изображении очевидно и несомненно.

При сравнительном корреляционном анализе максимальных поперечных размеров очага острой пневмонии, определяемых по данным СРКТ и МРТ в Т2-взв. режиме, оказалось, что они связаны теснейшим образом, коэффициент корреляции между ними близок к 1 с большой достоверностью (рис. 6), поэтому можно вполне обоснованно говорить о сходстве этих методов в оценке анатомической протяженности воспалительного процесса.

В случаях, когда массивная – долевая или двусторонняя – пневмония осложнялась развитием инфаркта миокарда, проведение МРТ грудной клетки оказывалось еще более целесообразным, в особенности при выполнении ее с парамагнитным контрастным усилением. Так, на рис. 7а представлена картина СРКТ органов грудной клетки пациента С., курящего мужчины 47 лет, обратив-

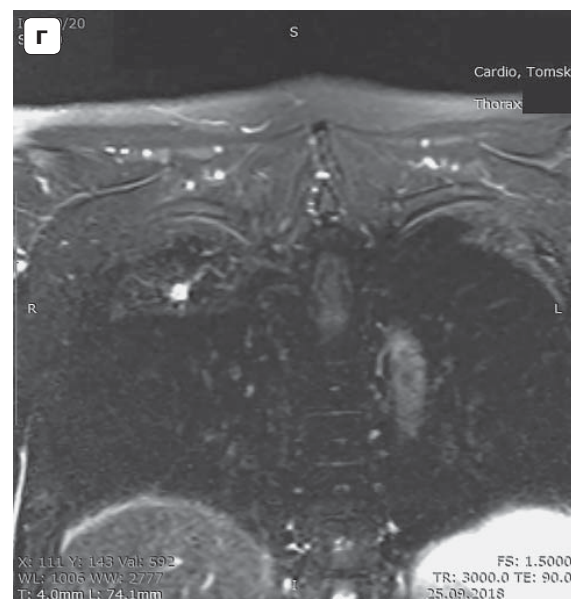
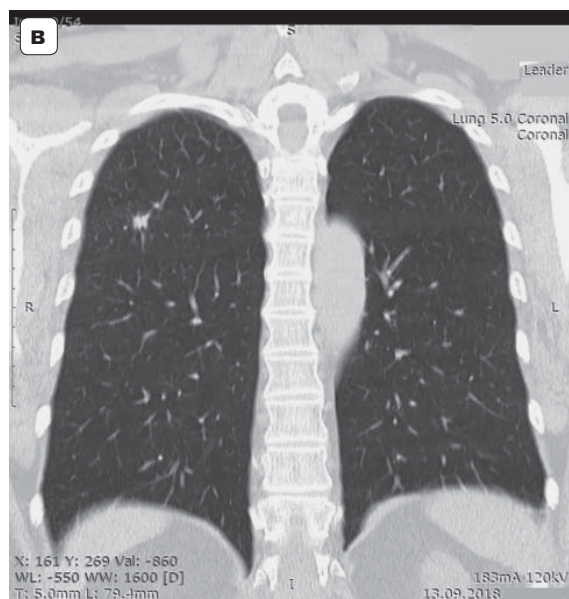
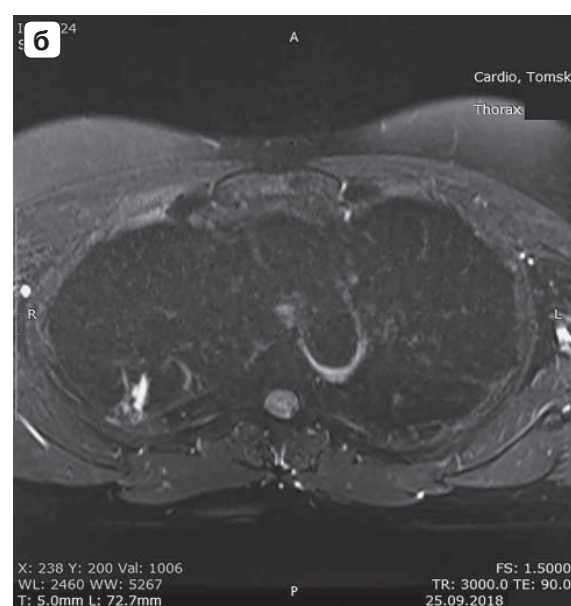
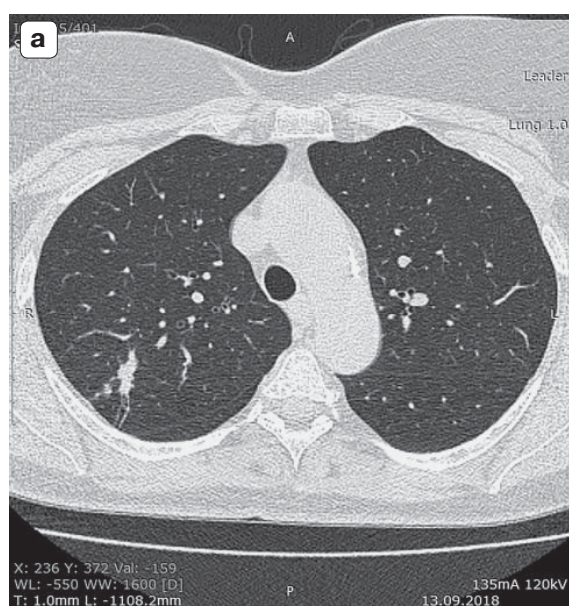
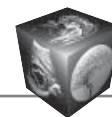


Рис. 3. Картина успешной МРТ-визуализации при изолированном воспалительном поражении бронха I сегмента верхней доли правого легкого. **а** – СРКТ и **б** – МРТ в T2-взв. режиме с подавлением сигнала от жировой ткани, срезы в аксиальной плоскости. **в** – СРКТ и **г** – МРТ во фронтальной плоскости. На МРТ-срезах во фронтальной плоскости (**г**) наряду с ярким изображением пораженного бронха хорошо видно вовлечение и собственно легочной паренхимы этого сегмента.

Fig. 3. The picture of successful MRI depiction in isolated inflammatory bronchial lesions of the first segment of the upper lobe of the right lung. **a** – CT and **б** – MRI in T2-w. mode with signal suppression from fat tissue, sections in the axial plane. **в** – CT and **г** – MRI in the frontal plane. On the MRI-slices in the frontal plane (**г**), along with a bright image of the affected bronchus, the involvement of lung parenchyma of this segment is clearly visible.

шегося по скорой помощи в связи с болями в правой половине грудной клетки, одышкой в покое с усилением ее при нагрузке, жаром ($t = 38,3^{\circ}\text{C}$) и головокружением. Она была расценена как очевидная для долевой пневмонии с немедленным назначением полноценной терапии.

Спустя 2 дня было отмечено выраженное клиническое улучшение, однако после нарушения пациентом постельного режима и незначительной нагрузки (подъем на этаж по лестнице) развился эпизод тяжелых болей в грудной клетке, теперь уже в левой половине, разлитых, в том числе и за-

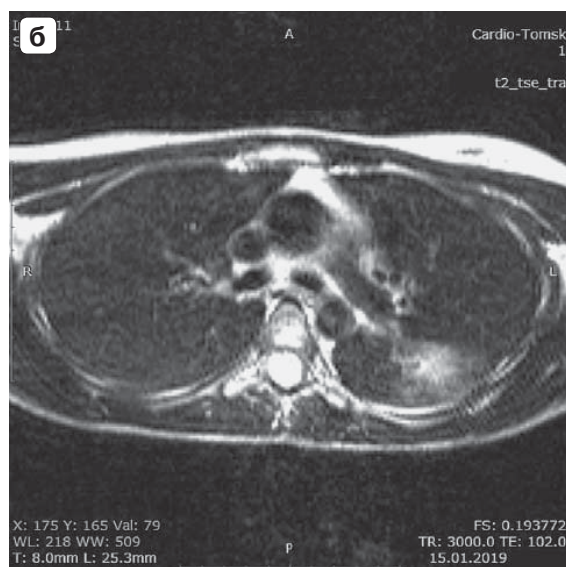
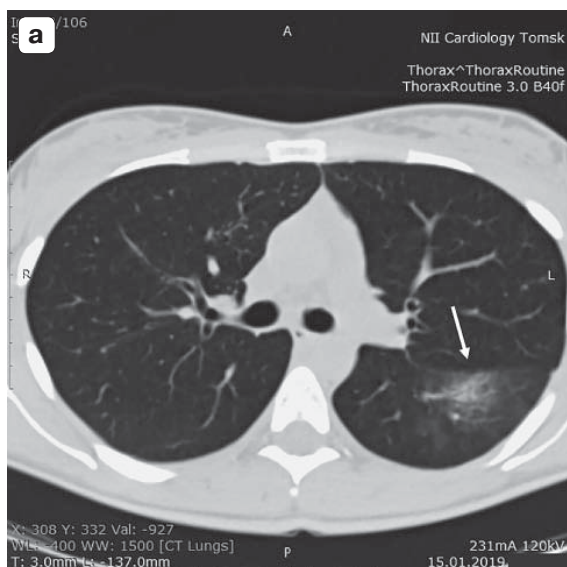


Рис. 4. Томограммы грудной клетки пациентки К., 22 лет, поступившей с острой внебольничной сегментарной пневмонией слева. **а** – СРК-томограмма; **б** – МР-томограмма в T2-взв. режиме на том же уровне среза, что и СРК-томограмма; **в** – МР-томограмма в T1-взв. режиме. Очаг воспалительного поражения отмечен стрелкой на СРКТ-срезах (**а**).

Fig. 4. Chest scans of a 22-year-old lady patient who was admitted with acute community-acquired segmental pneumonia of the left lung. **a** – CT; **б** – MRI in T2-w. mode at the same level as CT; **в** – MRI in T1-w. mode. The focus of the inflammatory lesion is marked by an arrow on the CT-slice (**a**).

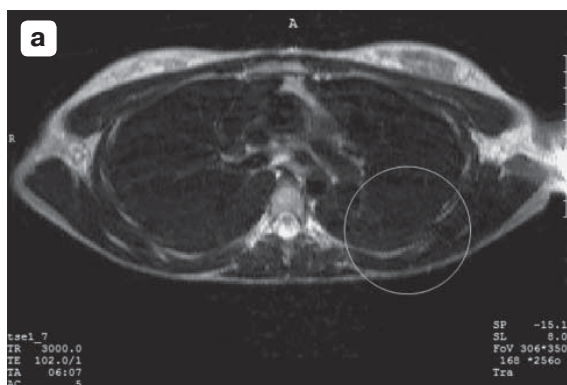
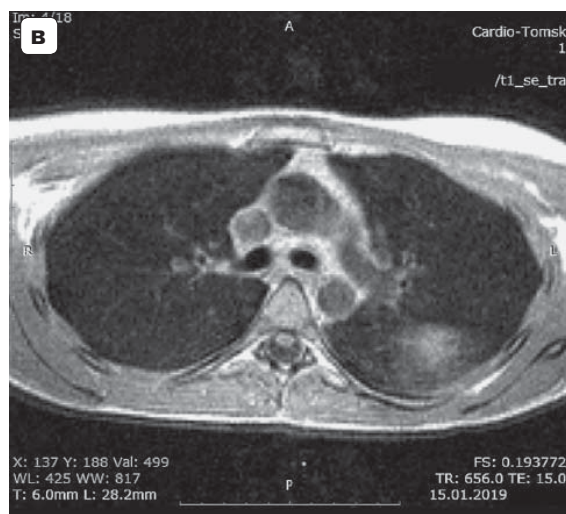


Рис. 5. МР-томограммы грудной клетки той же пациентки, что и на рис. 4б, в, спустя 6 нед после первичного МРТ-исследования при поступлении. Область ранее отмеченного сегментарного воспалительного поражения показана окружностью. Очевидно отсутствие значимой экссудации и отечности ткани легкого с восстановлением ее воздушности и МРТ-картины ремиссии пневмонии (сравнить с рис. 4).

Fig. 5. MRI scans of the chest of the same patient as in Fig.4б and в, 6 weeks after first MRI examination at admission. The area of the previously vivid segmental inflammatory lesion is marked with a circle. Obviously, there is no significant exudation and swelling of the lung tissue, with the restoration of its airiness, thus making evidence with this MRI an evidence for recovery of pneumonia (please compare with Fig. 4).

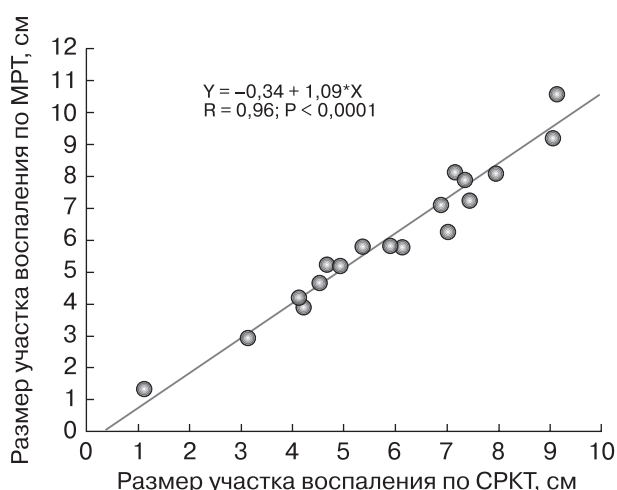
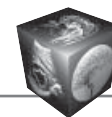


Рис. 6. Корреляция максимальных размеров очага пневмонии по данным измерений на аксиальных срезах грудной клетки при МРТ в T2-взв. режиме и по данным СРКТ.

Fig. 6. Correlation of maximal cross-extent of pneumonic lesions as measured from axial slices of chest using T2-w. MRI and from spiral CT scans.

грудинных, сохранявшихся затем и в покое. Первоначально ввиду отсутствия подъема сегмента ST на электрокардиограмме эпизод был расценен как острый миокардит, осложнивший течение пневмонии, в связи с чем пациенту было проведе-

но МРТ-исследование с ПМКС. На МР-томограмме сердца этого пациента в режиме инверсия-восстановление с обнулением интенсивности изображения здорового миокарда за счет подбора времени инверсии (рис. 8) была выявлена несомненная картина массивного инфарктного трансмурального повреждения левого желудочка с формированием тромба в верхушке (см. рис. 8). Проведенная непосредственно за этим МРТ органов грудной клетки выявила массивный нечетко очерченный долевоу участку воспалительного накопления контраста-парамагнетика на T1-взв. МРТ (рис. 9а), зрительно полностью конгруэнтный патологическому участку пневмонии при СРКТ (см. рис. 7а). После лечения пневмонии в итоге было достигнуто достоверное улучшение как картины СРКТ грудной клетки (см. рис. 7б), так и МРТ грудной клетки с ПМКС (рис. 9б). В частности, после лечения пневмонии патологическое долевоу включение ПМКС в паренхиме легкого на T1-взв. МР-томограмме практически не видно (см. рис. 9б). В то же время на фоне ремиссии по пневмонии МРТ однозначно визуализировала у этого пациента прогрессирующее расширение – ремоделирование левого желудочка вследствие перенесенного обширного ОИМ и утраты за счет ишемического повреждения до трети массы миокарда левого желудочка (см. рис. 8, 9).

В целом же по группе пациентов тактика лечения была по результатам проведения МРТ легких

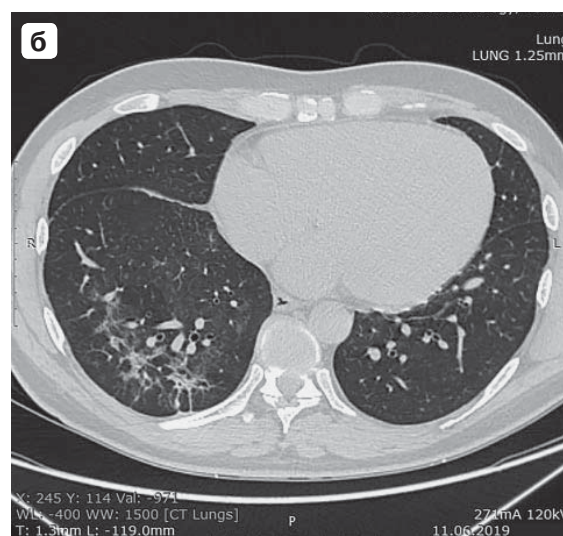
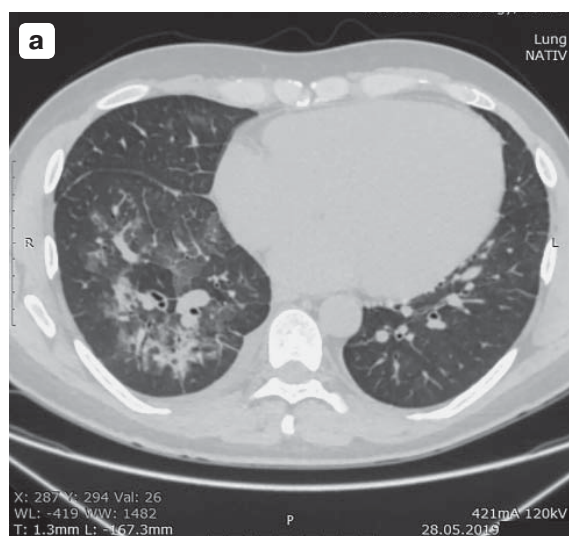


Рис. 7. СРКТ-изображения грудной клетки пациента С., 47 лет, при поступлении с острой нижнедолевой правосторонней бронхопневмонией (а) и спустя 3 нед (б). На рис. 7б очевидно развитие положительных ремиссивных изменений пораженной доли.

Fig. 7. Spiral CT scans of the chest of the patient C, 47 y.o., when admitted to hospital with acute lower lobe right-side bronchopneumonia (a) and in three weeks (b). The figure 7б obviously shows prominent improvement in the affected lobe.

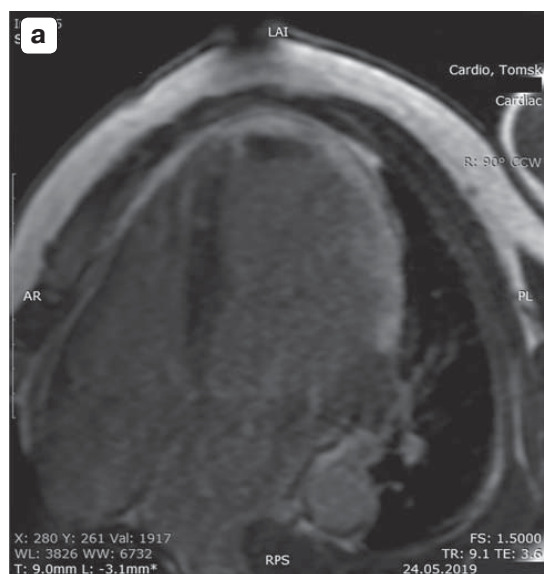


Рис. 8. МРТ сердца с парамагнитным контрастным усилением и ЭКГ-синхронизацией пациента С., СРКТ органов грудной клетки которого представлены на рис. 7. МРТ в режиме инверсия–восстановление с парамагнитным контрастным усилением (гадоверсетамид 0,5 М в дозировке 2 мл/10 кг массы тела), сканирование на 12–17-й минуте после внутривенного введения ПМКС. На срезах в четырехкамерной позиции по длинной оси (**а**) и двухкамерной по короткой оси (**б**) можно видеть обширное яркое трансмуральное включение ПМКС в боковую стенку левого желудочка, соответствующее ОИМ в бассейне огибающей ветви левой коронарной артерии и позволившее отвергнуть диагноз “миокардита”.

Fig. 8. MRI of the heart with paramagnetic contrast enhancement and ECG-gating, in a patient С., whose CT scans of the chest are presented in the Fig. 7. MRI were acquired in inversion – recovery mode, with paramagnetic contrast enhancement (gadovetsetamid, 0,5M, as 2 ml per 10 Rg of BW), acquired in 12–17 min after intravenous injection of paramagnetic. Four-chamber long-axis slice (**a**) and two-chamber short-axis slice (**b**) clearly show prominent transmural uptake of paramagnetic to myocardium through the lateral wall of the left ventricle, that corresponds to perfusion area of the circumflex left coronary artery, which provided the cancellation of diagnosis of “myocarditis” and changed it to acute transmural myocardial infarction.

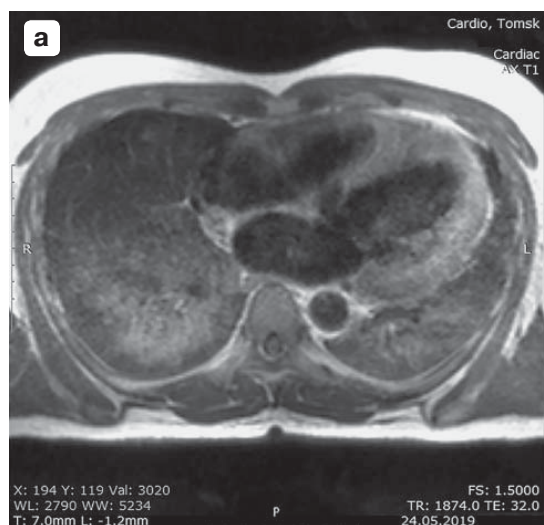


Рис. 9. Аксиальные срезы МРТ органов грудной клетки в T1-взв. режиме с парамагнитным контрастным усилением. Тот же пациент, что и на рис. 7, 8. **а** – при поступлении с острой внебольничной пневмонией; **б** – спустя 2 мес, по достижении клинического выздоровления по пневмонии. Исследования с парамагнитным контрастным усилением (гадоверсетамид 0,5 М в дозировке 2 мл/10 кг массы тела), сканирование на 12–17-й минуте после внутривенного введения ПМКС. Рис. **б** верифицирует практически полное исчезновение патологического включения ПМКС в паренхиму легких, однако указывает на выраженное расширение левого желудочка и левого предсердия, как показатель прогрессирования сердечной недостаточности вследствие обширного ОИМ, с утратой не менее 1/3 миокарда левого желудочка сердца.

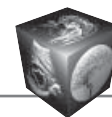


Fig. 9. Axial slices of the MRI of the chest acquired in T1-weighted mode with paramagnetic contrast enhancement. The same patient as shown in fig.7 and fig. 8. **a** – acquired at admission with acute вкбольничная pneumonia; **б** – in two months, at full recovery from pneumonia. Both scans show contrast enhancement (gadoversetamid, 0,5M, as 2 ml per 10 Rg of BW), acquired in 12–17 min after intravenous injection of paramagnetic. Fig.9б verifies almost total disappearance of the pathologic uptake of paramagnetic contrast to lung parenchyma, but also verifies progressive extension of both left ventricle and atrium, as markers of progressive heart failure due to extensive myocardial infarction with loss of over 1/3 of myocardium of the left ventricle.

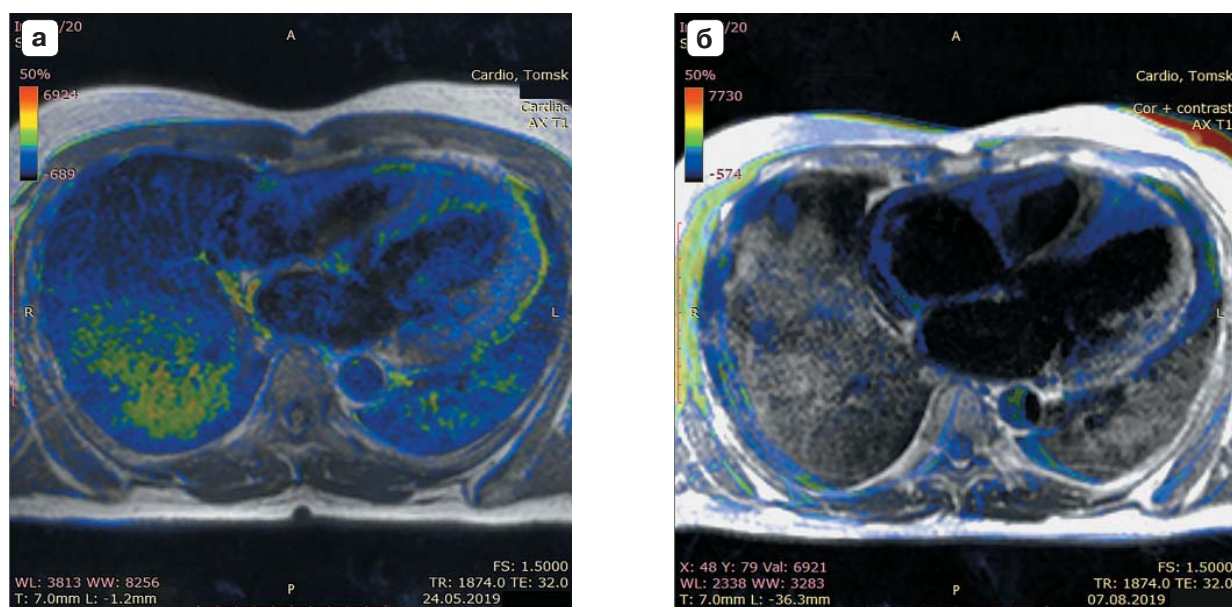


Рис. 10. Использование совмещенных МРТ-изображений легких для визуализации распределения ПМКС в области пораженной доли при пневмонии. Картина накопления ПМКС в цвете накладывается на исходное T1-взв. МРТ-изображение в градациях серого. Тот же пациент, что и на рис. 9. **a** – при поступлении с острой нижнедолевой правосторонней пневмонией; **б** – спустя 2 мес, по достижении клинического выздоровления по пневмонии. На исходном томосрезе (**a**) хорошо видно не только интенсивное накопление в пораженном участке правого легкого, но и – в меньшей степени, нежели справа, – в паренхиме левого легкого, а также по ходу перикарда (синдром Дресслера при обширном ОИМ). Спустя 2 мес (**б**) легочная аккумуляция парамагнетика практически отсутствует, признаков синдрома Дресслера также нет, но очевидна прогрессирующая вентрикулодилатация – ремоделирование левого желудочка.

Fig. 10. Use of fused MRI scans of the lungs to visualize the distribution of paramagnetic to the affected lobe in pneumonia. The pattern of accumulation of paramagnetic in color is superimposed over the original T1-1.MRI in the grayscale mode. The same patient as in Fig.9. **a** – when admitted with acute lower-lobe right-sided pneumonia; **б** – two months later, after achieving clinical recovery for pneumonia. On the initial fused slice of a, it is clearly visible not only intense accumulation to the affected area of the right lung, but also – to a lesser extent than on the right – in the parenchyma of the left lung, as well as along the pericardium (Dressler syndrome in extensive AMI). In two months (**б**) lung uptake of paramagnetic is almost disappeared, there is no evidence for Dressler's syndrome, but progressive ventriculodilation – remodeling of the left ventricle is obvious.

и грудной клетки дополнена в 16 и значительно модифицирована в 9 случаях.

Наиболее эффективной формой представления результатов МРТ органов грудной клетки с парамагнитным контрастным усилением при обширных пневмониях оказалось пространственное сопоставление на одном изображении исходного T1- взв. изображения в градациях серого и — поверх него – распределения контрастного препарата, т.е. разностного изображения {(После контраста) – (До контраста)}, представленного в цвете.

Типичный пример такого совмещенного изображения представлен на рис. 10.

Таким образом, в клинически различных ситуациях комплексное МРТ-исследование органов грудной клетки в аксиальных и фронтальных плоскостях показало себя как тесно коррелирующее с результатами СРКТ этой области и обеспечивающее важнейшую дополнительную клиническую информацию, приводящую в большинстве случаев к значительному уточнению или изменению тактики ведения пациента.



Обсуждение

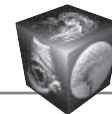
Биофизические основы визуализации патологических процессов в легких при пневмониях с помощью МРТ и СРКТ далеки друг от друга. В частности, СРКТ легких основана исключительно на различиях в рентгеновской плотности тканей органа, хотя при этом и обладает, безусловно, наиболее высокой пространственной разрешающей способностью среди всех методов томографии [4, 5]. Воспаление сопровождается значительным местным нарушением процессов обмена жидкости, а затем и формирования соединительной ткани – фиброзом той или иной степени выраженности [2, 5], и СРКТ легких позволяет с вполне удовлетворяющей пульмонологов клиницистов разрешающей способностью неинвазивно визуализировать эти патологические изменения [2]. МРТ располагает существенно более широким спектром физических механизмов, обеспечивающих визуализацию тканей как за счет различий в протонной плотности, так и в различной степени гидратации, ярко и очевидно визуализируемое в T2-взв. режиме, и по диффузии водных сред, спектроскопическим характеристикам [11, 12, 14, 17]. Поэтому потенциал возможностей МРТ в визуализации различных сторон, стадий и факторов развития воспаления в легких выше, чем для любого другого метода. Однако до сих пор в практике пульмонологии в целом и в особенности при воспалительных поражениях легких эти потенциальные возможности остаются в большей степени нереализованными, хотя еще в начале 2000-х годов ряд весьма исчерпывающих работ уже был опубликован [12, 13]. В последние годы к ним добавились работы о роли парамагнитного контрастного усиления [18], диффузионно-взвешенных исследований и спектроскопии [14].

Учитывая неубывающую, а временами и чрезвычайно высокую социальную значимость воспалительных заболеваний легких [1, 2], мы попытались оценить реальную применимость МРТ при пневмониях. По нашим данным, оказалось, что в оценке анатомической протяженности патологического процесса легких СРКТ и МРТ практически эквивалентны (см. рис. 2, 6). При этом протяженность визуализированного патологического очага в пределах сегмента или доли в T2-взв. режиме, как правило, визуально чуть больше, чем при СРКТ или в T1-взв., или диффузионно-взвешенном режиме (см. рис. 6). Хотя в фантомных экспериментах, безусловно, СРКТ обладает общепризнанным и несомненным преимуществом по разрешающей способности, возможности МРТ на практике с ее разрешением в $1/2$ –1 мм, при толщине среза 2–5 мм, оказываются вполне достаточными для

адекватной характеристики анатомической протяженности процесса. Дополнительную уверенность в локализации и объеме процесса воспаления придает совпадение картины T1- и T2-взв. МРТ (см. рис. 1, 3).

Использование диффузионно-взвешенного МРТ-изображения уточняет и верифицирует протяженность воспаления, как видно на рис. 1, 4. Парамагнитное контрастное усиление также обеспечивает важную дополнительную информацию, но в особенности и по преимуществу при осложненных формах, например как в приведенных выше случаях, когда первоначальное предположение о миокардите, осложнившем течение пневмонии, отвергалось, а на самом деле оказывался подтвержден острый обширный инфаркт миокарда с четкой бассейновой принадлежностью в пределах анатомического строения ветвей левой коронарной артерии (см. рис. 7, 8).

С начала 2000-х годов МРТ легких вызывает достаточно большой интерес в исследовании легких при раке легкого [12, 17, 19], воспалительных поражениях [11] и в особенности при различной патологии органов грудной клетки у детей, поскольку в педиатрии любое снижение лучевой нагрузки при томографических исследованиях по жизненным показаниям крайне желательно [8, 20]. Однако в рутинной практике у взрослых пациентов МРТ пока не рекомендуется для исследований легких, а при вирусных пневмониях лучевые методы – при этом под этим термином понимаются только СРКТ-исследования – предписываются лишь после лабораторного подтверждения наличия возбудителя [15]. Такое осторожное отношение к томографии легких в какой-то степени оправдано для случая СРКТ с ее неизбежной и достаточно высокой лучевой нагрузкой, так что выполнение ее у клинически малосимптомного пациента несет в себе малое, но ненулевое и имманентное для этого метода негативное воздействие от облучения [8]. МРТ органов грудной клетки и легких лишена лучевой нагрузки, в случае исследования без введения ПМКС – вообще лишена каких-либо противопоказаний, за исключением наличия в теле пациентов имплантированных ферромагнитных электронных устройств или металлофрагментов. Время, затрачиваемое на МРТ легких, оказывается вполне приемлемым, в особенности без применения ПМКС, когда удается уложиться практически в четверть часа. Учитывая представленные нами результаты, обоснованно предполагать возможным использование МРТ легких на всех стадиях обследования пациентов с воспалительной легочной патологией или подозрением на нее, поскольку раннее выявление и точная количествен-



ная оценка протяженности вовлечения легочной паренхимы являются весьма прогностически важными, а их выявление на доклинических стадиях вообще сегодня невозможно переоценить, как отмечал А.Г. Чучалин [2].

Частное диагностическое значение МРТ при микробиологически различных возбудителях пневмонии – при бактериальных и вирусных пневмониях, а также детальное значение МРТ на этапах лечения, безусловно, требуют намного больших по объему исследований, нежели представленное здесь, носящее пилотный характер. Однако использование МРТ органов грудной клетки у пациентов с воспалительными заболеваниями легких представляется, безусловно, оправданным значительно шире, чем сегодня, в особенности в условиях эпидемических вирусных событий.

Заключение

МРТ легких с использованием T1-, T2-взвешенных протоколов с подавлением сигнала от жировой ткани, диффузионно-взвешенных протоколов и в особенности с применением парамагнитного контрастного усиления представляет собой высокоэффективный метод визуализации очаговых, сегментарных и распространенных воспалительных поражений, лишенный противопоказаний, за исключением наличия в теле пациента металлических фрагментов или электронных конструкций. МРТ органов грудной клетки обособленно может быть использована для диагностики и оценки лечения воспалительных поражений легких во всех диагностических и лечебных учреждениях, располагающих как низко-, так и высокопольными МР-томографами с возможностями синхронизации записи с дыханием.

Участие авторов

Усов В.Ю. – концепция и дизайн исследования, проведение исследований, подготовка, написание и редактирование текста, статистический анализ.

Нуднов Н.В. – концепция и дизайн исследования, участие в научном дизайне, написание текста, утверждение окончательного варианта статьи.

Игнатенко Г.А. – концепция и дизайн исследования, статистический анализ данных, утверждение окончательного варианта статьи.

Фисенко А.Ю. – проведение исследований, написание текста.

Гуляев В.М. – проведение исследований, статистический анализ.

Марицкий С.В. – сбор и обработка данных, участие в научном дизайне.

Калужин В.В. – сбор и обработка данных, участие в научном дизайне, написание текста.

Лукьяненко П.И. – проведение исследований, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Authors' participation

Ussov W.Yu. – concept and design of the study, conducting research, text preparation and editing, statistical analysis, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Nudnov N.V. – concept and design of the study, participation in scientific design, writing text, approval of the final version of the article.

Ignatenko G.A. – concept and design of the study, statistical analysis, writing text, approval of the final version of the article.

Fisenko A.Yu. – conducting research, participation in scientific design, writing text.

Gulyaev V.M. – conducting research, statistical analysis.

Maritskii S.V. – collection and analysis of data, participation in scientific design.

Kalyuzhin V.V. – collection and analysis of data, participation in scientific design, writing text.

Lukyanenok P.I. – conducting research, collection and analysis of data, analysis and interpretation of the obtained data.

Список литературы

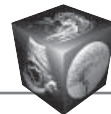
1. Иванова Е.В., Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Заболеваемость и смертность населения трудоспособного возраста России по причине болезней органов дыхания в 2010–2012 гг. *Пульмонология*. 2015; 25 (3): 291–297. <http://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-3-291-297>
2. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Авдеев С.Н., Тюрин И.Е., Руднов В.А., Рачина С.А., Фесенко О.В. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (3): 8–37.
3. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Колычева О.В., Гавриляк В.Г., Чеботарева Е.Н. Клинические особенности и динамика течения сочетанной патологии в условиях высокого кардиоваскулярного риска. *Медико-социальные проблемы семьи*. 2017; 22 (2): 85–88.
4. Тюрин И.Е. Лучевая диагностика в Российской Федерации в 2016 г. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2017; 98 (4): 219–226. <http://doi.org/10.20862/0042-4676-2017-98-4-219-226>
5. Тюрин И.Е. Рентгенодиагностика тяжелой пневмонии и гриппа. *Лучевая диагностика и терапия*. 2016; 1 (7): 13–16.
6. Гомблевский В.А., Морозов С.П., Владимирский А.В., Лайпан А.Ш., Кононец П.В., Древал П.А. Результаты первого года скрининга рака легкого с помощью низкодозной компьютерной томографии в Москве. *Московская медицина*. 2019; 1 (29): 86–87.
7. Кондратьев Е.В., Кармазановский Г.Г., Широков В.С., Вишневская А.В., Швеи Е.В. Низкодозовая КТ-ангиография аорты и периферических артерий. *Медицинская визуализация*. 2013; 18 (5): 11–22.
8. Наркевич Б.Я., Долгушин Б.И. Радиационная безопасность в рентгенодиагностике и интервенционной радиологии. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2009; 3 (2): 67–76.



9. Liszewski M.C., Gorkem S., Sodhi K.S., Lee E.Y. Lung magnetic resonance imaging for pneumonia in children. *Pediatr. Radiol.* 2017; 47 (11): 1420–1430. <http://doi.org/10.1007/s00247-017-3865-2>
10. Сперанская А. Лучевые проявления новой корона-вирусной инфекции COVID-19. *Лучевая диагностика и терапия.* 2020; 1 (11): 18–25.
11. Гамова Е.В., Нуднов Н.В. Магнитно-резонансная диагностика воспалительных заболеваний легких. *Медицинская визуализация.* 2006; 5: 88–94.
12. Гамова Е.В., Нуднов Н.В. Возможности МРТ в дифференциальной диагностике периферического рака легкого и воспалительных изменений. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2006; 4: 19–23.
13. Гамова Е.В., Нуднов Н.В. Дифференциальная МР-диагностика периферического рака и доброкачественной опухоли легкого. *Медицинская визуализация.* 2006; 3: 39–44.
14. Котляров П.М., Лагуева И.Д., Сергеев Н.И., Солодкий В.А. Магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний легких. *Пульмонология.* 2018; 28 (2): 217–223. <http://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-2-217-223>
15. American College of Radiology: ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection. <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-PositionStatements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>. Updated March 22, 2020. Accessed April 1, 2020
16. Medixant. RadiAnt DICOM Viewer [Software]. Version 2020.1. Mar 9, 2020. URL: <https://www.radiantviewer.com>
17. Лукьяненко П.И., Усов В.Ю., Коломиец С.А., Мочула О.В., Миллер С.В. Возможности магнитно-резонансной томографии с контрастированием в диагностике рака легкого. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2014; 11 (3): 455–459.
18. Усов В.Ю., Белянин М.Л., Безлепкина А.И., Бородин О.Ю., Филимонов В.Д. Парамагнитное контрастирование опухолевых поражений легких пентамангом 1,0М в эксперименте. *Український радіологічний журнал.* 2010; 18 (3): 359–366.
19. Biederer J., Ohno Y., Hatabu H., Schiebler M.L., van Beek E.J.R., Vogel-Claussen J., Kauczor H.U. "Screening for lung cancer: Does MRI have a role?" [European Journal of Radiology 86 (2017) 353–360]. *Eur. J. Radiol.* 2020 Apr; 125:108896. <http://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.108896>. Epub 2020 Feb 20
20. O'Grady K.F., Torzillo P.J., Frawley K., Chang A.B. The radiological diagnosis of pneumonia in children. *Pneumonia (Nathan).* 2014; 5 (Suppl. 1): 38–51. <http://doi.org/10.15172/pneu.2014.5/482>
3. Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Kolycheva O.V., Gavrilak V.G., Chebotareva R.N. Clinical features and course dynamic of concomitant pathology in high cardiovascular risk patients. *Medical and social problems of family.* 2017; 22 (2): 85–88. (In Russian)
4. Tyurin I.E. Radiology in the Russian Federation in 2016. *Russian Journal of Radiology.* 2017; 98 (4): 219–226. <http://doi.org/10.20862/0042-4676-2017-98-4-219-226> (In Russian)
5. Tyurin I.E. X-ray radiology of severe pneumonia and flu. *Diagnostic Radiology and Radiation Therapy.* 2016; 1 (7): 13–16. (In Russian)
6. Gombolevsky V.A., Morozov S.P., Vladimirovsky A.V., Laipan A.Sh., Kononets P.V., Dreval' P.A. Low-dose computed tomography in Moscow for lung cancer screening (LDCT-MLCS): baseline results. *Moscow Medicine.* 2019; 1 (29): 86–87. (In Russian)
7. Kondratyev E.V., Karmazanovsky G.G., Shirokov V.S., Vishnevskaya A.V., Shvets E.V. Low Radiation Dose MDCT Angiography of the Aorta and Peripheral Arteries: Effect of Hybrid Iterative Reconstruction Technique on Image Quality. *Medical Visualization.* 2013; 18 (5): 11–22. (In Russian)
8. Narkevich B.Ya., Dolgushin B.I. Radiation safety in diagnostic and interventional radiology. *Diagnostic and interventional radiology.* 2009; 3 (2): 67–76. (In Russian)
9. Liszewski M.C., Gorkem S., Sodhi K.S., Lee E.Y. Lung magnetic resonance imaging for pneumonia in children. *Pediatr. Radiol.* 2017; 47 (11): 1420–1430. <http://doi.org/10.1007/s00247-017-3865-2>
10. Speransjaya A.A. Radiological signs of new coronavirus infection COVID-19. *Diagnostic radiology and radiation therapy.* 2020; 1 (11): 18–25. (In Russian)
11. Gamova E.V., Nudnov N.V. Magnetic Resonance Imaging of Inflammatory Lungs' Diseases. *Medical visualization.* 2006; 5: 88–94. (In Russian)
12. Gamova E.V., Nudnov N.V. Potentialities of MRI in the differential diagnosis of peripheral lung cancer and inflammatory changes. *Russian Journal of Radiology.* 2006; 4: 19–23. (In Russian)
13. Gamova E.V., Nudnov N.V. Differential Diagnosis of a Peripheral Cancer and a Benign Lesion of Lungs using MRI. *Medical Visualization.* 2006; 3: 39–44. (In Russian)
14. Kotlyarov P.M., Lagkuyeva I.D., Sergeyev N.I., Solodkiy V.A. Magnetic resonance imaging for diagnostics of lung diseases. *Pulmonologiya.* 2018; 28 (2): 217–223. <http://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-2-217-223>
15. American College of Radiology: ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection. <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-PositionStatements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>. Updated March 22, 2020. Accessed April 1, 2020
16. Medixant. RadiAnt DICOM Viewer [Software]. Version 2020.1. Mar 9, 2020. URL: <https://www.radiantviewer.com>
17. Lukyanenok P.I., Ussov W.Y., Kolomiets S.A., Mochula O.V., Miller S.V. Possibilities of MRI with contrast enhancement in the diagnosis of lung cancer. *International Journal of Applied and Fundamental Studies.* 2014; 11 (3): 455–459.
18. Ussov W.Yu., Belyanin M.L., Bezlepkina A.I., Borodin O.Yu., Filimonov V.D. Paramagnetic contrast enhancement of lung tumors with Pentamang 1,0 M in experiment. *Ukrainian Journal of Radiology.* 2010; 18 (3): 359–366. (In Russian)

References

1. Ivanova E.V., Bilichenko T.N., Chuchalin A.G. Morbidity and mortality from respiratory diseases in employable population of Russia in 2010–2012. *Pulmonologiya.* 2015; 25 (3): 291–297. <http://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-3-291-297> (In Russian)
2. Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S., Avdeev S.N., Tyurin I.E., Rudnov V.A., Ratchina S.A., Fesenko O.V. Clinical Guidelines on Diagnosis, Treatment and Prophylaxis of Severe Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Consilium Medicum.* 2015; 17 (3): 8–37. (In Russian)



19. Biederer J., Ohno Y., Hatabu H., Schiebler M.L., van Beek E.J.R., Vogel-Claussen J., Kauczor H.U. "Screening for lung cancer: Does MRI have a role?" [European Journal of Radiology 86 (2017) 353-360]. *Eur. J. Radiol.* 2020 Apr; 125:108896. <http://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.108896>. Epub 2020 Feb 20
20. O'Grady K.F., Torzillo P.J., Frawley K., Chang A.B. The radiological diagnosis of pneumonia in children. *Pneumonia (Nathan)*. 2014; 5 (Suppl. 1): 38-51. <http://doi.org/10.15172/pneu.2014.5/482>

Для корреспонденции*: Усов Владимир Юрьевич – 634012 Томск, Россия, ул. Киевская, 111. НИИ кардиологии ТНИМЦ РАН. Тел.: 8-903-951-26-76. E-mail: ussov1962@yandex.ru

Усов Владимир Юрьевич – доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН, Томск. <https://orcid.org/0000-0001-7978-5514>

Нуднов Николай Васильевич – доктор мед. наук, профессор, заместитель директора ФГБУ РНЦПР по науке, заведующий кафедрой лучевой диагностики и маммологии ФГУ ИПК ФМБА, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-5994-0468>

Игнатенко Григорий Анатольевич – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтической и внутренней медицины, ректор Донецкого национального медицинского университета имени М. Горького, член-корр. Национальной Академии медицинских наук Украины, Донецк. <https://orcid.org/0000-0003-3611-1186>

Фисенко Анна Юрьевна – канд. мед. наук, врач отделения пульмонологии ОГУЗ Томская областная клиническая больница, Томск. <https://orcid.org/0000-0002-8350-9130>

Гуляев Всеволод Мильевич – канд. мед. наук, заведующий кабинетом рентгеновской компьютерной томографии отделения рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН, Томск. <https://orcid.org/0000-0002-4791-8754>

Марицкий Сергей Васильевич – канд. мед. наук, заведующий рентгенодиагностическим отделением ОГАУЗ "Томская областная клиническая больница", главный рентгенолог Департамента здравоохранения Томской области, Томск. <https://orcid.org/0000-0002-7794-7871>

Калюжин Вадим Витальевич – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины Сибирского государственного медицинского университета, Томск. <https://orcid.org/0000-0001-9640-2028>

Лукьяненко Павел Иванович – доктор мед. наук, профессор, научный консультант Хакасского регионального диагностического центра, Кызыл. <https://orcid.org/0000-0003-2950-6761>

Contact*: Wladimir Yu. Ussov – 111, Kievskaya str., 634012 Tomsk, Russia. Institute of Cardiology of the Tomsk National medical research Center of the Russian Academy of Sciences. Phone: +7-903-951-26-76. E-mail: ussov1962@yandex.ru

Wladimir Yu. Ussov – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of X-ray and Tomographic Methods of Diagnosis, Research Institute of Cardiology of the Tomsk National medical Research Center. <https://orcid.org/0000-0001-7978-5514>

Nikolay V. Nudnov – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Vice-Director (Science) of the Russian National Center of Radiology, Head of the Chair of diagnostic radiology and mammology of the Federal Russian postgraduate Institute of the Federal medico-biological Agency, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-5994-0468>

Grigory A. Ignatenko – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of internal medicine, Rector of the M. Gorky Donetsk National Medical University, corresponding Member of the National Academy of medical sciences of Ukraine, Donetsk. <https://orcid.org/0000-0003-3611-1186>

Anna Yu. Fisenko – Cand.Sci. Med., physician in the Department of pulmonology of the Tomsk regional clinical hospital, Tomsk. <https://orcid.org/0000-0002-8350-9130>

Vsevolod M. Gulyaev – Cand.Sci.Med., Head of the CT service of the X-ray and Tomographic Methods of Diagnosis, Research Institute of Cardiology of the Tomsk National medical Research Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk. <https://orcid.org/0000-0002-4791-8754>

Sergey V. Maritskii – Cand.Sci.Med., Head of the department of diagnostic radiology of the Tomsk Regional clinical hospital, Chief radiologists of the Tomsk regional department of health, Tomsk. <https://orcid.org/0000-0002-7794-7871>

Vadim V. Kalyuzhin – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal medicine, rehabilitation and sport medicine of the Siberian State medical university, Tomsk. <https://orcid.org/0000-0001-9640-2028>

Pavel I. Lukyanenok – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Research consultant of the Khakassian regional clinical diagnostic center, Kyzyl. <https://orcid.org/0000-0003-2950-6761>



COVID-19

ISSN 1607-0763 (Print); ISSN 2408-9516 (Online)
<https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-78-95>

Дифференциальная диагностика двусторонних изменений легких на опыте стационара по приему внебольничных пневмоний – не только COVID-19

© Винокуров А.С.^{1, 2*}, Беленькая О.И.^{1, 2}, Золотова Е.А.¹, Мичурина С.В.¹,
Винокурова О.О.^{2, 3}, Никифорова М.В.², Оганесян А.А.², Юдин А.Л.²

¹ ГБУЗ “Городская клиническая больница имени В.П. Демикова Департамента здравоохранения города Москвы”;
109263 Москва, ул. Шкулёва, д. 4, Российская Федерация

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

³ ФГБНУ “Центральный научный исследовательский институт туберкулеза”; 107564 Москва, Яузская Аллея, д. 2,
Российская Федерация

В связи со сложившейся напряженной эпидемиологической ситуацией, обусловленной распространением нового коронавируса SARS-CoV-2, в марте 2020 г. несколько московских стационаров были полностью или частично перепрофилированы для приема пациентов с внебольничными пневмониями.

Цель исследования: проанализировать клинические, лабораторные и лучевые данные у больных с коронавирусной инфекцией на начальных этапах ее распространения в России, а также выделить основные заболелания для дифференциальной диагностики с акцентом на данные КТ.

Материал и методы. Для рассмотрения взяты данные 21 пациента с верифицированной коронавирусной инфекцией, которые поступали в ГКБ имени В.П. Демикова в стационар по приему внебольничных пневмоний. Оценивались клинические симптомы, лабораторные и физикальные показатели, а также характерные изменения в легких по данным КТ.

Результаты. Основные клинические симптомы, выявленные у больных коронавирусной инфекцией: гипертермия (100%), кашель (90,5%), одышка (76,1%). Со стороны лабораторных показателей отмечались повышение уровня С-реактивного белка (85,7%), лейкоцитоз (66,6%), повышение лактатдегидрогеназы (84,6%). По данным КТ в 95,2% изменения в легких имелись с обеих сторон и в 66,7% занимали все легочные поля. В 100% поражение проявлялось участками уплотнения по типу “матового стекла”, в 61,9% это сочеталось с ретикулярной исчерченностью за счет внутридолькового интерстиция, в 33,3% – с уплотнениями в виде консолидаций. Такие изменения, как очаги, полости и массивные консолидации, выявлены не были.

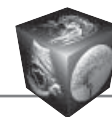
Заключение. На собственных данных мы подтвердили основные тренды, касающиеся клинической картины и различных аспектов диагностики, которые обозначили авторы из стран Азии и Европы, столкнувшиеся с инфекцией раньше, а также рассмотрели важные дифференциальные позиции с другими заболеваниями легких по данным КТ.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, коронавирус, пневмония, легкие, дифференциальная диагностика, КТ, рентгенография

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Винокуров А.С., Беленькая О.И., Золотова Е.А., Мичурина С.В., Винокурова О.О., Никифорова М.В., Оганесян А.А., Юдин А.Л. Дифференциальная диагностика двусторонних изменений легких на опыте стационара по приему внебольничных пневмоний – не только COVID-19. *Медицинская визуализация*. 2020; 24 (2): 78–95. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-78-95>

Поступила в редакцию: 22.04.2020. **Принята к печати:** 19.05.2020. **Опубликована online:** 19.06.2020.



Differential diagnosis of bilateral lungs opacities in the hospital for admission of community-acquired pneumonia – not only COVID-19

© Anton S. Vinokurov^{1, 2*}, Olga I. Belenkaya^{1, 2}, Elena A. Zolotova^{1, 2}, Svetlana V. Michurina^{1, 2}, Olga O. Vinokurova^{2, 3}, Marina V. Nikiforova², Anna A. Oganessian², Andrey L. Yudin²

¹ Demikhov City Hospital of Moscow City Health Department; Shkuleva str., 4, Moscow, 109263, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia; Ostrovityanov str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation

³ Central TB Research Institute; Yauzskaya av., 2, Moscow, 107564, Russian Federation

Due to the current epidemiological situation caused by the spread of the new SARS-CoV-2 coronavirus, in March 2020 several Moscow hospitals were completely or partially redesigned to receive patients with community-acquired pneumonia.

Purpose. The aim of the survey is to analyze clinical, laboratory and radiological data in patients with coronavirus infection at the early stages of its spread in Russia, and to clarify diseases for differential diagnosis mainly based on CT evidence.

Materials and methods. We studied data from 21 patients with verified coronavirus infection admitted to the hospital for community-acquired pneumonia. Clinical symptoms, laboratory and physical indicators, as well as typical lung changes on the CT were evaluated.

Results. Major clinical symptoms in coronavirus patients are fever (100%), cough (90.5%), shortness of breath (76.1%). Laboratory indicators showed increases in CRP (85.7%), leukocytosis (66.6%), and LDG (84.6%). According to CT, 95.2% of lung changes involved both sides, and 66.7% occurred in all lung fields. The sign of “ground glass” was observed in a 100% of the cases, its combination with the “paving stone” – in 61.9%, “ground glass” coupled with small areas of consolidations were detected in 33.3% of the cases. Changes such as nodules, cavities and massive areas of consolidation were not identified.

Conclusion. On the basis of our own data we confirmed the main trends of diagnostics and clinical features, which were identified by authors from Asia and Europe, who faced this infection earlier, and also considered important CT characteristics useful for differential diagnosis of coronavirus lung damage and other lung diseases.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus, pneumonia, lungs, differential diagnosis, CT, X-ray

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

For citation: Vinokurov A.S., Belenkaya O.I., Zolotova E.A., Michurina S.V., Vinokurova O.O., Nikiforova M.V., Oganessian A.A., Yudin A.L. Differential diagnosis of bilateral lungs opacities in the hospital for admission of community-acquired pneumonia – not only COVID-19. *Medical Visualization*. 2020; 24 (2): 78–95. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-78-95>

Received: 22.04.2020.

Accepted for publication: 19.05.2020.

Published online: 19.06.2020.

Введение

В связи со сложившейся напряженной эпидемиологической ситуацией, обусловленной распространением нового коронавируса SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), в марте 2020 г. несколько московских стационаров были полностью или частично перепрофилированы для приема пациентов с внебольничными пневмониями. Одной из первых таких больниц стала ГКБ имени В.П. Демикова ДЗМ. Прием в том числе был развернут на базе терапевтического корпуса под началом специалистов из пульмонологического, терапевтического, кардиологических отделений, а также двух отделений анестезиологии

и реанимации. Средствами визуализации стали цифровой рентгеновский аппарат и компьютерный томограф (128 срезов), которые использовались исключительно для нужд корпуса с больными пульмонологического и инфекционного профиля.

С учетом большой настороженности медицинских служб города в стационар доставлялись пациенты с респираторными жалобами различного характера и степени выраженности. Следует отметить, что ранее (вне эпидемии) при возникновении подобных жалоб больные преимущественно получали помощь на амбулаторном этапе. Кроме того, при ретроспективном анализе ряда клинических ситуаций можно уверенно говорить о том, что



многие пациенты имели слабовыраженные жалобы респираторного или общего характера задолго до госпитализации, но не обращались за медицинской помощью. И лишь ситуация с пандемией SARS-CoV-2 и распространенностью широкого освещения этой проблемы в СМИ привела к тому, что жители города стали больше внимания уделять своим жалобам, порой гипертрофируя последние, и чаще обращались за медицинской помощью. Такая “массовая акция” по госпитализации больных с подозрением на коронавирусную инфекцию в начале пандемии имела обратную положительную сторону – фактически имел место своеобразный скрининг заболеваний легких. Под “маской” пневмоний вирусной этиологии в стационары госпитализировались пациенты, основные заболевания которых по нашим наблюдениям были представлены раком легких, метастатическим поражением, туберкулезом, ВИЧ-ассоциированной патологией, бронхоэктатической болезнью, инфарктами легких, саркоидозом, а также более редкими заболеваниями легких (организующая пневмония, неспецифическая интерстициальная пневмония). Именно поэтому уже на этапе приемного отделения требовалась качественная дифференциальная диагностика.

Цель исследования

Проанализировать демографические, клинические, лабораторные и лучевые данные у больных с легочными проявлениями коронавирусной инфекции на начальных этапах ее распространения в России, а также выделить основные заболевания для дифференциальной диагностики с акцентом на данные компьютерной томографии (КТ).

Материал и методы

Для рассмотрения взяты данные 21 пациента, которые поступали в ГКБ имени В.П. Демикова с момента начала работы стационара по приему внебольничных пневмоний. У всех пациентов по данным КТ органов грудной клетки (ОГК) имелись характерные двусторонние изменения, а вирусная инфекция в дальнейшем подтвердилось ПЦР-диагностикой. Рассматривались демографические показатели, основные клинические симптомы, фоновые заболевания, наиболее значимые лабораторные (уровень лейкоцитов, лимфоцитов, СРБ, ЛДГ) и иные показатели (температуры тела, сатурация кислорода), эпидемиологический анамнез (выезд в страны с зарегистрированными случаями коронавирусной инфекции или возможный контакт с уже заболевшими). Интерпретация лабораторных показателей – по референсным значениям лаборатории ГКБ имени В.П. Демикова.

Показатели, кроме СРБ ($n = 14$) и ЛДГ ($n = 13$), были взяты у всех пациентов. Измерение сатурации кислорода крови проводилось с помощью пульсоксиметра, взяты данные измерений при поступлении больных.

Со стороны лучевых данных оценены имеющиеся изменения в легких и других структурах грудной клетки по данным КТ – распространенность и типы поражения, основные симптомы, реакция плевры и лимфатических узлов. Исследования выполнялись в нативном режиме в положении лежа на спине, старт сканирования от базальных отделов легких для снижения двигательных артефактов у больных с одышкой.

Результаты

В таблице представлены основные демографические, клинические и лабораторные показатели, которые рассматривались в группе пациентов. Дополнительно стоит отметить, что основными фоновыми коморбидными заболеваниями были гипертоническая болезнь (42,8%) и сахарный диабет 2 типа (14,2%). Иные заболевания встречались в единичных случаях. Кроме симптомов, отмеченных в таблице, у 9,5% ($n = 2$) в мокроте присутствовали прожилки крови. Показатель уровня лейкоцитов в 80,9% не превышал референсные показатели.

Всем пациентам с подтвержденной в дальнейшем COVID-19 была выполнена КТ ОГК. В среднем КТ выполнялась через 8,3 дня (4–17 дней) после появления первых симптомов (анамнестически). В 95,2% изменения в легких имелись с обеих сторон и в 66,7% занимали все легочные поля, в остальных случаях преобладали в нижних легочных полях (дорсальные отделы). В 100% поражение проявлялось участками уплотнения по типу “матового стекла”, в 61,9% это сочеталось с ретикулярной исчерченностью за счет внутридолькового интерстиция, в 33,3% – с уплотнениями в виде консолидаций. Изолированно консолидации без “матового стекла” не встречались. Практически у половины пациентов (52,3%) поражение локализовалось лоскутно как субплеврально, так и в ядерных отделах, у остальных локализовалось преимущественно субплеврально. Изменения в виде субплевральных полосок, линий уплотнения/дисковидных ателектазов отмечены у 19%, двусторонний малый плевральный выпот имелся также у 19%, а сочетанное увеличение внутригрудных лимфоузлов (ВГЛУ) лишь у 1 (4,7%) пациента. Что касается лимфоузлов, то были увеличены (без изменения структуры) лимфоузлы паратрахеальной и бифуркационной групп до 15–16 мм по малой оси. Также только в одном случае в легких присутство-

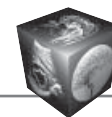


Таблица. Демографические, клинические и лабораторные характеристики пациентов с COVID-19

Table. Demographic, clinical and laboratory characteristics of patients with COVID-19

Показатель	Количество/ всего	%
Пол:		
мужчины	11/21	52,38
женщины	10/21	47,62
Возраст, годы:		
18–44	4/21	19,05
45–64	10/21	47,62
старше 65	7/21	33,33
Эпиданамнез:		
выезжал	4/21	19,05
не выезжал	17/21	80,95
Клинические симптомы:		
кашель	19/21	90,48
одышка	16/21	76,19
слабость	9/21	42,86
лихорадка (>38 °C)	13/21	61,90
субфебрилитет (37–38 °C)	8/21	38,10
Коморбидность:		
есть	16/21	76,19
нет	5/21	23,81
Лабораторные показатели:		
лейкопения (лейкоциты <4 · 10 ⁹ /л)	4/21	19,05
лимфопения (лимфоциты < 19%)	7/21	33,33
повышение СРБ >5 мг/л	12/14	85,71
повышение ЛДГ (>430 ЕД/л)	11/13	84,62
Сатурация O ₂ , %:		
>97	3/21	14,29
90–96	11/21	52,38
80–89	3/21	14,29
<80	4/21	19,05

вали признаки сочетанной патологии в виде эмфиземы. Очаги, полости, массивные консолидации у больных с коронавирусной инфекцией не были выявлены.

Обсуждение

Общие принципы диагностики коронавирусной инфекции

Диагностика непосредственно коронавирусной инфекции строится на нескольких обязательных пунктах для распознавания инфекционной болезни: анамнез, физикальный осмотр, лабораторная диагностика и средства визуализации. В начале распространения инфекции большую важность составлял эпидемиологический анамнез (поездки в страны с большим числом заболевших, контакты с родственниками из этих стран или даже опосредованные контакты), что при увеличении числа заболевших внутри страны потеряло свою актуальность.

Со стороны клинических симптомов, по данным литературы, выделяют: лихорадку (82%), слабость и утомляемость (75%), сухой или малопродуктивный кашель (61%), миалгии (28%), одышку (26%), головную боль (12%), боль в горле (9%) [1–3]. Естественно, это неспецифичные симптомы лишь для SARS-CoV-2, возникающие практически при любой острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). Несмотря на первые сообщения о редкости гастроинтестинальных симптомов, Y. Tian и соавт. указывают на то, что при ретроспективном анализе до 79% пациентов имели подобные жалобы (потеря массы тела, снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея, боль в животе, реже – желудочно-кишечные кровотечения). Наиболее частой жалобой оказалась потеря массы тела (39,9–50,2%). Появление гастроинтестинальных симптомов в отсутствие респираторных служило поводом для госпитализации инфицированных в отделения гастроэнтерологии и хирургии, впрочем, изолированно данные симптомы проявлялись крайне редко [4]. Кроме того, описана возможность возникновения у пациентов миокардита [5], а также некротизирующей геморрагической энцефалопатии с преимущественным вовлечением таламических зон [6]. С другой стороны, K.-C. Liu и соавт. наблюдали бессимптомное течение с наличием изменений на компьютерной томограмме в 4% [1].

Физикальные данные у больных с коронавирусной инфекцией достаточно скудные, какие-либо патологические аускультативные феномены практически не определяются, в редких случаях – крепитация в нижних отделах легких. Пульсоксиметрия является информативной на всех уровнях оказания медицинской помощи и рекомендуется для наиболее оптимальной маршрутизации больных.

Лабораторные показатели также нельзя называть строго специфичными для коронавирусной инфекции, однако были выявлены некоторые закономерности – лейкоцитоз, лимфопения, повышение СРБ, ЛДГ и трансаминаз (АлАт, АсАт), а также уровня Д-димера [2, 3]. Наши данные, напротив, показывают, что уровень лейкоцитов не является чувствительным методом диагностики вирусного поражения.

Верификация возбудителя обычно производится путем ПЦР-диагностики в материале назофарингеального мазка. В связи с особенностью методики, локализацией центра диагностики, а также большим объемом исследований получение ответа на начальном этапе может занимать от 2 до 5 дней. Кроме того, у пациентов с характерной КТ-картиной может наблюдаться отрицательный первичный тест на коронавирус, при его повто-



рении через некоторое время он может стать положительным [7]. Этот факт следует принимать во внимание при определении срока соблюдения режима изоляции для пациента. Микроскопия мокроты, а также исследование лаважной жидкости бронхов в прямой диагностике коронавирусной инфекции широко не применяется ввиду неинформативности, а также опасности проведения бронхоскопии для врача-эндоскописта в связи с близким контактом с респираторным трактом пациента.

Лучевая диагностика

В сложившихся условиях лучевая диагностика стала важным ориентировочным методом для первичного распознавания характера поражения легких, что в дальнейшем могло стать поводом для разделения групп пациентов, повышенном внимании к больным с вирусной картиной поражения легких, а также дифференциальной диагностики с дальнейшей консультацией профильных специалистов на уровне приемного отделения (фтизиатр, инфекционист и др.). Данные большинства клиник по работе с коронавирусом показали низкую чувствительность и специфичность классической рентгенографии. Изменения могли полностью отсутствовать из-за низкой их плотности и преимущественно интерстициального характера поражения легких даже при значительном объеме поражения, выявляемом в дальнейшем при КТ, также практически во всех случаях рентгенография не давала реальной оценки объема поражения. F. Wong и соавт. дают информацию о 31% пациентов без изменений на рентгенограммах

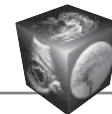
при поступлении, у которых в дальнейшем лабораторно был подтвержден коронавирус [8]. При наличии двусторонних изменений рентгенологическая картина обычно расценивалась как “полисегментарная пневмония”, что также не является достаточно информативным для терапевтической службы ввиду поступления большого количества больных с двусторонними изменениями в легких. Скорее наоборот – врача в условиях пандемии должна смущать клинко-рентгенологическая диссоциация, когда имеются характерные клинические симптомы и низкие показатели оксигенации крови, а при рентгенографии изменения не описываются. Несмотря на это, можно выявить закономерности рентгенологической картины при COVID-19: двусторонние неоднородные ограниченные затенения с преимущественной локализацией в субплевральных и нижних отделах легких [8] без четко определяемого симптома воздушной бронхографии, а также участки сгущения легочного рисунка в базальных отделах легких, что подтверждают и наши собственные наблюдения (рис. 1). В дальнейшем при прогрессировании процесса может наблюдаться увеличение затенения легочных полей как по площади, так и по интенсивности.

Однако роль классической рентгенографии не стоит преуменьшать в условиях большого объема поступления пациентов. Во всех странах, столкнувшихся с проблемой COVID-19, рентгенография ОГК остается важным методом диагностики. Это связано с большей распространенностью аппаратов по сравнению с КТ, в некоторых случаях – невозможностью выделить мощности КТ только



Рис. 1. Рентгенограммы ОГК в прямой проекции разных пациентов с верифицированным COVID-19. Изменения в легких достаточно характерны и стереотипны – в нижних и средних легочных полях, преимущественно субплеврально, наблюдаются неоднородные затенения, а также участки сгущения легочного рисунка. Симптом бронхографии достоверно не прослеживается.

Fig. 1. Chest X-ray images of various patients with COVID-19. Opacities in the lungs are stereotypical – in the lower and middle pulmonary fields, mainly subpleural, there are heterogeneous shadows, as well as areas of thickening of the pulmonary pattern. Air bronchography sign is not clearly seen.



для пациентов с подозрением на вирусное заболевание. Специалисты American College of Radiology отмечают особую роль в применении портативных рентгеновских аппаратов для минимизации риска передачи инфекции [8]. Рентгенография позволяет в короткие сроки и при малых затратах уверенно отделять пациентов, картина которых при визуализации не соответствует проявлениям вирусной пневмонии – наличие полостей, диссеминированных очаговых изменений, патологии корней легких, преобладании изменений со стороны плевры. В то же время не стоит забывать о возможном сочетании заболеваний, опираясь только на данные лучевых методов исследования.

КТ является чувствительным и специфичным методом диагностики коронавирусного поражения легких как наиболее частого проявления инфекции (NCIP – novel coronavirus infective pneumonia). Метод подходит для первичной диагностики, а также для наблюдения за больными в динамике и диагностики возможных осложнений (присоединение бактериальной пневмонии, тромбоэмболии). В подавляющем большинстве случаев нативного исследования достаточно для полноценной диагностики. Стоит отметить, что персонал отделения КТ для приема больных с внебольничными пневмониями работает в средствах индивидуальной защиты: полный защитный одноразовый костюм, шапочка, очки, респиратор

(класс защиты не ниже FFP2/N95), одноразовые перчатки, бахилы; после каждого пациента проводится обработка томографа и контактных поверхностей кабинета дезсредствами, а также увеличивается интервал между исследованиями для обеспечения достаточной вентиляции помещения. Нахождение пациента в кабинете КТ допускается только в хирургической маске.

Основные изменения, выявляемые при коронавирусной инфекции на компьютерной томограмме, довольно стереотипны. Главным образом, они представлены двусторонними (до 86%) [9] участками и фокусами уплотнения легочной ткани в виде “матового стекла”, которые носят множественный лоскутный характер (рис. 2). Нарастание выраженности изменений обычно идет в краниокаудальном направлении [10]. Отмечают также преобладание поражения по объему и распространенности в нижних зонах легких – до 96% [9], здесь же обычно визуализируют начальные изменения. Более частую вовлеченность правой нижней доли объясняют анатомической предпосылкой – строением трахеи, более плавно переходящей в нижний долевого бронх с тенденцией к большей аспирации мелких частиц аэрозоля, которые могут содержать вирус.

Одностороннее поражение бывает (до 25%) [11] и чаще определяется в начальных стадиях заболевания или при легком клиническом течении. Такое

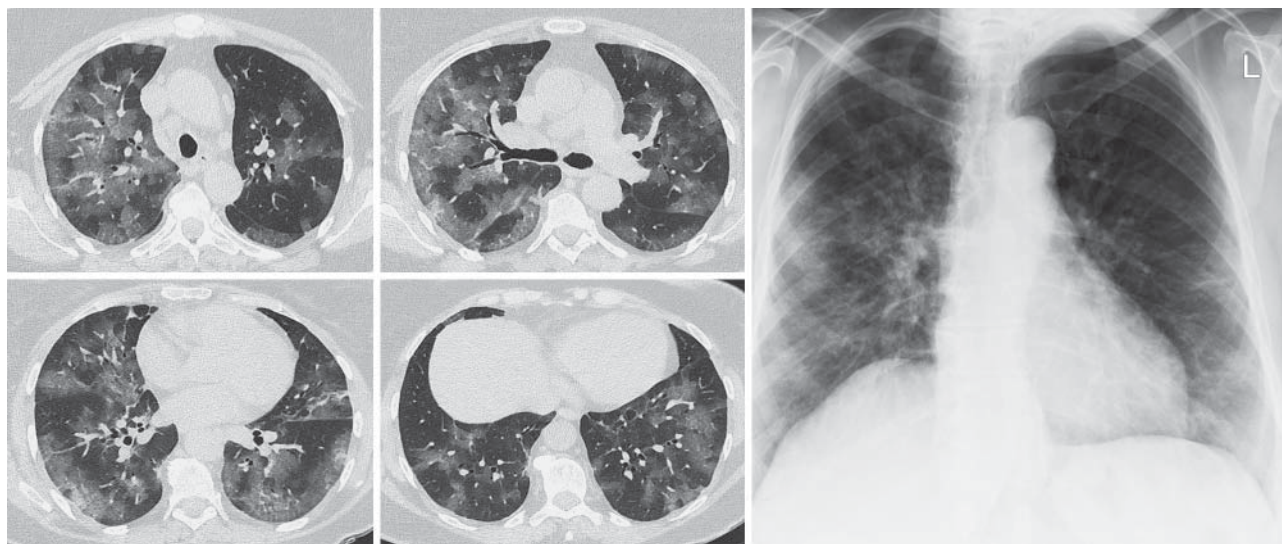


Рис. 2. КТ в аксиальной проекции и рентгенография ОГК в прямой проекции от 24.03.2020. Пациентка 69 лет, COVID-19. С двух сторон во всех отделах легких – сливные участки “матового стекла” по ходу бронховаскулярных структур и субплеврально со слабовыраженным внутридольковым интерстицием, более справа. На рентгенограмме – субплевральные неоднородные затенения в средних и нижних отделах легких со сгущением легочного рисунка.

Fig. 2. Axial CT and chest X-ray images, 24.03.2020. Patient 69 y.o., COVID-19. Peribronchovascular and subpleural areas of GGO with a “paving stone sign” on both sides in all lung fields. Subpleural heterogeneous shadows in the middle and lower parts of the lungs with a thickening of the pulmonary pattern on chest X-ray.

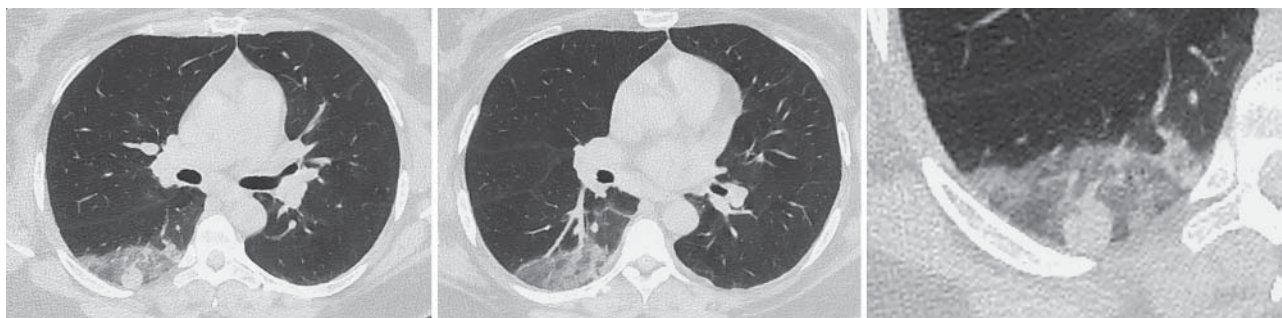


Рис. 3. КТ ОГК в аксиальной проекции от 31.03.2020. Пациентка 46 лет, COVID-19 (ПЦР). До этиологической верификации уплотнение в нижней доле справа может быть ошибочно трактовано как пневмоническая инфильтрация или участок инфаркта легкого. В остальных участках легких изменения отсутствуют.

Fig. 3. Axial chest CT images, 31.03.2020. Patient 46 y.o. COVID-19. Opacity in the right lower lobe is mistakenly interpreted as a pneumonic infiltration (e.g. lung infarction) until PCR results. There are no opacities in the other lung fields.

унилатеральное расположение может быть в первое время причиной диагностических ошибок (рис. 3). Обычно уплотнения располагаются субплеврально или по ходу бронхососудистых пучков, при этом субплеврально они расположены широким основанием (по длинной оси). Именно такое расположение патологических зон будет важным моментом в дифференциальной диагностике на уровне КТ. Преимущественное поражение периферических участков легких объясняют отсутствием реснитчатого эпителия в области респираторных бронхиол, альвеолярных ходов, мешочков и самих альвеол, элиминирующего вирусные частицы, поэтому субплевральная зона является наиболее уязвимой для начальной колонизации [12].

Участки “матового стекла” могут иметь как четкие, так и размытые контуры, что в условиях некоторой неоднородности плотности создает картину “облачного” затенения или по типу “сухого листа” [13]. В зонах “матового стекла” сохраняются воздушные просветы бронхов, при этом изменения самих бронхов (утолщение стенок и содержимое в их просвете), которые можно наблюдать при бронхитах и/или пневмонии, не характерны. На фоне “матового стекла” по обе стороны от сосудисто-бронхиального пучка в некоторых случаях возможно наличие интактной полоски ткани легкого – симптом “обочины” (рис. 4). Некоторую сложность для интерпретации может представлять гравитационный эффект, который имитирует истинное “матовое стекло” в дорсальных отделах легких. Как правило, этот эффект достаточно симметричный (в отличие от поражения при вирусе) и исчезает при сканировании на животе.

При коронавирусной инфекции в большинстве случаев преобладает поражение более крупных участков, чем размеры очага в привычном рентгенологическом понимании. Поэтому небольшие очаги “матового стекла”, в том числе с симптомом

“венца”, должны насторожить рентгенолога еще и в отношении бактериальной полисегментарной пневмонии. Ядерные отделы легких при коронавирусной инфекции поражаются в меньшей мере, а преобладание относительно симметричных изменений здесь наряду с плевральным выпотом скорее заставит задуматься о сосудистом характере изменений (альвеолярный отек легких, альвеолярный геморрагический синдром) (рис. 5). Однако полученные нами данные свидетельствуют о частом вовлечении ядерных отделов в процесс при COVID-19, что может быть в том числе связано с уже развернутой стадией заболевания (из-за позднего обращения за медицинской помощью).

Сливной очаговый характер поражения в виде “матового стекла” с вовлечением субплевральных и ядерных отделов легких, несмотря на возможную схожесть клинической картины, а также показателей оксигенации крови, чаще встречается при иных инфекционных процессах у больных с сочетанным иммунодефицитом, например при пневмоцистной пневмонии. На фоне этих сливных очагов могут быть и участки консолидации, а также формироваться кисты. По нашим наблюдениям, пневмоцистоз чаще поражает легкие достаточно равномерно в отличие от коронавируса (рис. 6).

На фоне участков “матового стекла” часто наблюдают ретикулярные изменения в виде утолщения внутривдолькового интерстиция – симптом “булыжной мостовой”, “брусчатки” (paving stone sign) или “дикой исчерченности” (“crazy paving”) (рис. 7). Преимущественная выраженность утолщения междолькового интерстиция будет характерна, например, для интерстициального компонента отека легких, хотя при вирусных изменениях также встречается (рис. 8). По данным S. Zhou и соавт. на достаточно большой выборке пациентов ($n = 62$), именно ретикулярные изменения на фоне “матового стекла” (62,9%) преобладают

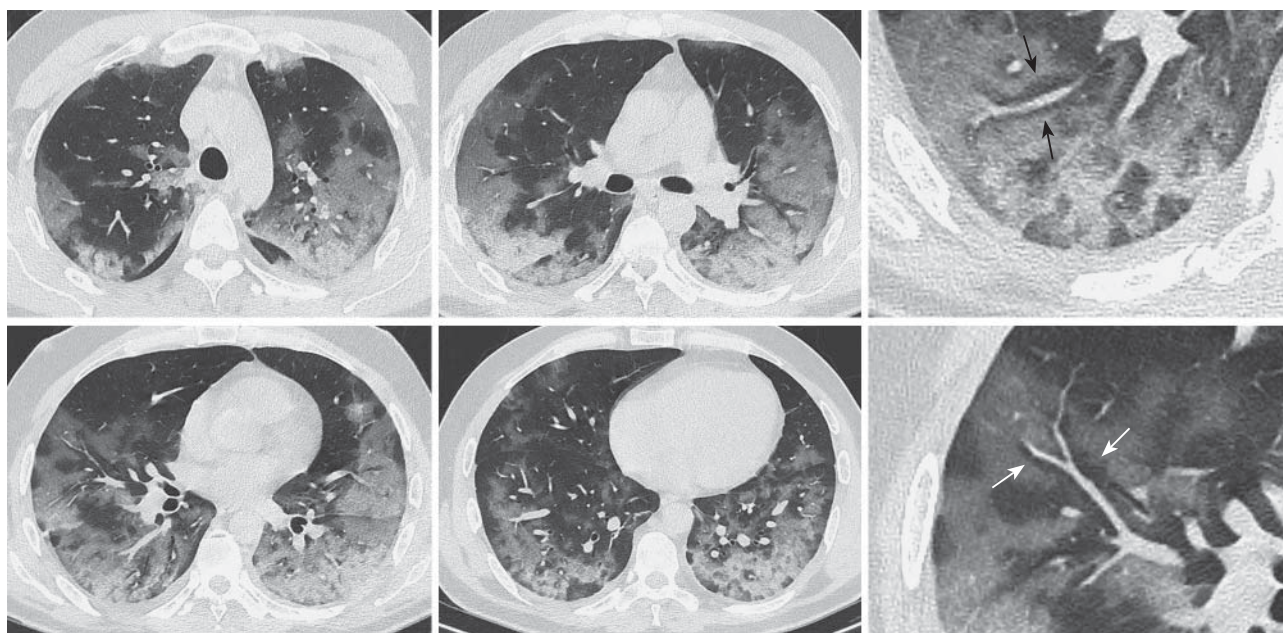
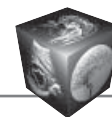


Рис. 4. КТ ОГК в аксиальной проекции с увеличенными фрагментами от 06.04.2020. Пациент 47 лет, COVID-19 (ПЦР). Обширные сливные участки “матового стекла” с преимущественно субплевральным распространением, утолщением внутрислоевого интерстиция (“paving stone”), а также интактные участки по ходу части бронховаскулярных пучков (стрелки) – симптом “обочины”.

Fig. 4. Axial chest CT images with enlarged fragments, 06.04.2020. Patient 47 y.o, COVID-19. Extensive areas of GGO mainly subpleural distribution and thickening of the intralobular interstitium (“paving stone”), as well as intact areas along the course of the bronchovascular bundles (arrows) – “roadside” sign.

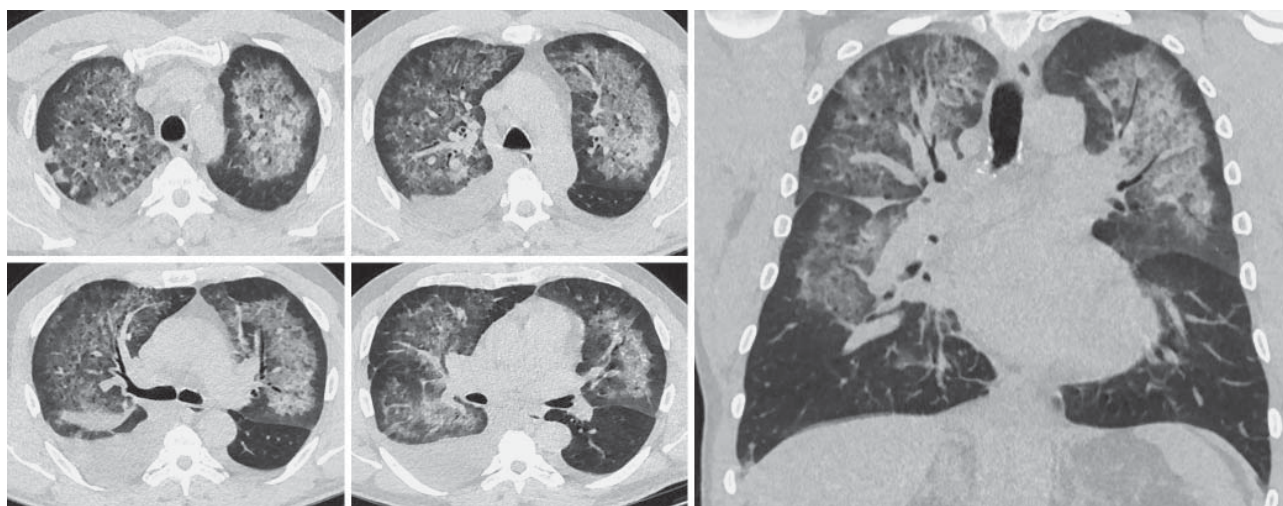


Рис. 5. КТ ОГК в аксиальной и коронарной проекциях от 23.03.2020. Пациент 48 лет. С двух сторон в легких с преобладанием в ядерных отделах – относительно симметричные уплотнения смешанного типа (по типу “крыльев бабочки”) с практически интактной плевральной зоной легких, жидкость в плевральной полости справа. По совокупности данных изменения расценены как отек легких с альвеолярными геморрагиями на фоне сочетанных изменений клапанов сердца и сократимости миокарда. В дальнейшем – отрицательная ПЦР на COVID-19.

Fig. 5. Axial and coronal chest CT images, 23.03.2020. Patient 48 y.o. Relatively symmetrical lung opacities (“butterfly wings”) with a predominance in the hilar zones both two sides with an almost intact subpleural zones. Pleural effusion on the right. According to the data set, the opacities are considered as pulmonary edema with alveolar hemorrhages caused by combined changes in heart valves and myocardial contractility. COVID-19 is not confirmed by PCR.

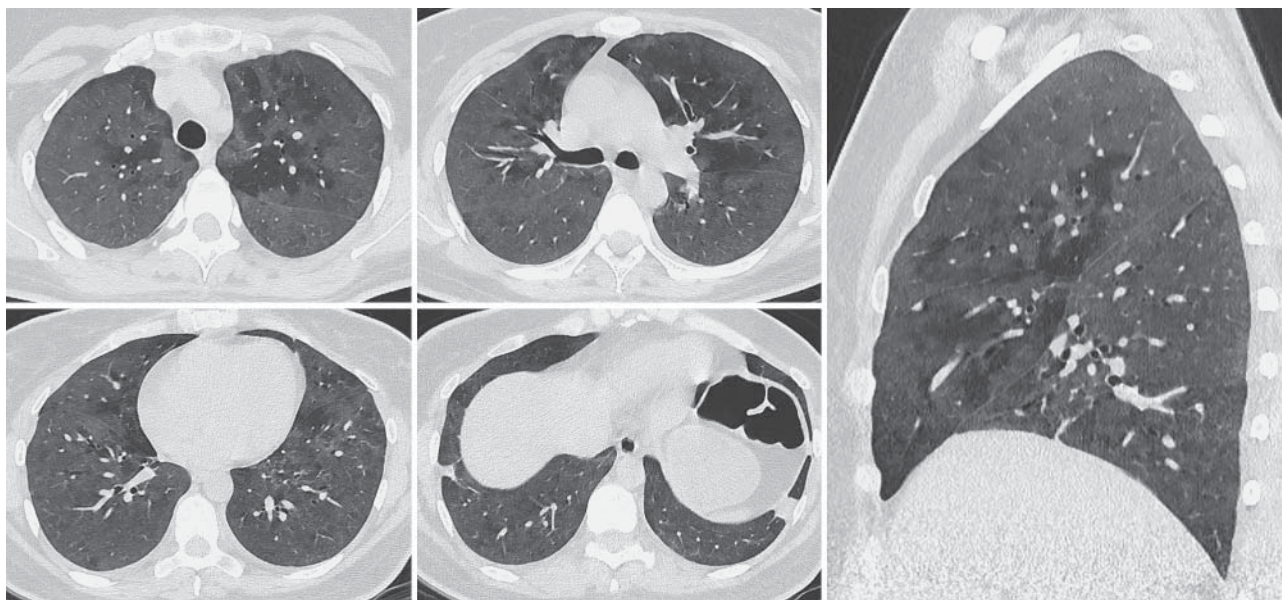


Рис. 6. КТ ОГК в аксиальной и сагиттальной проекциях от 04.04.2020. Пациентка 45 лет. Двустороннее тотальное снижение воздушности легких по типу “матового стекла” без какого-либо характерного распространения и ретикулярных изменений. Предположена пневмоцистная пневмония. В дальнейшем – положительный иммуноблоттинг на ВИЧ, впервые выявленный. Первичный анализ на COVID-19 (ПЦР) – отрицательный.

Fig. 6. Axial and sagittal chest CT images, 04.04.2020. Patient 45 y.o. Bilateral total GGO opacities without any characteristic spread and reticular pattern. Suspected pneumocystis jirovecii pneumonia. Positive HIV immunoblotting was detected subsequently. Primary COVID-19 test is negative.

в КТ-картине коронавирусной инфекции и встречаются чаще “матового стекла” (40,3%) и консолидаций (33,9%) самих по себе [14]. Все эти изменения носят интерстициальный характер, так как основные патогенетические процессы при вирусном поражении происходят именно в интерстиции [12] с возможным дальнейшим формированием морфологической картины диффузного альвеолярного повреждения.

Дополнительными КТ-симптомами являются: интактная полоска ткани легкого в субплевральной зоне (sparing), интактные вторичные легочные доли (lobular sparing), симптом вакуоли (интактные воздушные округлые очаги до 5 мм на фоне “матового стекла”) (рис. 9), а также локальное расширение мелких сосудов легких (microvascular dilatation sign) [14]. F. Albarello и соавт. наблюдали в динамике расширение диаметра сосудов легких как дополнительный симптом, который они объясняют гипертрофией сосудистой стенки [15]. S. Zhou и соавт. описывают изменения в виде линейных полосок и субплевральных линий с встречаемостью 56,5 и 33,9% соответственно (рис. 10) [14]. Они указывают на фиброзный характер таких линий и полосок, хотя можно предположить и своеобразное ателектазирование ткани легкого. Мы наблюдали появление подобных изменений у больных при динамическом исследовании (см. рис. 16)

и можно предположить, что они являются одной из стадий течения вирусного повреждения при положительной динамике. Безусловно, массивные участки поражения могут в исходе переходить в легочный фиброз, что станет неблагоприятным отдаленным последствием у таких пациентов [13]. При этом остаточный фиброз может быть выражен в различной степени – от слабовыраженных ретикулярных изменений до грубых цирротических участков с деформацией бронхов и плевры.

Консолидация как вид уплотнения легкого менее характерна, но все же встречается и как проявление непосредственно вирусного поражения (рис. 11), а также после присоединения вторичной бактериальной пневмонии. В большинстве случаев наблюдается сочетание участков и фокусов “матового стекла” и консолидаций на этом фоне. S.H. Yoon и соавт. (Корея) указывают на преобладание такого типа изменений при КТ – до 50% [10]. Обширность двусторонней консолидации и/или нарастание ее в динамике при SARS-CoV-2 коррелирует с клинически тяжелым течением инфекции (может быть проявлением респираторного дистресс-синдрома (РДСВ)) и ассоциировано с неблагоприятным прогнозом и более высокой летальностью [9, 13]. В тяжелых случаях при вирусной инфекции участки консолидации totally занимают все легочные поля, что получило назва-

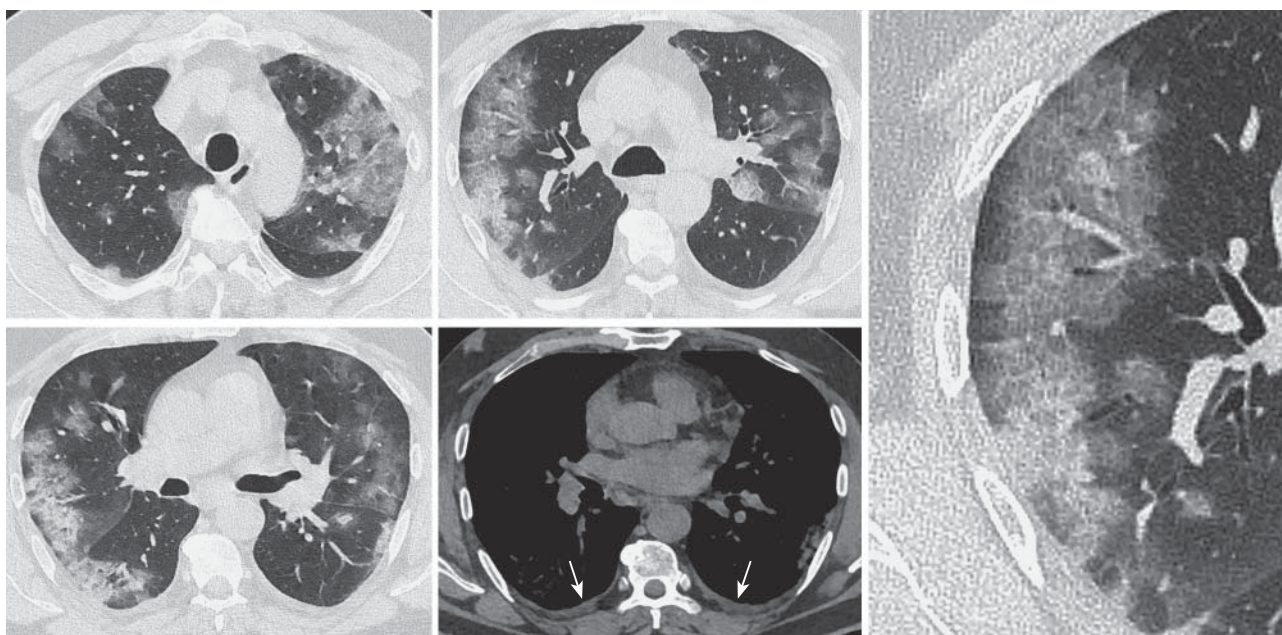
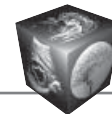


Рис. 7. КТ ОГК в аксиальной проекции с увеличенным фрагментом от 06.04.2020. Пациент 62 года, COVID-19 (ПЦР). Лоскутные участки “матового стекла” с преимущественно субплевральным распространением, на фоне которого в верхних долях значительно утолщен внутридольковый интерстиций, что создает характерную исчерченность. Жидкость в обеих плевральных полостях в небольшом объеме (стрелки).

Fig. 7. Axial chest CT images with an enlarged fragment, 06.04.2020. Patient 62 y.o. COVID-19. Patchwork areas of GGO with mainly subpleural distribution, thickening of intralobular interstitial in the upper lobes. Low volume pleural effusion both two sides (arrows).

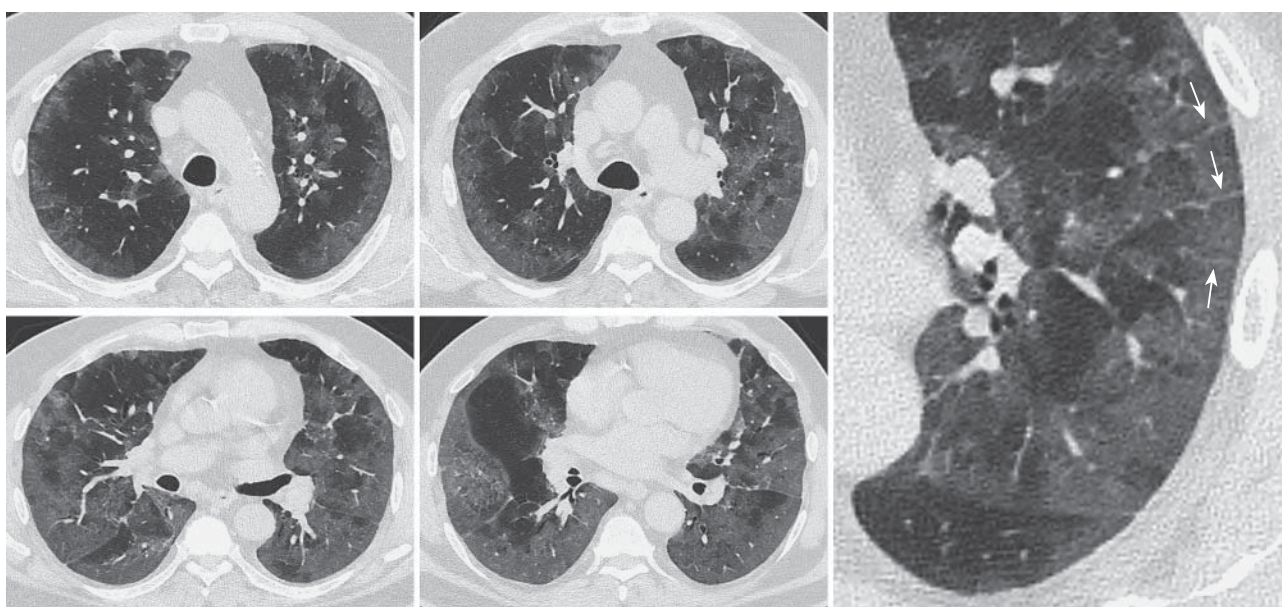


Рис. 8. КТ ОГК в аксиальной проекции с увеличенным фрагментом от 03.04.2020. Пациентка 65 лет, COVID-19 (ПЦР). Обширные участки “матового стекла” с преимущественно субплевральным распространением, а также ретикулярными изменениями – утолщением как внутридолькового, так и междолькового (стрелки) интерстиция, что встречается реже.

Fig. 8. Axial chest CT images with an enlarged fragment, 03.04.2020. Patient 65 y.o. COVID-19. Extensive areas of GGO with mainly subpleural distribution, as well as reticular pattern – thickening both intra- and interlobular (arrow) interstitium, which is less common.

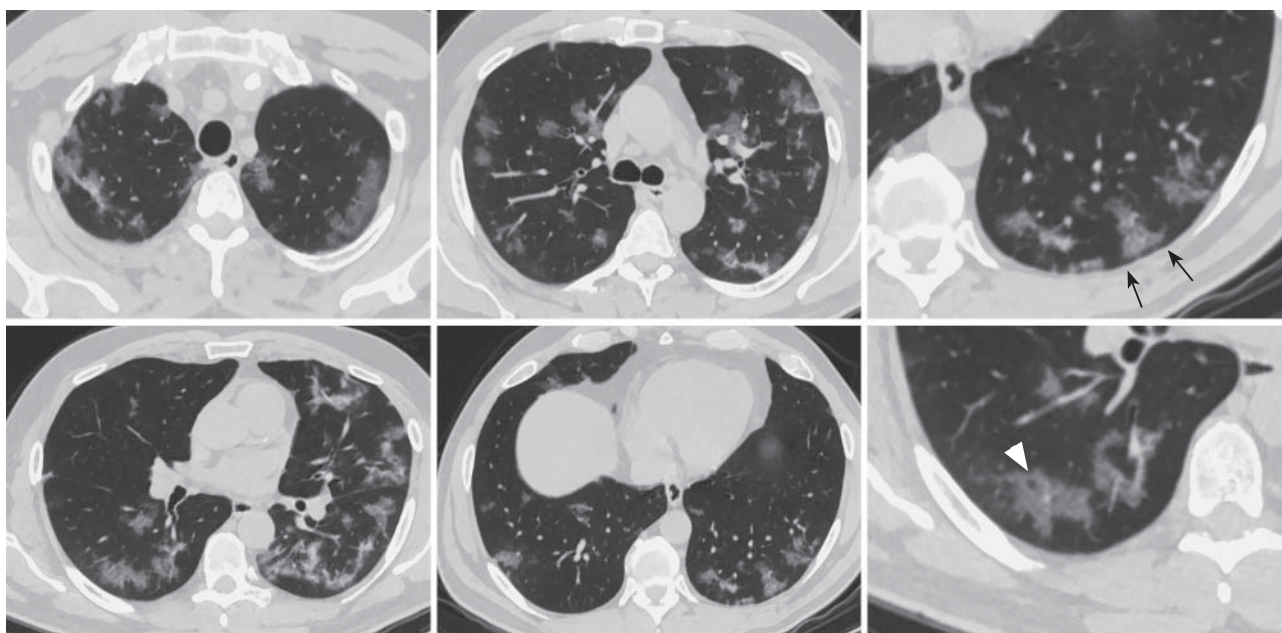


Рис. 9. КТ ОГК в аксиальной проекции с увеличенными фрагментами от 22.03.2020. Пациент 46 лет, COVID-19 (ПЦР). Двустороннее поражение легких в виде сливных очагов и участков «матового стекла» с наличием интактной субплевральной полосы – «sparing» (стрелки), а также симптома «вакуоли» (головка стрелки).

Fig. 9. Axial chest CT images with enlarged fragments, 22.03.2020. Patient 46 y.o. COVID-19. Bilateral lung opacities like foci and areas of GGO with intact subpleural strip – «sparing» (arrow), as well as «vacuole» sign (arrow head).

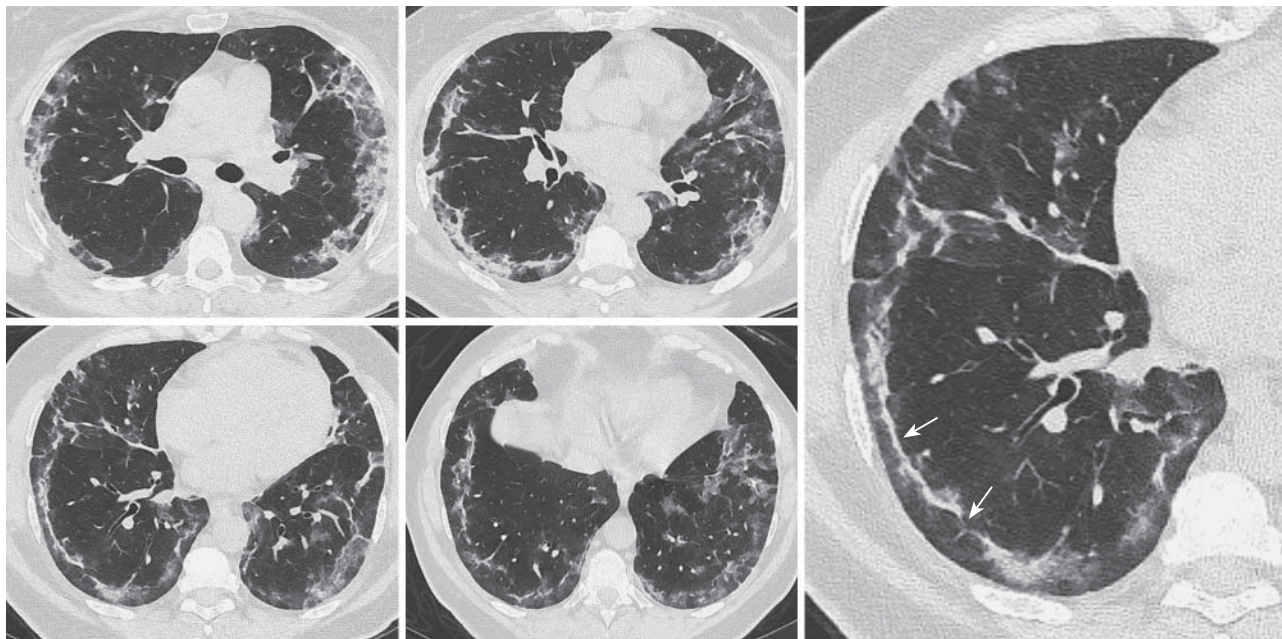


Рис. 10. КТ ОГК в аксиальной проекции с увеличенным фрагментом правого легкого от 20.03.2020. Пациентка 59 лет, COVID-19. С двух сторон в легких субплеврально определяются уплотнения с преобладанием «матового стекла», а также полоски-тяжи параллельно плевре (стрелки).

Fig. 10. Axial chest CT images with an enlarged fragment of the right lung, 20.03.2020. Patient 59 y.o. COVID-19. On both sides of the lungs, subpleural opacities with a predominance of GGO, as well as strips-strands parallel to the pleura (arrows).

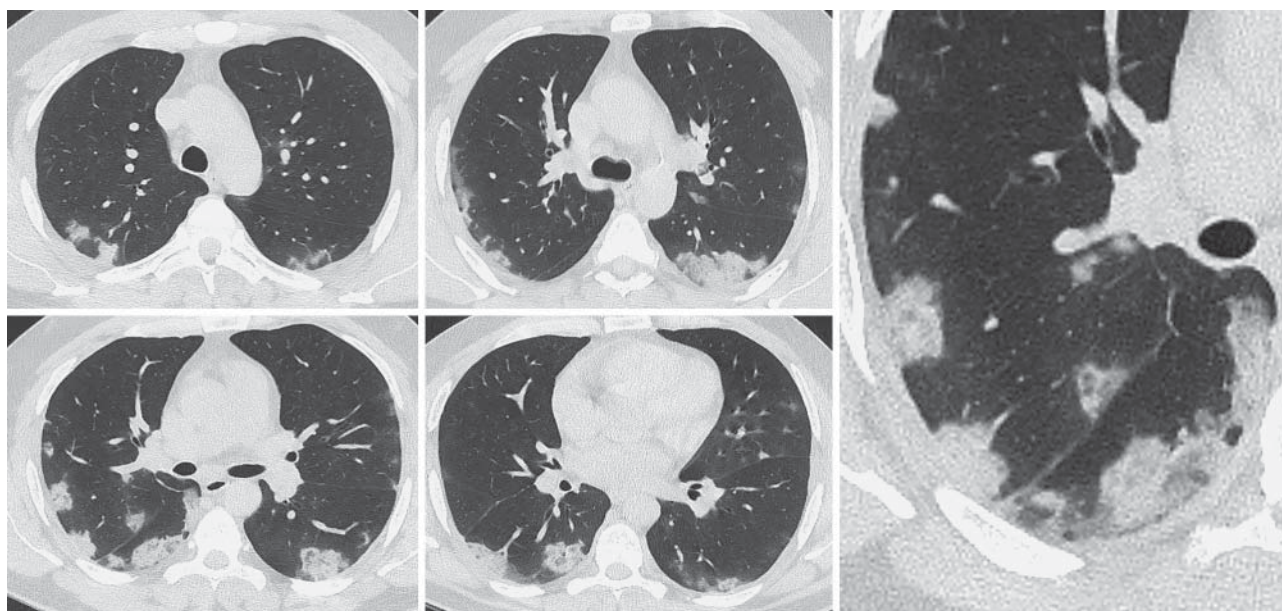
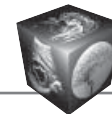


Рис. 11. КТ ОГК в аксиальной проекции с увеличенным фрагментом от 04.04.2020. Пациент 37 лет, COVID-19. Двустороннее субплевральное поражение в виде фокусов и участков уплотнения, значительно преобладают консолидации с четкими контурами.

Fig. 11. Axial chest CT images with an enlarged fragment, 04.04.2020. Patient 37 y.o. COVID-19. Bilateral subpleural foci and areas of GGO and consolidations, consolidation with clear contours significantly predominate.

ние симптома “белого легкого” [12]. Преобладание зон консолидаций над иными изменениями, а также массивные консолидации (по типу лobarных), особенно с одной стороны, в сочетании с центрилобулярными очагами, а также признаками воспаления стенок бронхов свидетельствуют не в пользу вирусного поражения легких – при подобной КТ-картине на первое место в дифференциальный ряд выносятся бактериальная пневмония (рис. 12).

При COVID-19 описано наличие уплотнений по типу “обратного венца” (reversed halo) [12], но даже при этом преобладает “матовое стекло” и симптом является как бы дополнительным в общей КТ-картине. Хорошо известно, что “обратный венец” часто наблюдают при организуемой пневмонии, частота встречаемости которой также увеличивается в сезон ОРВИ (как вариант реакции легких на вирусную инфекцию) (рис. 13) [16].

В целом изменения в легких по данным КТ при SARS-CoV-2 достаточно схожи с теми, которые описывались ранее в условиях эпидемии гриппа (H1N1), а также при других эпидемиях коронавируса – SARS, MERS (Middle East respiratory syndrome) [17, 18]. Это связано с похожим типом развития морфологического повреждения легких, а именно: отеком альвеол, отеком интерстиция и диффузией в это пространство богатой белком жидкости с последующим формированием гиалиновых мембран при отсутствии большого количе-

ства экссудата в альвеолы (морфологическая картина диффузного альвеолярного повреждения обнаруживается не только при РДСВ) [19]. Именно поэтому при КТ преобладают изменения в виде частичного понижения воздушности легкого (“матовое стекло”). Появление консолидаций может быть связано с присоединением выраженной альвеолярной экссудации (бактериальная пневмония), а также в рамках частичного ателектазирования ткани легкого в результате нарушения сурфактантной системы. Наличие консолидаций при коронавирусной инфекции может отражать альвеолярные геморрагии, отек, клеточную экссудацию в альвеолы и формирование гиалиновых мембран, что, однако, не до конца остается установленным и требует морфологической корреляции [1].

Нехарактерными проявлениями для SARS-CoV-2 являются: очаговая диссеминация, преобладание консолидаций, кавернизация, значительная лимфаденопатия ВГЛУ, а также значительный плевральный выпот и пневмоторакс [7]. Формирование объемных образований легких в привычном нашем понимании также не встречается. Именно поэтому дифференциальная диагностика на уровне КТ с такими патологиями, как бронхопневмония, новообразования легких, туберкулез, полости (абсцессы и другие деструкции, в том числе грибковые), не представляет затруднений. Лишь в теории схожесть КТ-картины

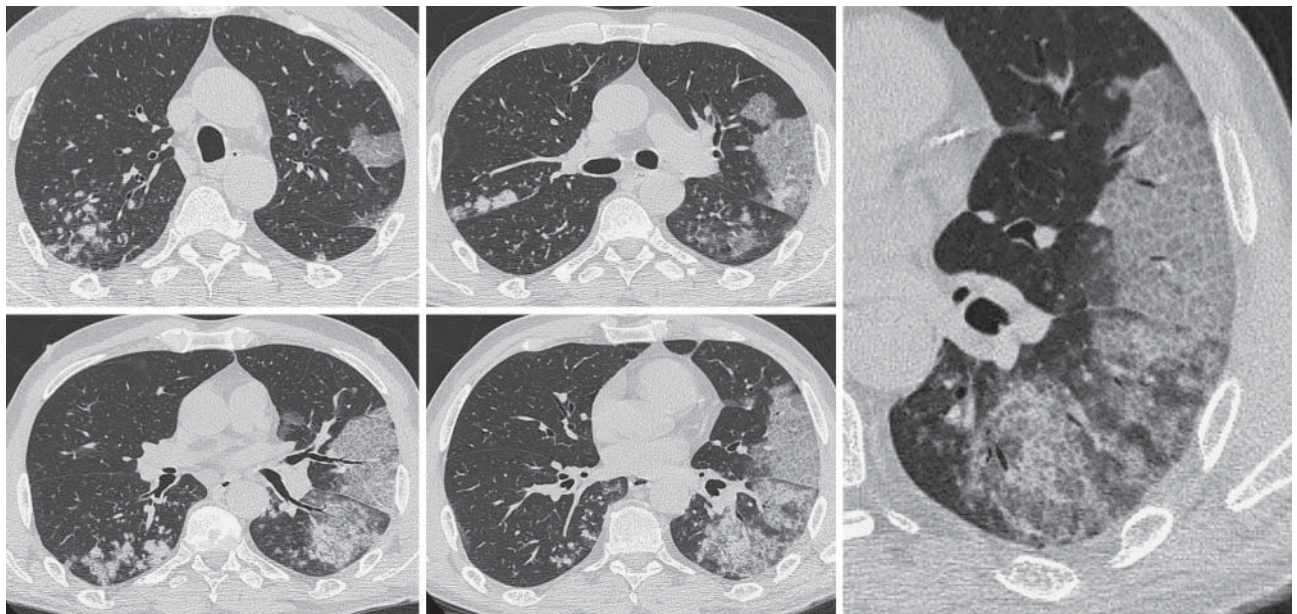


Рис. 12. КТ ОГК в аксиальной проекции с увеличенным фрагментом от 25.03.2020. Пациент 55 лет с симптомами острого коронарного синдрома. В легких – обширная зона смешанной инфильтрации слева с наличием утолщения внутривидольного интерстиция (“crazy paving”), а также сливные разнокалиберные очаги справа. Несмотря на проводимую интенсивную терапию, летальный исход при явлениях инфекционно-токсического шока. В легких на аутопсии – типичное крупозное воспаление.

Fig. 12. Axial chest CT images with an enlarged fragment, 25.03.2020. 55 y.o. patient with symptoms of acute coronary syndrome. There is an extensive zone of infiltration in the left lung with the presence of the intralobular interstitium thickening (“crazy paving”), as well as different size nodules on the right. Despite intensive therapy, fatal outcome in cases of infectious and toxic shock. A typical bacterial lung inflammation in autopsy.

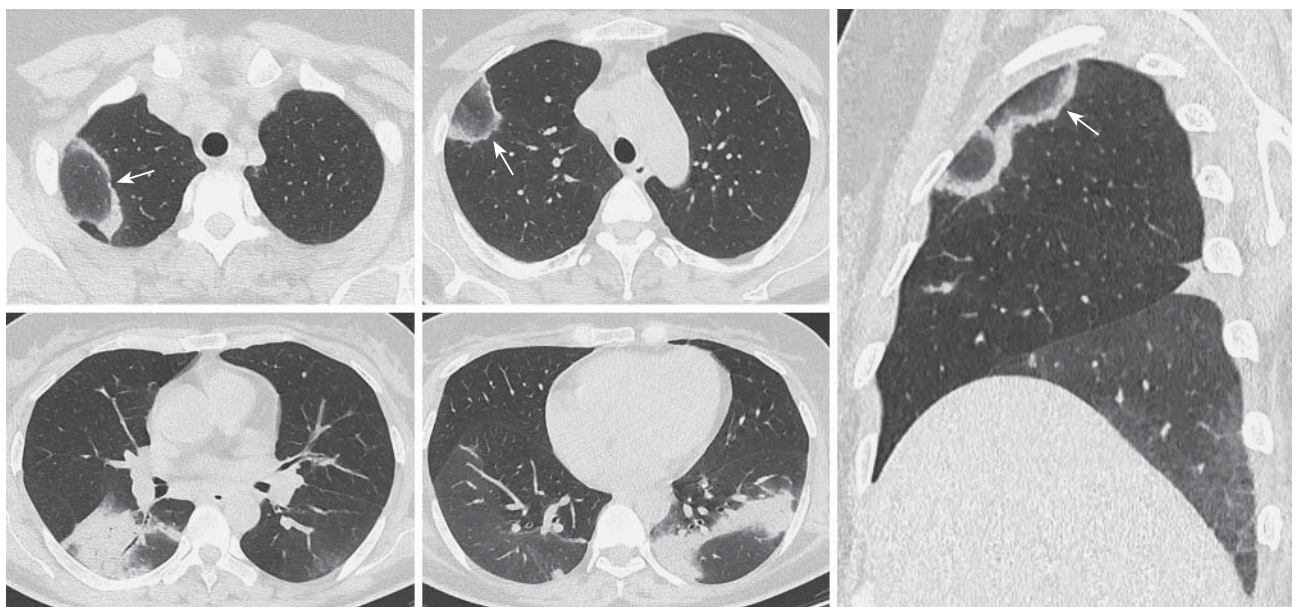


Рис. 13. КТ ОГК в аксиальной и сагиттальной проекциях от 28.03.2020. Пациентка 38 лет. В верхней доле справа определяются уплотнение в виде “обратного венца” (стрелки), а также более обширные консолидации в нижних долях и участки “матового стекла”. Изменения расценены как проявления организуемой пневмонии, в дальнейшем – трехкратный отрицательный анализ на COVID-19.

Fig. 13. Axial and sagittal chest CT images, 28.03.2020. Patient 38 y.o. “Reversed halo” sign (arrows) in the right upper lobe, as well as more extensive consolidations in the lower lobes and areas of GGO. These opacities were interpreted as organizing pneumonia. Three-fold negative tests for COVID-19.

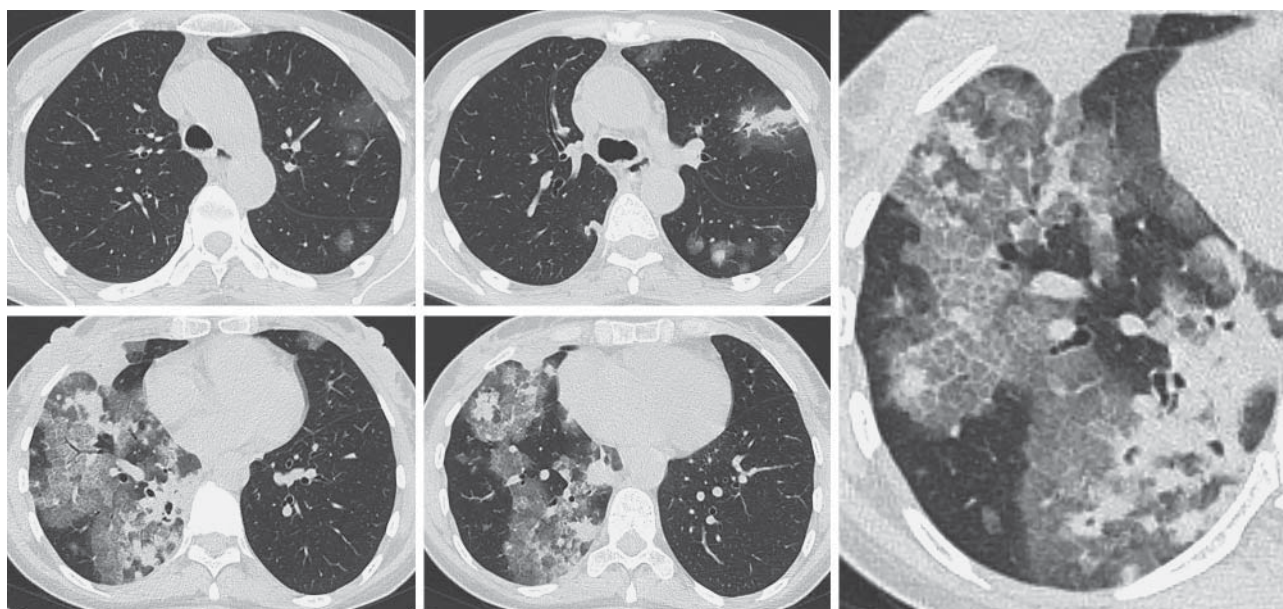
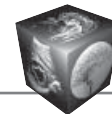


Рис. 14. КТ ОГК в аксиальной проекции с увеличенным фрагментом (из архива). Аденокарцинома со стелющимся типом роста (ранее – БАР). В обоих легких с неравномерным распределением имеются субсолидные очаги (не характерные для вирусного поражения), участки уплотнений смешанного типа, в том числе с ретикулярной исчерченностью (увеличенный фрагмент).

Fig. 14. Axial chest CT images with an enlarged fragment (archive). Lepedic-predominant adenocarcinoma (BAC previously). There are subsolid nodules (not typical for viral lesions) and areas of mixed type opacities in both lungs, including reticular pattern (enlarged fragment).

(но не клинических симптомов) можно предположить в отношении аденокарциномы со стелющимся типом роста в связи с крайней вариабельностью лучевых симптомов (наличие консолидаций, “матового стекла”, симптома “булыжной мостовой”), особенно в начальной стадии развития процесса (рис. 14).

Умеренное увеличение размера лимфоузлов (до 12 мм) и плевральный выпот описаны [15], в нашей практике мы также встречались с плевральным выпотом у больных COVID-19, это был двусторонний выпот малого объема (см. рис. 7). Со стороны плевры описаны возможные изменения в виде ее утолщения и подтягивания (ретракции) в сторону поражения [14]. Данные особенности имеют значение при условии, что у пациента нет сочетанной патологии, так как предположить, например, вирусную пневмонию у больного саркоидозом вполне возможно. Наличие плеврального выпота может также быть проявлением сочетанной патологии сердечно-сосудистой системы. В таких случаях необходимо более детально сопоставлять лучевую картину с анамнестическими данными и данными дополнительных исследований. Некоторые затруднения в интерпретации могут возникнуть при наличии у пациентов симптомов вирусного поражения на фоне эмфиземы

легких и/или бронхоэктазов, так как данная ситуация может искажать типичную КТ-картину и создавать ложное впечатление о наличии полостей распада (рис. 15).

В связи с переводом многих больных в другие стационары инфекционного профиля мы не можем предоставить значимое число динамических КТ-наблюдений и оценить их прогностическую значимость. На примере данных изображений можно наблюдать, что за неделю у пациента с COVID-19 имеется явная тенденция к уменьшению выраженности и площади повреждения по типу “матового стекла” с его замещением участками консолидации, которые в том числе имеют форму тяжей, повторяющих в виде своеобразных арок ход плевры. Поэтому не стоит рассматривать появление консолидаций на месте “матового стекла” в динамике исключительно как отрицательное течение процесса. Можно предположить, что данные изменения могут быть представлены как ателектазированными участками легкого, так и организуемой пневмонией, которые в дальнейшем могут преобразовываться в фиброз или разрешаться положительно/с минимальными изменениями (рис. 16). Требуется динамическое наблюдение за этой группой пациентов для оценки объема остаточного фиброза.

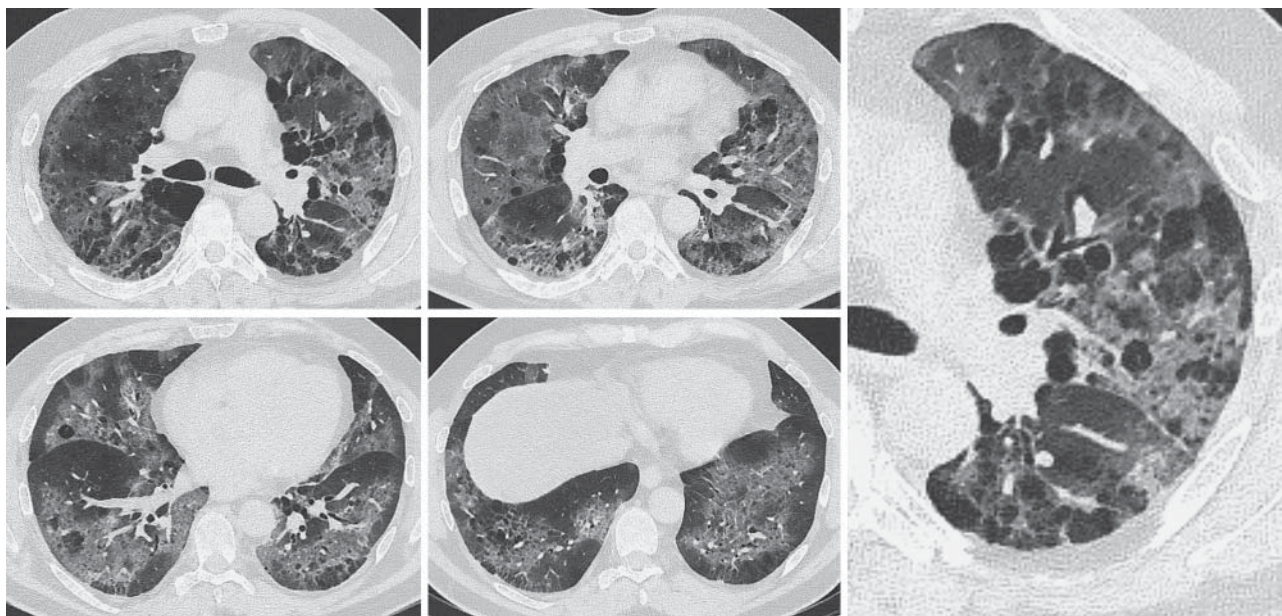


Рис. 15. КТ ОГК в аксиальной проекции с увеличенным фрагментом левого легкого от 01.04.2020. Пациент 52 года, COVID-19. Проявления вирусного поражения легких в виде обширных участков “матового стекла” с ретикулярными изменениями на фоне эмфиземы легких, что может быть ошибочно расценено как формирование мелких полостей.

Fig. 15. Axial chest CT images with an enlarged fragment, 01.04.2020. Patient 52 y.o., COVID-19. Manifestations of viral lung damage like extensive areas of GGO with reticular pattern on the background of lungs emphysema, which can be mistakenly regarded as the formation of small cavities.

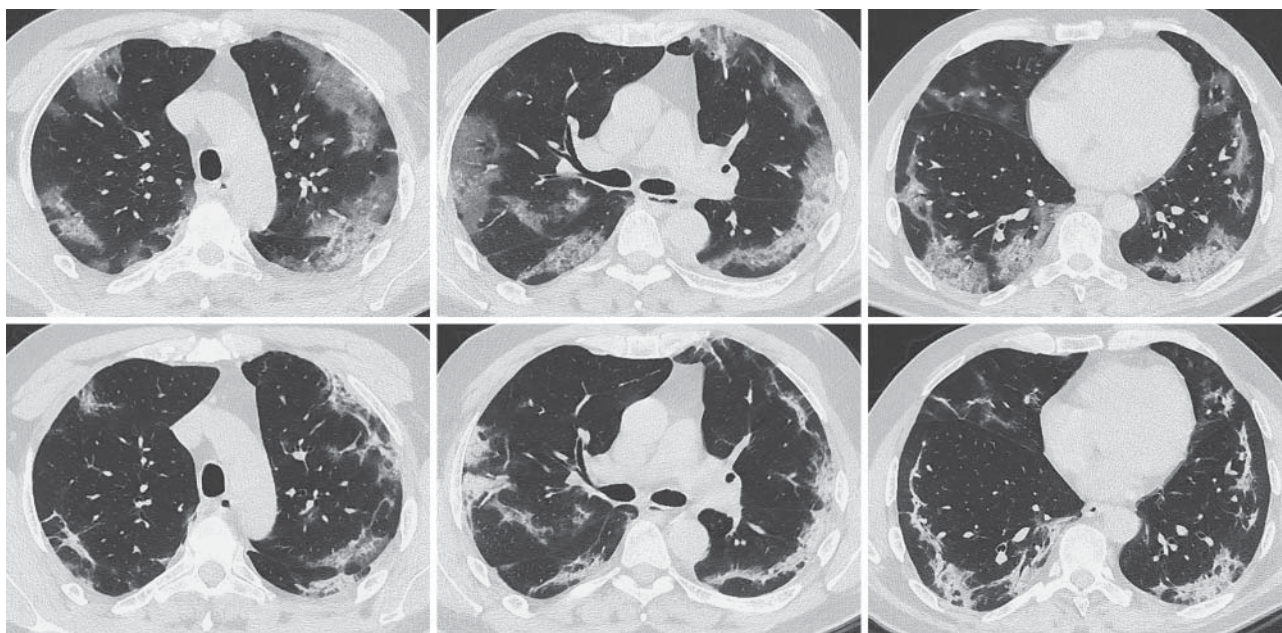
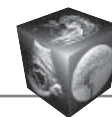


Рис. 16. КТ ОГК в аксиальной проекции на соответствующих уровнях, верхний ряд – 01.04.2020, нижний – 08.04.2020. Пациент 52 года, COVID-19. В динамике наблюдается уменьшение выраженности интерстициального повреждения в виде “матового стекла” с замещением его меньшими по площади участками консолидациями, часть из которых имеет вид тяжей.

Fig. 16. Axial chest CT images at the corresponding levels, the upper row – 01.04.2020, the lower – 08.04.2020. Patient 52 y.o., COVID-19. There is a decrease in the severity of GGO with its replacement by smaller areas of consolidation, some of which have the form of strands.



Заключение

Таким образом, на начальных этапах борьбы с коронавирусом в России мы на собственных данных подтвердили основные тренды, касающиеся клинической картины и различных аспектов диагностики, которые обозначили авторы из стран Азии и Европы, столкнувшиеся с инфекцией ранее. КТ оказалась мощным инструментом дифференциальной диагностики, позволяя разделять уже на этапе приемного отделения больных с типичными признаками вирусного поражения и иных изменений в легких. В связи с высокой чувствительностью метода применение КТ для диагностики патологии органов дыхания в условиях пандемии коронавируса будет расширяться, в том числе уже на уровне амбулаторной службы, в приемном отделении и в оценке отдаленных последствий вирусного повреждения легких.

Участие авторов

Винокуров А.С. – концепция и дизайн исследования, написание текста, подготовка, создание опубликованной работы.

Беленькая О.И. – участие в научном дизайне, проведение исследования.

Золотова Е.А. – участие в научном дизайне.

Мичурина С.В. – участие в научном дизайне.

Винокурова О.О. – подготовка и редактирование текста, статистическая обработка данных.

Никифорова М.В. – сбор и обработка данных.

Оганесян А.А. – сбор и обработка данных.

Юдин А.Л. – участие в научном дизайне, ответственность за целостность всех частей статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' participation

Vinokurov A.S. – concept and design of the study, writing text, preparation and creation of the published work.

Belenkaya O.I. – participation in scientific design, conducting research.

Zolotova E.A. – participation in scientific design.

Michurina S.V. – participation in scientific design.

Vinokurova O.O. – text preparation and editing, statistical analysis.

Nikiforova M.V. – collection and analysis of data.

Oganessian A.A. – collection and analysis of data.

Yudin A.L. – participation in scientific design, responsibility for the integrity of all parts of the article, approval of the final version of the article.

Список литературы

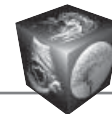
- Liu K.-C., Xu P., Lv W.-F., Qiu X.-H., Yao J.-L., Gu J.-F., Wei W. CT manifestations of coronavirus disease-2019: A retrospective analysis of 73 cases by disease severity. *Eur. J. Radiol.* 2020; 126: 108941. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.108941>
- Xu X., Yu C., Qu J., Zhang L., Jiang S., Huang D., Chen B., Zhang Z., Guan W., Ling Z., Jiang R., Hu T., Ding Y., Lin L., Gan Q., Luo L., Tang X., Liu J. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Eur. J. Nucl. Mol. Imaging.* 2020; 47 (5): 1275–1280. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04735-9>
- Nascimento I.J., Cacic N., Abdulazeem H.M. et al. Novel coronavirus infection (COVID-19) in Humans: A scoping review and meta-analysis. *J. Clin. Med.* 2020; 9: 941. <https://doi.org/10.3390/jcm9040941>
- Tian Y., Rong L., Nian W., He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2020; 51 (9): 843–851. <https://doi.org/10.1111/apt.15731>
- Inciardi R.M., Lupi L., Zacccone G., Italia L., Raffo M., Tomasoni D., Cani D.S., Cerini M., Farina D., Gavazzi E., Maroldi R., Adamo M., Ammirati E., Sinagra G., Lombardi C.M., Metra M. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Jama Cardiol.* 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>
- Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D., Stone M., Patel S., Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology.* 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201187>
- Zhang H.-W., Yu J., Xu H.-J. et al. Corona virus international public health emergencies: Implication for radiology management. *Acad. Radiol.* 2020; 27 (4): 463–467. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.02.003>
- Wong H.Y.F., Lam H.Y.S., Fong A.H., Leung S.T., Chin T.W., Lo C.S.Y., Lui M.M., Lee J.C.Y., Chiu K.W., Chung T., Lee E.Y.P., Wan E.Y.F., Hung F.N.I., Lam T.P.W., Kuo M., Ng M.Y. Frequency and distribution of chest radiographic findings in COVID-19 positive patients. *Radiology.* 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201160>
- Yuan M., Yin W., Tao Z., Tan W., Hu Y. Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *PLoS ONE.* 2020; 15 (3): e0230548. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230548>
- Yoon S.H., Lee K.H., Kim J.Y., Lee Y.K., Ko H., Kim K.H., Park C.M., Kim Y.H. Chest radiographic and CT findings of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): Analysis of nine patients treated in Korea. *Korean J. Radiol.* 2020; 21 (4): 494–500. <https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0132>
- Kooraki S., Hosseiny M., Myers L., Gholamrezaeizhad A. Coronavirus (COVID-19) outbreak: what the department of radiology should know. *J. Am. Coll. Radiol.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2020.02.008>
- Zhao X., Liu B., Yu Y., Wang X., Du Y., Gu J., Wu X. The characteristics and clinical value of chest CT images of novel coronavirus pneumonia. *Clin. Radiol.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2020.03.002>
- Сперанская А.А. Лучевые проявления новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Лучевая диагностика и терапия.* 2020; 1 (11): 18–25. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-1-18-25>
- Zhou S., Wang Y., Zhu T., Xia L. CT features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pneumonia in 62 patients in Wuhan, China. *Am. J. Roentgenol.* 2020; 215: 1–8. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.22975>
- Albarelo F., Pianura E., Di Stefano F., Cristofaro M., Petrone A., Marchioni L., Palazzolo C., Schinin V., Nicastri E., Petrosillo N., Campioni P., Eskild P., Zumla A., Ippolito G. 2019-novel Coronavirus severe adult respiratory distress syndrome in two cases in Italy: An uncommon radiological presentation. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 93: 192–197. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.043>



16. Винокуров А.С., Золотова Е.А., Мичурина С.В., Бельнская О.И. Особенности ведения больных организуемой пневмонией в многопрофильном стационаре на примере клинических наблюдений. *Практическая пульмонология*. 2019; 3: 66–76.
17. Проскурина М.Ф., Юдин А.Л., Афанасьева Н.И., Абович Ю.А., Федорова Г.О. Рентгенографические и компьютерно-томографические изменения, выявляемые при тяжелой форме гриппа А (H1N1) (свиного происхождения). *Медицинская визуализация*. 2011; 4: 21–27.
18. Hosseiny M., Kooraki S., Gholamrezanezhad 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 (5): 1078–1082. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.22969>
19. Elicker B.M., Jones K.T., Naeger D.M., Frank J.A. Imaging of acute lung injury. *Radiol. Clin. N. Am.* 2016; 54: 1119–1132. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2016.05.006>
9. Yuan M., Yin W., Tao Z., Tan W., Hu Y. Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *PLoS ONE*. 2020; 15 (3): e0230548. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230548>
10. Yoon S.H., Lee K.H., Kim J.Y., Lee Y.K., Ko H., Kim K.H., Park C.M., Kim Y.H. Chest radiographic and CT findings of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): Analysis of nine patients treated in Korea. *Korean J. Radiol.* 2020; 21 (4): 494–500. <https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0132>
11. Kooraki S., Hosseiny M., Myers L., Gholamrezanezhad A. Coronavirus (COVID-19) outbreak: what the department of radiology should know. *J. Am. Coll. Radiol.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2020.02.008>
12. Zhao X., Liu B., Yu Y., Wang X., Du Y., Gu J., Wu X. The characteristics and clinical value of chest CT images of novel coronavirus pneumonia. *Clin. Radiol.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2020.03.002>
13. Speranskaya A.A. Radiological signs of a new coronavirus infection COVID-19. *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2020; 1 (11): 18–25. (In Russian) <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-1-18-25>
14. Zhou S., Wang Y., Zhu T., Xia L. CT features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pneumonia in 62 patients in Wuhan, China. *Am. J. Roentgenol.* 2020; 215: 1–8. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.22975>
15. Albarello F., Pianura E., Di Stefano F., Cristofaro M., Petrone A., Marchioni L., Palazzolo C., Schinin V., Nicastrì E., Petrosillo N., Campioni P., Eskild P., Zumla A., Ippolito G. 2019-novel Coronavirus severe adult respiratory distress syndrome in two cases in Italy: An uncommon radiological presentation. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 93: 192–197. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.043>

References

1. Liu K.-C., Xu P., Lv W.-F., Qiu X.-H., Yao J.-L., Gu J.-F., Wei W. CT manifestations of coronavirus disease-2019: A retrospective analysis of 73 cases by disease severity. *Eur. J. Radiol.* 2020; 126: 108941. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.108941>
2. Xu X., Yu C., Qu J., Zhang L., Jiang S., Huang D., Chen B., Zhang Z., Guan W., Ling Z., Jiang R., Hu T., Ding Y., Lin L., Gan Q., Luo L., Tang X., Liu J. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Eur. J. Nucl. Mol. Imaging*. 2020; 47 (5): 1275–1280. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04735-9>
3. Nascimento I.J., Cacic N., Abdulazeem H.M. et al. Novel coronavirus infection (COVID-19) in Humans: A scoping review and meta-analysis. *J. Clin. Med.* 2020; 9: 941. <https://doi.org/10.3390/jcm9040941>
4. Tian Y., Rong L., Nian W., He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2020; 51 (9): 843–851. <https://doi.org/10.1111/apt.15731>
5. Inciardi R.M., Lupi L., Zacccone G., Italia L., Raffo M., Tomasoni D., Cani D.S., Cerini M., Farina D., Gavazzi E., Maroldi R., Adamo M., Ammirati E., Sinagra G., Lombardi C.M., Metra M. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Jama Cardiol.* 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>
6. Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D., Stone M., Patel S., Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology*. 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201187>
7. Zhang H.-W., Yu J., Xu H.-J. et al. Corona virus international public health emergencies: Implication for radiology management. *Acad. Radiol.* 2020; 27 (4): 463–467. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.02.003>
8. Wong H.Y.F., Lam H.Y.S., Fong A.H., Leung S.T., Chin T.W., Lo C.S.Y., Lui M.M., Lee J.C.Y., Chiu K.W., Chung T., Lee E.Y.P., Wan E.Y.F., Hung F.N.I., Lam T.P.W., Kuo M., Ng M.Y. Frequency and distribution of chest radiographic findings in COVID-19 positive patients. *Radiology*. 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201160>
9. Yuan M., Yin W., Tao Z., Tan W., Hu Y. Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *PLoS ONE*. 2020; 15 (3): e0230548. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230548>
10. Yoon S.H., Lee K.H., Kim J.Y., Lee Y.K., Ko H., Kim K.H., Park C.M., Kim Y.H. Chest radiographic and CT findings of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): Analysis of nine patients treated in Korea. *Korean J. Radiol.* 2020; 21 (4): 494–500. <https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0132>
11. Kooraki S., Hosseiny M., Myers L., Gholamrezanezhad A. Coronavirus (COVID-19) outbreak: what the department of radiology should know. *J. Am. Coll. Radiol.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2020.02.008>
12. Zhao X., Liu B., Yu Y., Wang X., Du Y., Gu J., Wu X. The characteristics and clinical value of chest CT images of novel coronavirus pneumonia. *Clin. Radiol.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2020.03.002>
13. Speranskaya A.A. Radiological signs of a new coronavirus infection COVID-19. *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2020; 1 (11): 18–25. (In Russian) <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-1-18-25>
14. Zhou S., Wang Y., Zhu T., Xia L. CT features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pneumonia in 62 patients in Wuhan, China. *Am. J. Roentgenol.* 2020; 215: 1–8. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.22975>
15. Albarello F., Pianura E., Di Stefano F., Cristofaro M., Petrone A., Marchioni L., Palazzolo C., Schinin V., Nicastrì E., Petrosillo N., Campioni P., Eskild P., Zumla A., Ippolito G. 2019-novel Coronavirus severe adult respiratory distress syndrome in two cases in Italy: An uncommon radiological presentation. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 93: 192–197. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.043>
16. Vinokurov A.S., Zolotova E.A., Michurina S.V., Belenskaya O.I. The management of patients with organizing pneumonia in multidisciplinary hospital on the example of clinical cases. *Practical pulmonology*. 2019; 3: 66–76 (In Russian)
17. Proskurina M.F., Yudin A.L., Afanaseva N.I., Abovich U.A., Fedorova G.O. Chest Radiographic and CT Findings in Severe Cases of Novel Swine origin Influenza A (H1N1) Virus Infection. *Medical Visualization*. 2011; 4: 21–27. (In Russian)
18. Hosseiny M., Kooraki S., Gholamrezanezhad 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 (5): 1078–1082. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.22969>
19. Elicker B.M., Jones K.T., Naeger D.M., Frank J.A. Imaging of acute lung injury. *Radiol. Clin. N. Am.* 2016; 54: 1119–1132. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2016.05.006>



Для корреспонденции*: Винокуров Антон Сергеевич – 109263 Москва, ул. Шкулёва, 4, Российская Федерация. Тел.: +7-916-685-39-21. E-mail: antonvin.foto@gmail.com

Винокуров Антон Сергеевич – врач-рентгенолог отделения МРТ и КТ ГКБ имени В.П. Демикова ДЗМ г. Москвы; старший лаборант кафедры лучевой диагностики и терапии МБФ ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова. <https://orcid.org/0000-0002-0745-3438>. E-mail: antonvin.foto@gmail.com

Беленькая Ольга Игоревна – канд. мед. наук, ассистент кафедры лучевой диагностики и терапии МБФ ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова; заведующая отделением МРТ и КТ ГКБ имени В.П. Демикова ДЗМ г. Москвы. <https://orcid.org/0000-0003-1121-8040>. E-mail: Olga-belenkaya@mail.ru

Золотова Елена Александровна – заведующая пульмонологическим отделением ГКБ имени В.П. Демикова ДЗМ г. Москвы. <https://orcid.org/0000-0002-9031-2096>. E-mail: zolotova_ea@mail.ru;

Мичурина Светлана Валерьевна – врач-пульмонолог отделения пульмонологии ГКБ имени В.П. Демикова ДЗМ г. Москвы. <https://orcid.org/0000-0002-6099-5367>. E-mail: michurina.svetlana@ya.ru

Винокурова Ольга Олеговна – канд. мед. наук, ассистент кафедры фтизиатрии ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова; врач-фтизиатр ФГБНУ «ЦНИИТ». <https://orcid.org/0000-0001-5689-7628>. E-mail: olga.berejnaya12@gmail.com

Никифорова Марина Владиславовна – ординатор кафедры лучевой диагностики и терапии МБФ ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова. <https://orcid.org/0000-0001-8933-6544>. E-mail: marina.nikif.802@mail.ru

Оганесян Анна Артуровна – ординатор кафедры лучевой диагностики и терапии МБФ ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова. <https://orcid.org/0000-0002-6870-7286>. E-mail: anna4991@mail.ru

Юдин Андрей Леонидович – доктор. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и терапии МБФ ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова. <https://orcid.org/0000-0002-0310-0889>. E-mail: prof_yudin@mail.ru

Contact*: Anton S. Vinokurov – 4, Shkuleva str., Moscow, 109263, Russian Federation. Phone: +7-916-685-39-21. E-mail: antonvin.foto@gmail.com

Anton S. Vinokurov – radiologist of MRI and CT department, Demikhov City Hospital, Moscow; senior laboratory assistant of radiology department, Pirogov Russian national research medical university. <https://orcid.org/0000-0002-0745-3438>. E-mail: antonvin.foto@gmail.com

Olga I. Belenkaya – Cand. of Sci. (Med.), assistant professor of radiology department, Pirogov Russian national research medical university; head MRI and CT department, Demikhov City Hospital, Moscow. <https://orcid.org/0000-0003-1121-8040>. E-mail: Olga-belenkaya@mail.ru

Elena A. Zolotova – head of pulmonology department, Demikhov City Hospital, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-9031-2096>. E-mail: zolotova_ea@mail.ru

Svetlana V. Michurina – pulmonologist of pulmonology department, Demikhov City Hospital, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-6099-5367>. E-mail: michurina.svetlana@ya.ru

Olga O. Vinokurova – Cand. of Sci. (Med.), assistant professor of Phthisiology department, Pirogov Russian national research medical university; phthisiologist of Central TB Research Institute. <https://orcid.org/0000-0001-5689-7628>. E-mail: olga.berejnaya12@gmail.com

Marina V. Nikiforova – resident of radiology department, Pirogov Russian national research medical university. <https://orcid.org/0000-0001-8933-6544>. E-mail: marina.nikif.802@mail.ru

Anna A. Oganasyan – resident of radiology department, Pirogov Russian national research medical university. <https://orcid.org/0000-0002-6870-7286>. E-mail: anna4991@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>. E-mail: prof_yudin@mail.ru



COVID-19

ISSN 1607-0763 (Print); ISSN 2408-9516 (Online)
<https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-96-97>

КТ-семиотика пневмонии у пациентов с COVID-19, получающих терапию тоцилизумабом: обзор зарубежной литературы

© Сташків В.И., Замятіна К.А., Шантаревич М.Ю., Нікітіна І. В., Кармазановський Г.Г. *, Ревішвілі А.Ш.

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

Цель исследования: обзор и анализ имеющейся зарубежной литературы, посвященной КТ-семиотике COVID-19-пневмонии у пациентов, получающих в качестве патогенетической терапии тоцилизумаб.

Материал и методы. Проанализировано 6 публикаций, которые были доступны по ключевым словам «COVID-19», «radiology», «СТ», «tocilizumab», «cytokine release syndrome», «interleukin 6», «IL-6». Поиск ограничивался только рукописями на английском языке без ограничения по времени. Последний раз поиск литературы проводился 3 июня 2020 г.

Результаты. На сегодняшний день существует небольшое количество исследований, посвященных КТ-семиотике COVID-19-пневмонии при лечении актемрой (тоцилизумабом). По запросу «COVID-19», «radiology», «СТ», «tocilizumab», «cytokine release syndrome», «interleukin 6», «IL-6» в базе данных медицинских и биологических публикаций «PubMed» на 03.06.2020 можно найти только 8 публикаций, которые удовлетворяли бы поисковому запросу, из них только 1 полнотекстовая статья, целью которой было исследование КТ-семиотики COVID-19-пневмонии у пациентов, получающих в качестве терапии тоцилизумаб. Важно отметить, что новые данные распространяются регулярно, и до сих пор они состоят в основном из препринтов, кейсов, отчетов, небольших клинических случаев.

Заключение. Проанализировав имеющуюся литературу, можно сделать вывод, что подавляющее число авторов подтверждают положительный эффект, связанный с приемом тоцилизумаба, о чем свидетельствует очень быстрое улучшение состояния больных. Однако КТ-картина часто не коррелирует с клиническим течением заболевания и не всегда демонстрирует улучшение по картине легких, что должно расцениваться не как отрицательная динамика, а как естественный регресс патологических изменений легочной ткани, который может занимать некоторое количество времени.

Ключевые слова: COVID-19, тоцилизумаб, КТ, ИЛ-6

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

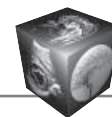
Для цитирования: Сташків В.И., Замятіна К.А., Шантаревич М.Ю., Нікітіна І. В., Кармазановський Г.Г., Ревішвілі А.Ш. КТ-семиотика пневмонии у пациентов с COVID-19, получающих терапию тоцилизумабом: обзор зарубежной литературы. *Медицинская визуализация*. 2020; 24 (2): 96–97.
<https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-96-97>

Поступила в редакцию: 04.06.2020. **Принята к печати:** 14.06.2020. **Опубликована online:** 19.06.2020.

CT findings in patients with COVID-19 pneumonia after treatment with tocilizumab: foreign literature review

© Vladislava I. Stashkiv, Kseniia A. Zamyatina, Mariia Yu. Shantarevich, Irina V. Nikitina, Grigory G. Karmazanovsky*, Amiran Sh. Revishvili

A.V. Vishnevsky Medical Research Center of Surgery the Ministry of Health of the Russian Federation of the Ministry of Health of the Russian Federation; 117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27, Russian Federation



Purpose. Review and analysis of the available foreign literature about CT findings in patients with COVID-19 pneumonia after treatment with tocilizumab.

Material and methods. 6 publications were analyzed that were available for the keywords “COVID-19”, “radiology”, “CT”, “tocilizumab”, “cytokine release syndrome”, “interleukin 6”, “IL-6”. Search was limited only to English language manuscripts with no time limit. The literature search was last done on 3rd June 2020.

Results. There is a small number of studies on CT findings of COVID-19 pneumonia during the treatment of actemra (tocilizumab). At the request of “COVID-19”, “radiology”, “CT”, “tocilizumab”, “cytokine release syndrome”, “interleukin 6”, “IL-6” in the database of medical and biological publications “PubMed” on 03.06.2020 can be found only 8 publications that would satisfy the search query. At the time of writing this article we were able to locate only 1 full text articles in English which was the study of CT findings in patients with COVID-19 pneumonia after treatment with tocilizumab. It is important to note that new data is being shared regularly and so far, it consists mostly of pre-prints, case reports, small case series.

Conclusion. After analyzing the available literature, it can be concluded that the majority of authors confirm the positive effect associated with taking tocilizumab, as evidenced by a very rapid improvement in the condition of patients, however, the CT-findings often does not correlate with the clinical course of the disease and does not always show improvement in lung tissue, which should not be regarded as negative dynamics, but as a natural regression of pathological changes in lung tissue.

Keywords: COVID-19, CT, tocilizumab, IL-6

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

For citation: Stashkiv V.I., Zamyatina K.A., Shantarevich M. Yu., Nikitina I.V., Karmazanovsky G.G., Revishvili A.Sh. CT findings in patients with COVID-19 pneumonia after treatment with tocilizumab: foreign literature review. *Medical Visualization*. 2020; 24 (2): 96–97. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-96-97>

Received: 04.06.2020.

Accepted for publication: 14.06.2020.

Published online: 19.06.2020.

Введение

В конце декабря 2019 г. в городе Ухане (провинция Хубэй, Китай) возникла вспышка пневмонии неизвестной этиологии. В качестве причины этой вспышки был идентифицирован новый РНК-содержащий вирус, принадлежащий семейству Coronaviridae под названием 2019-nCoV, официально известный также как “коронавирус-2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром (SARS-CoV-2)”, позже названный новой “коронавирусной болезнью 2019 г.” (COVID-19) [1]. В связи со стремительным ростом случаев заболевания по всему миру 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о начале пандемии COVID-19 [2].

Основным источником инфекции является больной человек, в том числе находящийся в инкубационном периоде заболевания [3]. Ведущим путем передачи SARS-CoV-2 является воздушно-капельный, в основном при кашле, чихании и разговоре на близком расстоянии (менее 2 м) [3].

Для COVID-19 характерно наличие клинических симптомов острой респираторной вирусной инфекции, таких как лихорадка, кашель (сухой или с небольшим количеством мокроты), одышка, утомляемость, ощущение заложенности в грудной клетке. Возможен абдоминальный и диарейный синдром. У большинства пациентов наблюдается бессимптомное, легкое или умеренное течение заболевания, однако в 5–10% случаев развиваются пневмония с гипоксией, острый респираторный дистресс-синдром и полиорганная недостаточность [3, 4].

Диагностика COVID-19 проводится с помощью совокупной оценки эпидемиологического анамнеза, клинической картины, результатов лучевых и лабораторных исследований [3].

Верификация болезни подразумевает получение положительного результата лабораторного исследования материала, полученного при заборе мазка из носоглотки и/или ротоглотки на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот [5].

Компьютерная томография органов грудной клетки имеет максимальную чувствительность в выявлении изменений в легких, характерных для COVID-19-пневмонии, и при последующем контроле динамики воспалительного процесса [6].

Во “Временных методических рекомендациях профилактики, диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19)” Минздрава РФ было выделено несколько этиотропных препаратов лечения новой коронавирусной инфекции, которые рекомендовано использовать в комбинации [7]. К ним относятся хлорохин, гидроксихлорохин, лопинавир+ритонавир, азитромицин (в комбинации с гидроксихлорохином), препараты интерферонов (в комбинации с лопинавиром и ритонавиром) [7]. Но в некоторых небольших клинических исследованиях есть данные о неэффективности гидроксихлорохина [8], калетры [9, 10] и их комбинаций.

Имеются данные о нежелательных лекарственных реакциях гидроксихлорохина и хлорохина, в том числе что оба препарата независимо друг от



друга повышают риск удлинения интервала QT, фибрилляции желудочков и внезапной сердечной смерти, вызванной лекарственными средствами [11–13]. Недавно опубликованное от 22.05.2020 крупное исследование [14] с участием 96 032 пациентов со средним возрастом 53,8 года, из которых 14 888 получали лечение (1868 получали только хлорохин, 3783 – хлорохин с макролидом, 3016 – только гидроксихлорохин и 6221 – гидроксихлорохин с макролидом), а остальные 81 144 были в контрольной группе, показало, что эти препараты действительно увеличивают смертность больных COVID-19, так как повышают риск развития желудочковой аритмии, поэтому ВОЗ была вынуждена 26.05.2020 приостановить клинические испытания гидроксихлорохина в рамках программы “Solidarity” для дополнительной оценки его безопасности. Минздрав РФ завершает подготовку седьмой версии “Временных методических рекомендаций по диагностике, профилактике и лечению COVID-19”. В них будут включены дополнительные критерии для оценки врачом пользы и риска использования гидроксихлорохина индивидуально для конкретного пациента для принятия решения для его назначения, детальные указания по его применению у пациентов с низким риском нарушений ритма, а также меры по мониторингу и профилактике аритмий в период лечения [15].

Поэтому вопрос о том, может ли лечение лопинавиром+ритонавиром COVID-19 иметь клиническую пользу, является важным вопросом, который требует дальнейших исследований и поиска и/или разработки других препаратов. Пока однозначно эффективного этиотропного препарата нет, возможно, следует проводить патогенетическое лечение в развитии осложнений у больных COVID-19.

Хотя по поводу калетры опубликованы исследования, где показаны положительные результаты ее применения, этих данных пока недостаточно для принятия окончательного решения [16, 17].

Тоцилизумаб

Тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) из подкласса иммуноглобулинов IgG 1 [19] [18]. Тоцилизумаб связывается и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6 (sIL-6R и mIL-6R); ИЛ-6 является многофункциональным цитокином, вырабатываемым различными типами клеток, и участвует в паракринной регуляции, системных физиологических и патологических процессах, таких как стимуляция секреции Ig, активация Т-клеток, стимуляция выработки белков острой фазы в печени и стимуляция гемопоэза [19].

Тоцилизумаб впервые был одобрен в 2005 г. в Японии для лечения болезни Кастлемана, редкого лимфопролиферативного заболевания, связанного с увеличением количества плазматических клеток [20].

В 2017 г. FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) одобрило тоцилизумаб для лечения синдрома высвобождения цитокинов [21, 22].

Клиническими проявлениями синдрома высвобождения цитокинов являются лихорадка, усталость, головная боль, энцефалопатия, гипотензия, тахикардия, коагулопатия, тошнота и полиорганная дисфункция [23].

По данным исследований пациенты в тяжелом состоянии, которые были госпитализированы с диагнозом COVID-19, имели лабораторные результаты, показывающие повышенный уровень цитокинов, особенно ИЛ-6 [24].

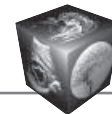
Увеличение уровня ИЛ-6 может быть связано с синдромом высвобождения цитокинов, который вызывается различными факторами, в том числе и инфекциями [25]. Недавние исследования показали, что у 15,7% пациентов с COVID-19 развивается тяжелая пневмония, цитокиновый шторм является важным фактором, приводящим к быстрому прогрессированию заболевания [26]. В связи с этим стало возможно применение тоцилизумаба в лечении COVID-19 [27].

Условиями для назначения упреждающей противовоспалительной терапии тоцилизумабом являются сочетание данных КТ органов грудной клетки: значительный объем уплотненной легочной ткани/распространенность поражения легких 50–75% их объема (КТ3) с 2 и более признаками:

- снижение SpO_2 ,
- СРБ > 60 мг/л или рост уровня СРБ в 3 раза на 8–14-й день заболевания,
- лихорадки >38 °C в течение 5 дней,
- лейкоциты < $3,0\text{--}3,5 \cdot 10^9/\text{л}$,
- лимфоциты < $1 \cdot 10^9/\text{л}$ и/или < 15% [27].

На сегодняшний день существует не так много исследований, посвященных КТ-семиотике COVID-19 у пациентов, получавших тоцилизумаб в качестве патогенетической терапии.

М. Cellina и соавт. сообщают о положительной динамике КТ у 64-летнего мужчины, который получал тоцилизумаб при лечении пневмонии COVID-19 [28]. При поступлении температура пациента составляла 38 °C, сатурация на воздухе 99%. На рентгенограмме органов грудной клетки определялись линейные затемнения в нижней доле левого легкого, в лабораторных анализах отмечалось повышение С-реактивного белка (СРБ), лейкоцитов и лактата сыворотки крови. Результат



анализа ПЦР был положительным. На 6-й день у пациента ухудшилось состояние, развилась одышка, сатурация на воздухе опустилась до 90%. На 7-й день было выполнено КТ-исследование, при котором определялись диффузные билатеральные участки консолидации и зоны “матового стекла” с преимущественным заднебазальным расположением, периферическими линейными ретикулярными тяжами, небольшим билатеральным плевральным выпотом и лимфаденопатией средостения. На 7-й и 8-й дни пациент получил 2 дозы тоцилизумаба (8 мг/кг) с интервалом 12 ч. На 9-й день в лабораторных анализах снизился уровень СРБ, состояние пациента значительно улучшилось, прекратилась поддержка кислородом. На 14-й день также была выполнена КТ органов грудной клетки, которая показала значительный регресс заболевания, уменьшение распространенности участков консолидации, редукции значительного количества зон “матового стекла”, разрешение двустороннего плеврального выпота и умеренное уменьшение размеров лимфоузлов средостения.

Х. Ху и соавт. в своем исследовании выполняли КТ органов грудной клетки при поступлении и через неделю после назначения тоцилизумаба, при этом у 19 (90,5%) из 20 пациентов отмечалось уменьшение выраженности изменений по типу “матового стекла” [29]. Авторы предполагают, что изменения на компьютерной томограмме после терапии тоцилизумабом могут запаздывать и не в полной мере коррелировать с клинической картиной, так как на разрешение изменений в легких требуется некоторое время.

Случай успешного лечения COVID-пневмонии описали J.-M. Michot и соавт. [30]. 42-летний пациент с метастатическим светлоклеточным раком почки поступил в стационар с лихорадкой, анализ ПЦР на SARS-Cov-2 оказался положительным. На компьютерной томограмме определялись характерные двусторонние изменения по типу “матового стекла”. После резкого клинического ухудшения на 8-й день заболевания пациенту назначили две дозы тоцилизумаба 8 мг/кг с интервалом 8 ч. На 12-й день отмечалась полная регрессия клинических симптомов и частичная регрессия инфильтративных изменений, выявляемых при КТ, что также может свидетельствовать в пользу того, что клиническая картина не всегда совпадает с динамикой при КТ-исследовании после приема тоцилизумаба.

Похожий случай успешного лечения COVID-19-пневмонии тоцилизумабом приводят в своей статье L. Wang и соавт. [31]. У 57-летнего пациента

при первичном КТ-исследовании определялись двусторонние субплевральные изменения по типу “матового стекла”, ПЦР-тест при этом был отрицательным. Пациент получал гамма-глобулин 10 г и метилпреднизолон 40 мг в день, а также хлорохин 200 мг дважды в день *per os*. На 12-й день в связи с клиническим ухудшением экстренно была выполнена КТ органов грудной клетки, по данным которой определялись увеличение распространенности изменений и небольшой двусторонний плевральный выпот. На 16-й день с целью подавить цитокиновый шторм пациенту был назначен тоцилизумаб 400 мг внутривенно. На следующий день пациент почувствовал себя лучше, сатурация кислорода на воздухе поднялась до 97% и более. На 19-й день при контрольной КТ определялась значительная положительная динамика в виде двустороннего уменьшения распространенности изменений по типу “матового стекла”.

С. Mihai и соавт. на примере своего клинического случая показали, как продолжительный прием тоцилизумаба при хронических аутоиммунных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит или заболевания соединительной ткани, может предотвратить развитие тяжелого течения COVID-19 [32]. Пациентка 57 лет с диабетом 2 типа и ожирением I степени получала с 2017 г. тоцилизумаб по поводу системного склероза (также имелось связанное с ним интерстициальное поражение легких) по 8 мг/кг каждые 4 нед. Через 4 нед после последней инфузии тоцилизумаба была госпитализирована с подозрением на вирусную пневмонию, COVID-19: на компьютерной томограмме отмечались двусторонние уплотнения легочной паренхимы в базальных отделах, анализ ПЦР на SARS-Cov-2 был положительным. Степень тяжести пациентки была расценена как легкая и госпитализации не требовала. Она получала симптоматическую терапию на дому и планируемую инфузию тоцилизумаба отложили, а через 10 дней отмечалась полная регрессия симптомов. Пациентке был назначен следующий прием тоцилизумаба через 4 дня после отрицательного результата ПЦР.

Проспективное многоцентровое рандомизированное контролируемое клиническое исследование китайского Университета науки и техники было зарегистрировано в реестре клинических испытаний в Китае. Это исследование включает 188 пациентов с типичным течением (включая критические факторы риска) и тяжелым течением COVID-19 и, как ожидается, будет завершено в мае 2020 г. [34] [33]. На первом этапе исследования у всех 14 пациентов с COVID-19 (самому пожилому



пациенту было 82 года, 9 пациентов были в тяжелом состоянии и 2 пациента в критическом) были диффузные поражения в обоих легких до лечения и у 11 была постоянная лихорадка. После назначения тоцилизумаба в сочетании с классической терапией температура всех 11 пациентов нормализовалась в течение 24 ч, дыхательная функция и оксигенация также в разной степени улучшились. При этом компьютерная томография показала явное улучшение состояния легочных изменений только у 4 пациентов, что также может свидетельствовать о запоздалой корреляции КТ-картины и клинических симптомов.

Заключение

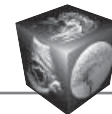
На сегодняшний день существует небольшое количество исследований, посвященных КТ-семиотике COVID-19-пневмонии при лечении актемрой (тоцилизумабом).

По запросу “COVID-19”, “radiology”, “СТ”, “tocilizumab”, “cytokine release syndrome”, “interleukin 6”, “IL-6” в базе данных медицинских и биологических публикаций “PubMed” на 03.06.2020 можно найти только 8 публикаций, которые удовлетворяли бы поисковому запросу.

В основном имеются публикации, в которых КТ-картина описывается наряду с клинической

Таблица. Динамика КТ-семиотики COVID19 при применении тоцилизумаба

Авторы	Дата публикации	Название статьи	Сроки изменений на компьютерной томограмме от приема тоцилизумаба	КТ-динамика
M. Cellina	31.03.2020	Favorable Changes of CT Findings in a Patient With COVID-19 Pneumonia After Treatment With Tocilizumab	14 дней	Уменьшение распространенности участков консолидации, редукция значительного количества зон “матового стекла”, разрешение двустороннего плеврального выпота и умеренное уменьшение размеров лимфоузлов средостения
X. Xu	19.05.2020	Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients With Tocilizumab	7 дней	Уменьшение выраженности изменений по типу “матового стекла”
J.-M. Michot	02.04.2020	Tocilizumab, an anti-IL6 receptor antibody, to treat Covid-19-related respiratory failure: a case report	12 дней	Частичная регрессия инфильтративных изменений
L. Wang	03.2020	European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2020 Tocilizumab in the treatment of a critical COVID-19 patient: a case report	3 дня	Значительная положительная динамика в виде двустороннего уменьшения распространенности изменений по типу “матового стекла”
C. Mihai	02.04.2020	COVID-19 in a patient with systemic sclerosis treated with tocilizumab for SSc-ILD	Прием тоцилизумаба каждые 4 нед, за 4 нед до первых симптомов последний прием	Легкое течение и в течение 10 дней полная регрессия симптомов на компьютерной томограмме
Hospital of University of science and technology of China	03.2020	The first affiliated hospital of university of science and technology. The efficacy and safety of tocilizumab in the treatment of novel coronavirus pneumonia: a multi-center, randomized, double-blinded trial	24 ч	Явное улучшение состояния легочных изменений только у 4 из 14 пациентов



картиной пациентов как предиктор улучшения или ухудшения состояния пациента.

Проанализировав имеющиеся КТ-исследования, можно сделать вывод, что подавляющее число авторов подтверждают положительный эффект, связанный с приемом тоцилизумаба, о чем свидетельствует очень быстрое улучшение состояния больных.

Однако, исходя из проанализированных публикаций, КТ-картина часто не коррелирует с клиническим течением заболевания и не всегда демонстрирует улучшение по картине легких, что должно расцениваться не как отрицательная динамика, а как естественный регресс патологических изменений легочной ткани, который может занимать некоторое количество времени.

Результаты всех упомянутых исследований суммированы в таблице.

Как видно из представленной таблицы, авторы не делали акцента на изменении семиотики, динамики и сроков контрольных исследований, поэтому в исследованиях представлена обобщающая информация. КТ-семиотика, по мнению большинства авторов, запаздывала по сравнению с улучшением общего состояния больных после применения тоцилизумаба. Поэтому вопрос о динамике процесса, об обратной трансформации зон консолидации и их сроках еще не освещен и может представлять интерес для дальнейших исследований.

Участие авторов

Сташкив В.И. – написание текста статьи, внесение дополнений и изменений в текст, анализ англоязычной литературы.

Замятина К.А. – написание текста статьи, внесение дополнений и изменений в текст, анализ англоязычной литературы.

Шантаревич М.Ю. – написание текста статьи, внесение дополнений и изменений в текст, анализ англоязычной литературы.

Никитина И.В. – написание текста статьи, внесение дополнений и изменений в текст, анализ англоязычной литературы.

Кармазановский Г.Г. – концепция и дизайн исследования, ответственность за целостность всех частей статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Ревшвили А.Ш. – концепция и дизайн исследования, ответственность за целостность всех частей статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' participation

Stashkiv V.I. – writing text, making additions and changes to the text, analysis of English literature.

Zamyatina K.A. – writing text, making additions and changes to the text, analysis of English literature.

Shantarevich M.Yu. – writing text, making additions and changes to the text, analysis of English literature.

Nikitina I.V. – writing text, making additions and changes to the text, analysis of English literature.

Karmazanovsky G.G. – concept and design of the study, responsibility for the integrity of all parts of the article, approval of the final version of the article.

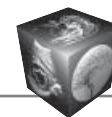
Revishvili A.Sh. – concept and design of the study, responsibility for the integrity of all parts of the article, approval of the final version of the article.

Список литературы

1. Fu L., Wang B., Yuan T., Chen X., Ao Y., Fitzpatrick T., Li P., Zhou Y., Lin Y.F., Duan Q., Luo G., Fan S., Lu Y., Feng A., Zhan Y., Liang B., Cai W., Zhang L., Du X., Li L., Shu Y., Zou H. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J. Infect.* 2020; 80 (6): 656–665. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.041>.
2. WHO main website. <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19> (accessed March 12, 2020)
3. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов. Препринт № ЦДТ – 2020 – II Версия 2 (17.04.2020). Текст: электронный.
4. Zhai P., Ding Y., Wu X., Long J., Zhong Y., Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 28]. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105955>
5. Временные методические рекомендации профилактики, диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Минздрава РФ. Версия 6 от 28.04.2020.
6. Li Y., Xia L. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): role of chest CT in diagnosis and management. *Am. J. Roentgenol.* 2020; 214 (6): 1280–1286. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.22954>
7. https://www.rosminzdrav.ru/ministry/med_covid19 Recommendations for doctors on Covid-19 of the Ministry of Health of the Russian Federation.
8. Chen J. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19. 2020; 10 (Google Scholar)
9. Li Y., Xie Z., Lin W., Cai W., Wen C. et al. An exploratory randomized controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI). [online]. Website <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.19.20038984v2> [accessed 12 April 2020].
10. Young B.E., Ong S.W.X., Kalimuddin S., Low J.G., Tan S.Y. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 2020; 10 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
11. Chen C.Y., Wang F.L., Lin C.C. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. *Clin. Toxicology.* 2006; 44: 173–175. <https://doi.org/10.1080/15563650500514558>
12. Borba M.G.S., De Almeida Val F., Sampaio V.S., Araújo Alexandre M.A., Melo G.C. et al. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the



- context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study) [online]. (2020). <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.07.20056424v2> [accessed 12 April 2020]
13. Chorin E., Dai M., Shulman E., Wadhvani L., Cohen R.B. et al. The QT interval in patients with SARS-CoV-2 infection treated with hydroxychloroquine/azithromycin [online]. 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.02.20047050v1> [accessed 12 April 2020].
 14. Mehra M.R., Desai S.S., Ruschitzka F., Patel A.N. RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*. 2020 May 22: S0140-6736(20)31180-6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6). Epub ahead of print. Erratum in: *Lancet*. 2020 May 30: PMID: 32450107; PMCID: PMC7255293.
 15. Ministry of Health of the Russian Federation "On the use of the drug Hydroxychloroquine for the treatment of patients with coronavirus infection" dated May 28, 2020. <https://www.rosminzdrav.ru/news/2020/05/28/14067-o-primenenii-preparata-gidroksihlorohin-dlya-lecheniya-patsientov-s-koronavirusnoy-infektsiei>
 16. Chu C.M., Cheng V.C., Hung I.F.N., Wong M.M., Chan K.H. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004; 59: 252–256. <https://doi.org/10.1136/thorax.2003.012658>
 17. Ye X.T., Luo Y.L., Xia S.C., Sun Q.F., Ding J.G., Zhou Y., Chen W., Wang X.F., Zhang W.W., Du W.J., Ruan Z.W., Hong L. Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2020; 24 (6): 3390–3396. https://doi.org/10.26355/eurrev_202003_20706. PMID: 32271456.
 18. Assessment Report For RoActemra [Internet] 1st ed. London: European Medicines Agency; 2009. [accessed 2017January3]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000955/WC500054888.pdf
 19. https://www.roche.ru/content/dam/rochexx/roche-ru/roche_russia/ru_RU/Instructions/actemra-iv-2019-12-30.pdf Версия 10 МИНЗДРАВ РОССИИ ЛСР-003012/09-301219
 20. Higuchi T., Nakanishi T., Takada K., Matsumoto M., Okada M., Horikoshi H., Suzuki K. A case of multicentric castleman's disease having lung lesion successfully treated with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, Tocilizumab. *J. Korean Med. Sci*. 2010; 25 (9): 1364–1367. <https://doi.org/10.3346/jkms.2010.25.9.1364>. PMID:20808682.
 21. FDA approves tisagenlecleucel for B-cell ALL and tocilizumab for cytokine release syndrome. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-tisagenlecleucel-b-cell-all-and-tocilizumab-cytokine-release-syndrome>
 22. Moore J.B., June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*. 2020; 368 (6490): 473–474. <https://doi.org/10.1126/science.abb8925>
 23. LeR.Q., LiL., YuanW., ShordS.S., NieL., HabtemariamB.A., Przepiorka D., Farrell A.T., Pazdurb R. Tocilizumab for Treatment of Chimeric Antigen Receptor T Cell-Induced Severe or Life-Threatening Cytokine Release Syndrome. *Oncologist*. 2018; 23 (8): 943–947. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0028>
 24. Yuan J., Zou R., Zeng L. The correlation between viral clearance and biochemical outcomes of 94 COVID-19 infected discharged patients. *Inflamm. Res*. 2020 Mar 29: 1–8. <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01342-0>
 25. Zhang C., Wu Z., Li J.W., Zhao H., Wang G.Q. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2020:105954. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105954>.
 26. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *Med. Rxiv*. 2019;2020:2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.06.20020974>
 27. https://www.rosminzdrav.ru/ministry/med_covid19
 28. Cellina M., Orsi M., Bombaci F., Sala M., Marino P., Oliva G. Favorable changes of CT findings in a patient with COVID-19 pneumonia after treatment with tocilizumab. *Diagn. Interv. Imaging*. 2020; 101 (5): 323–324. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2020.03.010>.
 29. Xu X., Han M., Li T., Sun W., Wang D., Fu B., Zhou Y., Zheng X., Yang Y., Li X., Zhang X., Pan A., Wei H. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients With Tocilizumab. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2020; 117 (20): 10970–10975. <https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117>
 30. Michot J.-M., Albiges L., Chaput N., Saada V., Pommeret F., Griscelli F., Balleyguier C., Besse B., Marabelle A., Netzer F., Merad M., Robert C., Barlesi F., Gachot B., Stoclin A. Tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, to treat COVID-19-related respiratory failure: a case report. *Ann. Oncol*. 2020 Apr 2: S0923-7534(20)36387-0. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.300>
 31. Wang L., Peng X., Wang Z.-H., Cai J., Zhou F.-C. Tocilizumab in the treatment of a critical COVID-19 patient: a case report. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2020; 24 (10): 5783–5787. https://doi.org/10.26355/eurrev_202005_21372
 32. Mihai C., Dobrota R., Schröder M., Garaiman A., Jordan S., Becker M.O., Maurer B., Distler O. COVID-19 in a patient with systemic sclerosis treated with tocilizumab for SSC-ILD. *Ann. Rheum. Dis*. 2020; 79 (5): 668–669. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217442>
 33. The first affiliated hospital of university of science and technology. The efficacy and safety of tocilizumab in the treatment of novel coronavirus pneumonia: a multi-center, randomized, double-blinded trial. 2020. <https://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49409>. Accessed 22 Feb 2020.
- ## References
1. Fu L., Wang B., Yuan T., Chen X., Ao Y., Fitzpatrick T., Li P., Zhou Y., Lin Y.F., Duan Q., Luo G., Fan S., Lu Y., Feng A., Zhan Y., Liang B., Cai W., Zhang L., Du X., Li L., Shu Y., Zou H. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J. Infect*. 2020; 80 (6): 656–665. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.041>.
 2. WHO main website. <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19> (accessed March 12, 2020)
 3. Radiology of coronavirus disease (COVID-19): organization, methodology, interpretation of results. Preprint No. CDT – 2020 – II Version 2 (17.04.2020). Text: electronic. (In Russian)



4. Zhai P., Ding Y., Wu X., Long J., Zhong Y., Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 28]. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105955>
5. Temporary guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19), Ministry of Health of the Russian Federation version 6 of 28.04.2020. (In Russian)
6. Li Y., Xia L. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): role of chest CT in diagnosis and management. *Am. J. Roentgenol.* 2020; 214 (6): 1280–1286. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.22954>
7. https://www.rosminzdrav.ru/ministry/med_covid19 Recommendations for doctors on Covid-19 of the Ministry of Health of the Russian Federation.
8. Chen J. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19. 2020; 10 (Google Scholar)
9. Li Y., Xie Z., Lin W., Cai W., Wen C. et al. An exploratory randomized controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI). [online]. Website <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.19.20038984v2> [accessed 12 April 2020].
10. Young B.E., Ong S.W.X., Kalimuddin S., Low J.G., Tan S.Y. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020; 10 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
11. Chen C.Y., Wang F.L., Lin C.C. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. *Clin. Toxicology*. 2006; 44: 173–175. <https://doi.org/10.1080/15563650500514558>
12. Borba M.G.S., De Almeida Val F., Sampaio V.S., Araújo Alexandre M.A., Melo G.C. et al. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study) [online]. (2020). <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.07.20056424v2> [accessed 12 April 2020]
13. Chorin E., Dai M., Shulman E., Wadhvani L., Cohen R.B. et al. The QT interval in patients with SARS-CoV-2 infection treated with hydroxychloroquine/azithromycin [online]. 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.02.20047050v1> [accessed 12 April 2020].
14. Mehra M.R., Desai S.S., Ruschitzka F., Patel A.N. RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*. 2020 May 22; S0140-6736(20)31180-6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6). Epub ahead of print. Erratum in: *Lancet*. 2020 May 30; PMID: 32450107; PMCID: PMC7255293.
15. Ministry of Health of the Russian Federation “On the use of the drug Hydroxychloroquine for the treatment of patients with coronavirus infection” dated May 28, 2020. <https://www.rosminzdrav.ru/news/2020/05/28/14067-o-primenenii-preparata-gidroksihlorohin-dlya-lecheniya-patsientov-s-koronavirusnoy-infektsiyey>
16. Chu C.M., Cheng V.C., Hung I.F.N., Wong M.M., Chan K.H. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004; 59: 252–256. <https://doi.org/10.1136/thorax.2003.012658>
17. Ye X.T., Luo Y.L., Xia S.C., Sun Q.F., Ding J.G., Zhou Y., Chen W., Wang X.F., Zhang W.W., Du W.J., Ruan Z.W., Hong L. Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020; 24 (6): 3390–3396. https://doi.org/10.26355/eurrev_202003_20706. PMID: 32271456.
18. Assessment Report For RoActemra [Internet] 1st ed. London: European Medicines Agency; 2009. [accessed 2017January3]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000955/WC500054888.pdf
19. https://www.roche.ru/content/dam/rochexx/roche-ru/roche_russia/ru_RU/Instructions/actemra-iv-2019-12-30.pdf Версия 10 МИНЗДРАВ РОССИИ ЛСП-003012/09-301219
20. Higuchi T., Nakanishi T., Takada K., Matsumoto M., Okada M., Horikoshi H., Suzuki K. A case of multicentric castleman's disease having lung lesion successfully treated with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, Tocilizumab. *J. Korean Med. Sci.* 2010; 25 (9): 1364–1367. <https://doi.org/10.3346/jkms.2010.25.9.1364>. PMID: 20808682.
21. FDA approves tisagenlecleucel for B-cell ALL and tocilizumab for cytokine release syndrome. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-tisagenlecleucel-b-cell-all-and-tocilizumab-cytokine-release-syndrome>
22. Moore J.B., June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*. 2020; 368 (6490): 473–474. <https://doi.org/10.1126/science.abb8925>
23. LeR.Q., Li L., Yuan W., Shord S.S., Nie L., Habtemariam B.A., Przepiorka D., Farrell A.T., Pazdurb R. Tocilizumab for Treatment of Chimeric Antigen Receptor T Cell-Induced Severe or Life-Threatening Cytokine Release Syndrome. *Oncologist*. 2018; 23 (8): 943–947. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0028>
24. Yuan J., Zou R., Zeng L. The correlation between viral clearance and biochemical outcomes of 94 COVID-19 infected discharged patients. *Inflamm. Res.* 2020 Mar 29: 1–8. <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01342-0>
25. Zhang C., Wu Z., Li J.W., Zhao H., Wang G.Q. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2020; 105954. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105954>.
26. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *Med. Rxiv*. 2019;2020:2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.06.20020974>
27. https://www.rosminzdrav.ru/ministry/med_covid19
28. Cellina M, Orsi M, Bombaci F, Sala M, Marino P, Oliva G. Favorable changes of CT findings in a patient with COVID-19 pneumonia after treatment with tocilizumab. *Diagn. Interv. Imaging*. 2020; 101 (5): 323–324. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2020.03.010>.
29. Xu X., Han M., Li T., Sun W., Wang D., Fu B., Zhou Y., Zheng X., Yang Y., Li X., Zhang X., Pan A., Wei H. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients With Tocilizumab. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2020; 117 (20): 10970–10975. <https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117>



30. Michot J.-M., Albiges L., Chaput N., Saada V., Pommeret F., Griscelli F., Balleyguier C., Besse B., Marabelle A., Netzer F., Merad M., Robert C., Barlesi F., Gachot B., Stoclin A. Tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, to treat COVID-19-related respiratory failure: a case report. *Ann. Oncol.* 2020 Apr 2; S0923-7534(20)36387-0. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.300>
31. Wang L., Peng X., Wang Z.-H., Cai J., Zhou F.-C. Tocilizumab in the treatment of a critical COVID-19 patient: a case report. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020; 24 (10): 5783–5787. https://doi.org/10.26355/eurev_202005_21372
32. Mihai C., Dobrota R., Schröder M., Garaiman A., Jordan S., Becker M.O., Maurer B., Distler O. COVID-19 in a patient with systemic sclerosis treated with tocilizumab for SSc-ILD. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (5): 668–669. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217442>
33. The first affiliated hospital of university of science and technology. The efficacy and safety of tocilizumab in the treatment of novel coronavirus pneumonia: a multi-center, randomized, double-blinded trial. 2020. <https://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49409>. Accessed 22 Feb 2020.

Для корреспонденции*: Сташків Владислава Ивановна – 117997 Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27. НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневого Минздрава России. E-mail: vladastashkiv@gmail.com

Сташків Владислава Ивановна – ординатор ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневого” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-7349-1192>. E-mail: vladastashkiv@gmail.com

Замятина Ксения Андреевна – ординатор ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневого” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-1643-6613>. E-mail: catos-zama@mail.ru

Шантаревич Мария Юрьевна – ординатор ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневого” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-4518-4451>. E-mail: shantarevichm@list.ru

Никитина Ирина Викторовна – ординатор ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневого” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-4518-4451>. E-mail: i9100841940@gmail.com

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. Вишневого” Минздрава России; профессор кафедры лучевой диагностики и терапии медико-биологического факультета ФГБОУ ВО “РНИМУ имени Н.И. Пирогова” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>. E-mail: karmazanovsky@ixv.ru

Ревিশвили Амиран Шотаевич – академик РАН, доктор мед. наук, профессор, директор ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневого” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0003-1791-9163>. E-mail: amirevi@mail.ru

Contact*: Vladislava I. Stashkiv – 27, Bolshaya Serpukhovskaya str., 117997, Moscow, Russian Federation. A.V. Vishnevsky Medical Research Center of Surgery the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: vladastashkiv@gmail.com

Vladislava I. Stashkiv – Resident of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-7349-1192>. E-mail: vladastashkiv@gmail.com

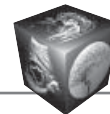
Kseniia A. Zamyatina – Resident of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-1643-6613>. E-mail: catos-zama@mail.ru

Mariia Yu. Shantarevich – of of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-4518-4451>. E-mail: shantarevichm@list.ru

Irina V. Nikitina – Resident of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-4518-4451>. E-mail: i9100841940@gmail.com

Grigory G. Karmazanovsky – Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Dr. 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. <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>

Amiran Sh. Revishvili – Academician of the Russian Academy of Science, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <https://orcid.org/0000-0003-1791-9163>. E-mail: amirevi@mail.ru



Голова | Head

ISSN 1607-0763 (Print); ISSN 2408-9516 (Online)
<https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-105-118>

Исследование гемодинамики злокачественных глиом методом КТ-перфузии

© Шульц Е.И.^{1*}, Пронин И.Н.¹, Баталов А.И.¹, Соложенцева К.Д.¹,
Павлова Г.В.², Дрозд С.Ф.³, Беляев А.Ю.¹, Маряшев С.А.¹, Пицхелаури Д.И.¹

¹ ФГАУ “Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко” Минздрава России; 125047 Москва, 4-я Тверская-Ямская, д. 16, Российская Федерация

² ФГБУН “Институт биологии гена” РАН; 119334 Москва, ул. Вавилова, д. 34/5, Российская Федерация

³ ООО “АПТО-ФАРМ”; 115446 Москва, Коломенский пр-д, 13А, Российская Федерация

Цель исследования: изучение роли КТ-перфузии в дифференциальной диагностике гистологических подтипов злокачественных глиом супратенториальной локализации и установлении степени их анаплазии.

Материал и методы. В исследование вошло 34 пациента (20 мужчин и 14 женщин, средний возраст 52 года) с впервые выявленными супратенториальными глиальными опухолями, впоследствии прошедшие нейрохирургическое лечение в НМИЦ нейрохирургии с гистологической верификацией диагноза. В зависимости от гистологического диагноза были выделены три группы пациентов: 1) с анапластическими астроцитомами, 2) с глиобластомами, 3) с анапластическими олигодендроглиомами.

КТ-перфузионный протокол выполнялся на 64-срезовом сканере Optima 660 (GE) и состоял из трех отдельных частей: низкодозной аксиальной КТ головного мозга с толщиной среза 5 мм (90 кВ), перфузионного протокола, выполняемого по пролонгированной схеме, с проведением двух последовательных непрерывных серий сканирования, постконтрастной серии КТ-изображений в спиральном режиме сканирования. Также всем пациентам было выполнено МРТ-исследование (на МР-сканере Signa HDxt 3,0 Тл (GE), в режимах T2, T2-FLAIR, SWAN, ДВИ и T1 до и после контрастного усиления).

Результаты. В ходе исследования было продемонстрировано, что анапластические астроцитомы характеризуются достоверно низкими абсолютными и нормированными показателями кровотока (BF, BV, PS) при сравнении с глиобластомами и достоверно низкими абсолютными максимальными значениями скорости кровотока (BF) и объема крови (BV) при сравнении с группой анапластических олигодендроглиом. КТ-перфузия при использовании только нормированного показателя проницаемости (PS) способна достоверно дифференцировать глиобластомы и анапластические олигодендроглиомы. Перфузионные показатели, как абсолютные, так и нормализованные, не продемонстрировали статистически значимых различий в дифференциальной диагностике различных молекулярно-генетических подтипов анапластических астроцитов.

Заключение. КТ-перфузия при использовании всех гемодинамических показателей продемонстрировала высокую достоверность и информативность в проведении разграничения между глиобластомами и анапластическими астроцитомами. Для оценки эффективности метода в разграничении глиобластом и анапластических олигодендроглиом требуются дальнейшие исследования.

Ключевые слова: глиома, астроцитома, КТ-перфузия

Исследование выполнено при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант РФФИ № 18-29-01044 мк).

Для цитирования: Шульц Е.И., Пронин И.Н., Баталов А.И., Соложенцева К.Д., Павлова Г.В., Дрозд С.Ф., Беляев А.Ю., Маряшев С.А., Пицхелаури Д.И. Исследование гемодинамики злокачественных глиом методом КТ-перфузии. *Медицинская визуализация*. 2020; 24 (2): 105–118.
<https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-105-118>

Поступила в редакцию: 07.05.2020.

Принята к печати: 22.05.2020.

Опубликована online: 19.06.2020.



CT-perfusion in assessment of the malignant gliomas hemodynamics

© Evgeny I. Shults^{1*}, Igor' N. Pronin¹, Artem I. Batalov¹,
Kristina D. Solozhentseva¹, Galina V. Pavlova², Sergey F. Drozd³,
Artem Yu. Belyaev¹, Sergey A. Maryashev¹, David I. Pitskhelauri¹

¹ N. N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Health of Russia; 16, 4 Tverskaya-Yamskaya str., Moscow, 125047, Russian Federation

² Institute of Gene Biology of Russian Academy of Sciences; 34/5 Vavilova str., 119334, Moscow, Russian Federation

³ OOO "APTO-FARM"; 13A, Kolomenskiy pr-d, Moscow, 115446, Russian Federation

Aim. To study the role of CT perfusion in the differential diagnosis of histological subtypes of supratentorial malignant gliomas and to determine the degree of their malignancy.

Materials and methods. The study included 34 patients (20 men and 14 women, with an average age of 52 years) with newly detected supratentorial glial tumors, who subsequently underwent neurosurgical treatment in the NMIC of neurosurgery with histological verification of the diagnosis. Depending on the histological diagnosis, three groups of patients were identified: 1) anaplastic astrocytomas, 2) glioblastomas, 3) anaplastic oligodendrogliomas.

The CT-perfusion protocol was performed on a 64-slice Optima 660 (GE) scanner and consisted of three separate parts: a low-dose axial CT of the brain with a slice thickness of 5 mm (90 kV), a perfusion protocol performed according to a prolonged scheme, with two consecutive continuous series of scans, and a post-contrast series of CT images in a spiral scanning mode. In addition, all patients underwent an MRI examination (using a Signa Hdx 3.0 T (GE) MR scanner, in T2, T2-FLAIR, SWAN, DWI, and T1 modes before and after contrast enhancement).

Results. The study demonstrated that anaplastic astrocytomas are characterized by significantly low absolute and normalized hemodynamics parameters (BF, BV, PS) when compared with glioblastomas, and significantly low absolute maximum values of blood flow (BF) and blood volume (BV) when compared with the group of anaplastic oligodendrogliomas. CT perfusion using the normalized permeability index (PS) can reliably differentiate glioblastomas and anaplastic oligodendrogliomas. Perfusion parameters, both absolute and normalized, did not show statistically significant differences in the differential diagnosis of various molecular and genetic subtypes of anaplastic astrocytomas.

Conclusion. CT perfusion using all hemodynamic parameters demonstrated high reliability and efficacy in distinguishing between glioblastomas and anaplastic astrocytomas. Further research is required to evaluate the effectiveness of the method in distinguishing glioblastomas from anaplastic oligodendrogliomas.

Keywords: glioma, astrocytoma, CT-perfusion

The study was supported by the Russian Foundation for Basic Research (grant №18-29-01044 мк).

For citation: Shults E.I., Pronin I.N., Batalov A.I., Solozhentseva K.D., Pavlova G.V., Drozd S.F., Belyaev A.Yu., Maryashev S.A., Pitskhelauri D.I. CT-perfusion in assessment of the malignant gliomas hemodynamics. *Medical Visualization*. 2020; 24 (2): 105–118. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-105-118>

Received: 07.05.2020.

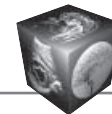
Accepted for publication: 22.05.2020.

Published online: 19.06.2020.

Введение

Глиальные опухоли являются наиболее частыми первичными внутримозговыми новообразованиями во взрослой популяции и традиционно подразделяются на 4 группы в зависимости от степени злокачественности: от Grade I–II (глиомы низкой степени злокачественности) до Grade III–IV (глиомы высокой степени злокачественности) [1]. Несмотря на то что финальным методом определения степени анаплазии глиом является гистологическое (а сегодня это уже иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое) исследование, не всегда удается полноценно изучить полученные

при прямом хирургическом вмешательстве или в ходе стереотаксической биопсии небольшие опухолевые фрагменты. Главным препятствием здесь служит хорошо известная гетерогенность строения ткани глиомы, где по соседству могут располагаться разные по степени анаплазии участки опухоли или, наоборот, один компонент новообразования преобладает над другим. Поэтому нейрохирурги стремятся получить опухолевую ткань с максимально выраженными патологическими характеристиками, например зоны патологического контрастирования при КТ и МРТ, участки с ограниченной диффузией или повышен-



ными показателями перфузии при МРТ или участии с выраженным флуоресцентным свечением при использовании препарата 5-ALA [2, 3]. К сожалению, в ходе оперативного вмешательства получить желаемый образец опухоли не всегда возможно из-за наступающего при доступе к новообразованию смещения мозговых структур и потери анатомических ориентиров. Менее травматичным и более точным методом получения желаемых образцов опухоли является стереотаксическая биопсия, но и она не лишена ограничений и связана с определенными рисками осложнений [4, 5].

Попытки неинвазивного исследования опухолевой ткани с определением степени анаплазии при визуализации всего объема глиомы предпринимаются с момента применения в клинике методов КТ и МРТ. Но, как оказалось, даже с использованием внутривенного контрастного усиления, способного выявить области нарушения гематоэнцефалического барьера, чувствительность и специфичность указанных рутинно используемых нейровизуализационных методик оставляет желать лучшего. Более того, от 9 до 20% анапластических глиом не демонстрируют очагового контрастирования [6] и, следовательно, могут ошибочно трактоваться нейрорадиологом как глиомы с низкой степенью анаплазии. Вот почему в последние 10–15 лет в клинике все шире стали применяться передовые диагностические технологии, которые способны оценивать различные стороны биологического поведения опухолей головного мозга. Повысилась специфичность неинвазивных методов предоперационной диагностики в предсказании гистологических типов опухолей и определении степени их анаплазии [7–9].

Важной составной частью предоперационного планирования и выбора тактики последующего адъювантного лечения глиом мозга стало не только определение степени анаплазии опухоли, но также дифференциальная диагностика различных гистологических подтипов глиальных новообразований. Это обусловлено различной эффективностью применения современных химиотерапевтических препаратов и технологий лучевой терапии (или радиохирургии) и, следовательно, различным прогнозом заболевания при разных типах опухолей мозга. Так, при комбинированном методе лечения олигодендроглиомы (ОЛДГ) по сравнению с астроцитомами (АСЦ) характеризуются лучшим прогнозом и более длительной общей выживаемостью [10, 11]. Медиана общей выживаемости пациентов с анапластическими ОЛДГ (АНОЛДГ) составляет 3–10 лет, в то время как у пациентов с анапластическими АСЦ (АНАСЦ) 3–5 лет и всего 15–17 мес для пациентов с глиобластомами [1].

Важной отправной точкой в оценке прогноза заболевания является возможность тотального удаления новообразования. Субтотальная или тотальная резекция опухоли увеличивает длительность как безрецидивной, так и общей выживаемости при диффузных АСЦ и ОЛДГ [12].

Однако попытка максимально доступной резекции может быть ограничена, если опухоль инфильтрирует двигательные или речевые корковые центры. В таких случаях более высокая эффективность лучевой и химиотерапии, например при ОЛДГ, позволяет ограничиться доступным для сохранения корковых функций хирургическим удалением данного типа и достигать в итоге лучшего эффекта в последующем лечении данного типа новообразований по сравнению с диффузными АСЦ [13, 14]. Все это делает необходимым проведение возможно более точной предоперационной дифференциации олигодендроглиальных и астроцитарных опухолей мозга с учетом степени их злокачественной трансформации.

Хорошо известен факт корреляции между степенью злокачественности глиомы (Grade I–IV по классификации ВОЗ) и выраженностью неангиогенеза в строме опухоли. Это наглядно демонстрируют работы, посвященные применению методов контрастной или бесконтрастной МР-перфузии [8, 15, 16]. Тем не менее главным ограничением указанных МР-технологий является недостаточная высокая пространственная разрешающая способность по сравнению с рентгеновской КТ [17].

Цель исследования

Изучение и оценка возможности метода КТ-перфузии в дифференциальной диагностике злокачественных глиальных новообразований супратенториальной локализации в зависимости от степени их анаплазии и в зависимости от гистологических подтипов глиом.

Материал и методы

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н.Бурденко” Минздрава России. От всех пациентов, вошедших в исследование, было получено письменное информированное согласие на проведение диагностических манипуляций.

В исследование вошло 34 пациента (20 мужчин и 14 женщин, средний возраст 52 года) с различными, ранее не оперированными глиальными опухолями больших полушарий мозга, впоследствии прошедшие нейрохирургическое лечение в НМИЦ нейрохирургии с получением патоморфологического заключения. Из них 22 пациента с диагнозом глиобластома (21 – IDH-1 дикий тип (WT) и 1 – IDH-



1 мутантный тип (mutant)), 8 пациентов с диагнозом анапластическая астроцитома (5 – IDH-1 WT и 3 – IDH-1 mutant) и 4 пациента с диагнозом анапластическая олигодендроглиома.

MPT проводились на МР-сканере Signa HDxt 3,0 Тл (GE) с использованием головной 8-канальной катушки. Протокол МР-исследования головного мозга включал серию стандартных режимов (T2, T2-FLAIR, DWI и T1 до и после контрастного усиления), дополненную импульсной последовательностью SWAN.

КТ-перфузионный протокол выполнялся на 64-срезовом сканере Optima 660 (GE) и состоял из трех отдельных частей. В первой части выполнялась низкодозная аксиальная КТ головного мозга с толщиной среза 5 мм (90 кВ), которая использовалась для выбора области интереса с учетом результатов ранее выполненной МРТ с контрастным усилением. Далее следовал перфузионный протокол, выполняемый по пролонгированной схеме, с проведением двух последовательных непрерывных серий сканирования. Первая часть этого протокола включала динамическую серию КТ-срезов, выполняемых каждую секунду в течение 50 с [11]. Далее следовала дополнительная серия динамических срезов, выполняемых каждые 20 с в течение последующих 3 мин (всего 10 серий). Толщина среза составила 5 мм, всего 8 срезов. В качестве контрастного вещества использовался высококонцентрированный раствор йодсодержащего препарата (350–370 мг/мл, вводимого в кубитальную вену при помощи автоматического инъектора). Всего вводилось 40 мл контрастного препарата со скоростью 4 мл/с. Завершающим этапом общего КТ-протокола была постконтрастная серия КТ-изображений, полученных в спиральном режиме сканирования. КТ-перфузия выполнялась при напряжении на трубке 80 кВ и произведении силы тока на время 200 мАс. Общая лучевая нагрузка (эффективная доза) для всего КТ-исследования составляла не более 6 мЗв.

Полученные данные обрабатывались на отдельной рабочей станции (Advantage Window, GE) по методу деконволюции. Показатели кровотока

оценивались по трем перфузионным картам: скорость кровотока (BF – blood flow, мл/100 г/мин), объем кровотока (BV – blood volume, мл/100 г) и микроваскулярная проницаемость (PS – permeability surface, мл/100 г/мин).

Все полученные перфузионные карты совмещались с анатомическими изображениями с использованием программ SyncroView и Neuro-registration (GE Healthcare). Зоны интереса были выделены на всех полученных срезах, включающих объем опухоли, с последующим определением участков с наиболее высокими показателями кровотока. Для нормализации параметров кровотока использовалось ROI (region of interest) в интактном белом веществе семиовальных центров (значение кровотока в опухоли/значение в интактном белом веществе). Рассчитывались нормированные показатели кровотока как отношение значений показателей в области интереса к интактному веществу мозга.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с применением методов описательной статистики и корреляционного анализа (программный пакет — Statistica 8).

Результаты

В ходе выполнения работы проанализированы данные КТ-перфузии у трех групп пациентов со злокачественными глиомами в зависимости от гистологического диагноза: 1) с анапластическими астроцитомами (АНАСЦ), 2) с глиобластомами (ГБ) и 3) с анапластическими олигодендроглиомами (АНОЛДГ).

В 1-й группе с АНАСЦ новообразования характеризовались следующими перфузионными показателями: скорость кровотока в опухоли (BF) варьировала в диапазоне от 40,24 до 90,4 мл/100 г/мин, объем кровотока (BV) – от 0,53 до 4,79 мл/100 г, показатель проницаемости гематоэнцефалического барьера (PS) – от 1,41 до 4,29 мл/100 г/мин. Усредненные максимальные и нормированные значения кровотока указаны в табл. 1.

Анапластические астроцитомы в нашем исследовании характеризовались самыми низкими зна-

Таблица 1. Усредненные абсолютные (BF, BV и PS) и нормированные (BFn, BVn и PSn) числовые показатели параметров кровотока в опухолях в зависимости от гистологической принадлежности

Table 1. Averaged absolute (BF, BV и PS) and normalized (BFn, BVn и PSn) measurements of the hemodynamic parameters in different subtypes of the tumors

	BF ± StDev мл/100 г/мин	BFn ± StDev	BV ± StDev мл/100 г	BVn ± StDev	PS ± StDev мл/100 г/мин	PSn ± StDev
АНАСЦ	57,46 ± 24,05	2,97 ± 0,98	2,94 ± 1,62	2,86 ± 1,62	2,65 ± 0,98	2,58 ± 0,65
ГБ	93,99 ± 20,45	5,16 ± 1,72	5,09 ± 1,35	5,38 ± 1,90	4,70 ± 2,20	5,74 ± 2,55
АНОЛДГ	106,54 ± 29,39	3,63 ± 1,56	5,51 ± 1,16	3,85 ± 1,04	3,64 ± 2,72	2,72 ± 1,43

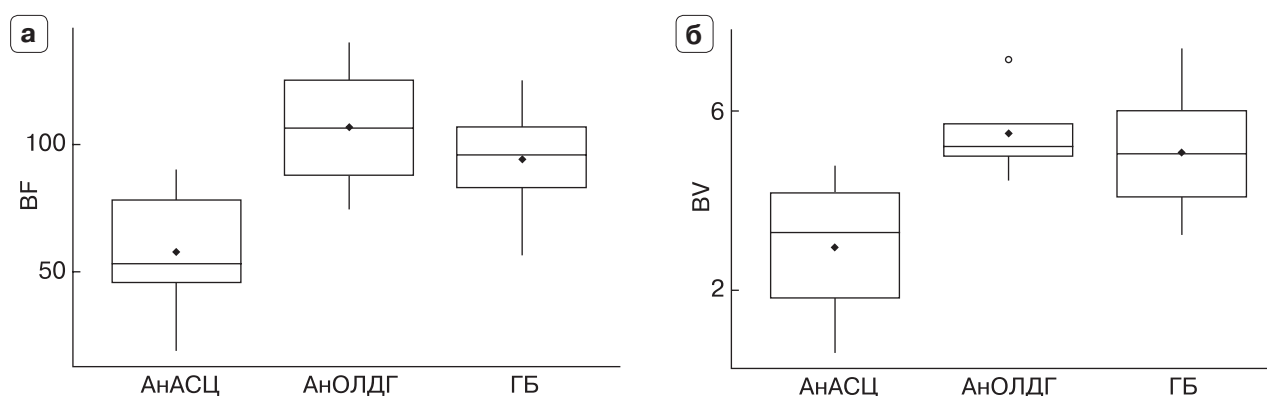
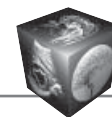


Рис. 1. Распределение групп злокачественных опухолей (АНАСЦ, ГБ и АНОЛДГ) по скорости (BF – а) и объему кровотока (BV – б).

Fig. 1. Distribution of the malignant tumor groups (anaplastic astrocytoma, glioblastoma and anaplastic oligodendroglioma) on the base of flow (BF – а) and blood volume (BV – б) absolute values.

чениями перфузии по сравнению с двумя другими гистологическими типами глиом высокой степени злокачественности (см. табл. 1)

По сравнению с группой анапластических олигодендроглиом АНАСЦ продемонстрировали более низкие абсолютные максимальные значения скорости кровотока (BF) ($p = 0,03$) и объема крови (BV) ($p = 0,02$). При этом абсолютные значения проницаемости (PS) и нормированные показатели проницаемости (PSn), скорости кровотока (BFn) и объема крови (BVn) достоверно не различались. По сравнению с ГБ группа АНАСЦ показала достоверное снижение всех абсолютных и нормированных показателей кровотока: BF ($p < 0,001$), BFn ($p = 0,001$), BV ($p = 0,007$), BVn ($p = 0,004$), PS ($p = 0,01$), PSn ($p < 0,001$) (рис. 1).

При сравнении перфузионных показателей при различных молекулярно-генетических подтипах АНАСЦ (5 случаев с IDH-1 WT и 3 случая с IDH-1 мутантным типом) ни один из гемодинамических показателей не продемонстрировал статистически значимых различий. Возможно, главной причиной этого стали маленькие выборки пациентов, достаточно большие размеры опухолей на фоне их гетерогенного строения.

При MPT в режиме SWAN в двух случаях с АНАСЦ IDH-1 WT были выявлены участки микрокровоизлияний в строуму опухоли. Интересным фактом стало отсутствие патологического контрастного усиления при MPT в двух случаях с АНАСЦ IDH-1 дикого типа (25%) при том, что в остальных наблюдениях с АНАСЦ патологическое контрастирование характеризовалось гетерогенным (фрагментарным) распределением зон патологической аккумуляции контрастного препарата с умеренным или даже выраженным типом усиления (рис. 2).

2-я группа пациентов с ГБ характеризовалась высокими абсолютными и нормированными показателями кровотока (табл. 1, рис. 3).

Во всех случаях с ГБ были выявлены участки множественных геморрагий по данным SWAN и отмечалось выраженное контрастирование преимущественно по периферическому типу за счет неконтрастируемой центральной зоны некротического распада. Учитывая наличие в нашей выборке лишь одного пациента с ГБ IDH-1 мутантного типа, сравнительная оценка гемодинамических параметров с ГБ IDH-1 дикого типа не проводилась.

В 3-й группе пациентов с АНОЛДГ, как и во второй группе с ГБ, были выявлены высокие перфузионные показатели (табл.1, рис. 4). При этом мы выявили статистически значимую разницу только для нормированных показателей проницаемости PSn ($p = 0,02$), данный показатель в группе АНОЛДГ был ниже, чем в группе пациентов с ГБ. Остальные абсолютные и нормированные перфузионные показатели статистически значимой разницы не продемонстрировали.

При MPT в режиме SWAN во всех четырех случаях выявлялись мелкие единичные (2 случая) и множественные (2 случая) гипоинтенсивные участки, которые соответствовали петрификатам на КТ-изображениях. На постконтрастных T1-взвешенных МР-томограммах в 3 случаях накопление контрастного препарата носило гетерогенный характер в виде отдельных фрагментов. В одном наблюдении опухоль контрастировалась по периферическому типу (см. рис. 4). Еще в одном случае в опухолевой структуре визуализировались геморрагические кисты, имеющие повышенный МР-сигнал на доконтрастных T1-томограммах.

Проведенный ROC-анализ позволил оценить информативность СКТ-перфузии в дифференци-

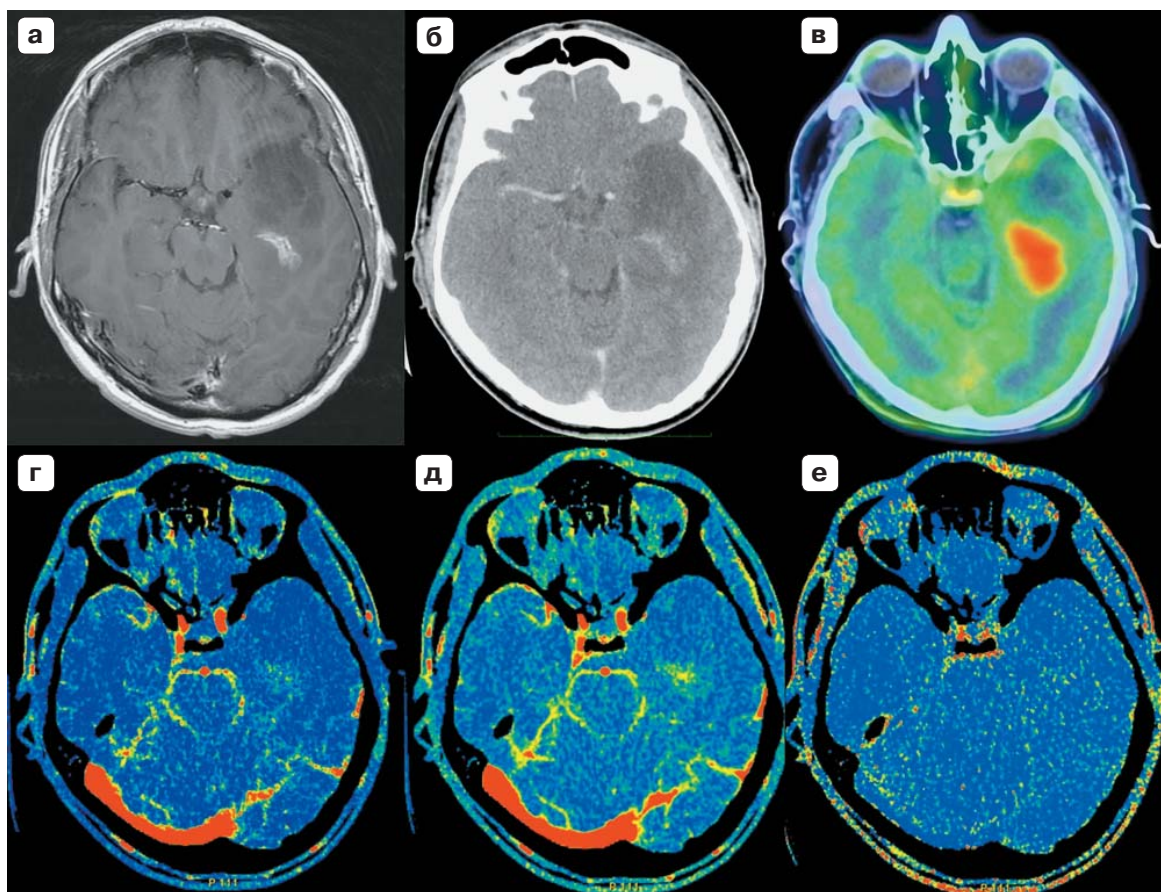


Рис. 2. Пациент С., 46 лет, с анапластической астроцитомой левой височной области. МР-томограмма головного мозга с внутривенным введением контрастного препарата (**а**). Компьютерная томограмма с внутривенным контрастированием (**б**) продемонстрировала фрагментарное контрастное усиление. По данным ПЭТ-КТ с метионином (**в**) отмечается высокая метаболическая активность новообразования в контрастируемой части образования. КТ в режиме перфузии выявила повышение скорости кровотока (**г**) и объема крови (**д**) без явного повышения проницаемости (**е**) в участке, соответствующем накоплению контрастного препарата при КТ и РФП при ПЭТ-КТ с метионином.

Fig. 2. Patient S., 46 years old with anaplastic astrocytoma of the left temporal lobe. MRI (**a**) and CT (**б**) of the brain after intravenous injection of the contrast agent demonstrated partial contrast enhancement. PET-CT with ^{11}C -methionine (**в**) showed high metabolic activity in the contrast enhancing part of the tumor. CT perfusion revealed elevation of the blood flow (**г**) and blood volume (**д**) parameters without obvious elevation of the permeability in the area (**е**), which corresponded with enhanced zone on CT scan and with high uptake of the ^{11}C -methionine.

альной диагностике глиом высокой степени злокачественности (табл. 2).

При проведении дифференциальной диагностики между АНАСЦ и АНОЛДГ наиболее информативными являются абсолютные значения скорости кровотока (BF) и объема крови (BV). Данные параметры продемонстрировали наилучшие показатели чувствительности и специфичности, а также наибольшие значения площади под кривой (AUC) (рис. 5). Пороговое значение скорости кровотока (BF) составляет 91,32 мл/100 г/мин, объема крови (BV) – 4,23 мл/100 г. При этом АНОЛДГ демонстрируют значения выше пороговых, а АНАСЦ – ниже.

В дифференциальной диагностике анапластических астроцитом и глиобластом все перфузионные показатели продемонстрировали высокую информативность со значениями AUC более 0,8. Отдельно следует выделить абсолютные значения скорости кровотока и нормированные показатели проницаемости, которые показали наивысшие значения чувствительности и специфичности, и значения AUC, равные или выше 0,9 (рис. 6). Пороговые значения для скорости кровотока составили 81,92 мл/100 г/мин, для нормированных значений проницаемости – 3,52 (в глиобластомах данные показатели выше).

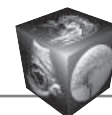


Рис. 3. Пациентка С., 51 год, с глиобластомой левой височной области. КТ с внутривенным введением контрастного препарата (**а**) визуализирует опухоль с гетерогенным патологическим контрастированием. КТ в режиме перфузии выявила повышение скорости кровотока (**б**), объема крови (**в**) и проницаемости (**г**).

Fig. 3. Patient S., 51 years old with glioblastoma of the left temporal lobe. CT with contrast enhancement (**a**) demonstrated tumor with heterogeneous contrast agent accumulation. CT perfusion study showed the elevation of the blood flow (**b**), blood volume (**v**) and permeability (**r**) parameters within the tumor tissue.

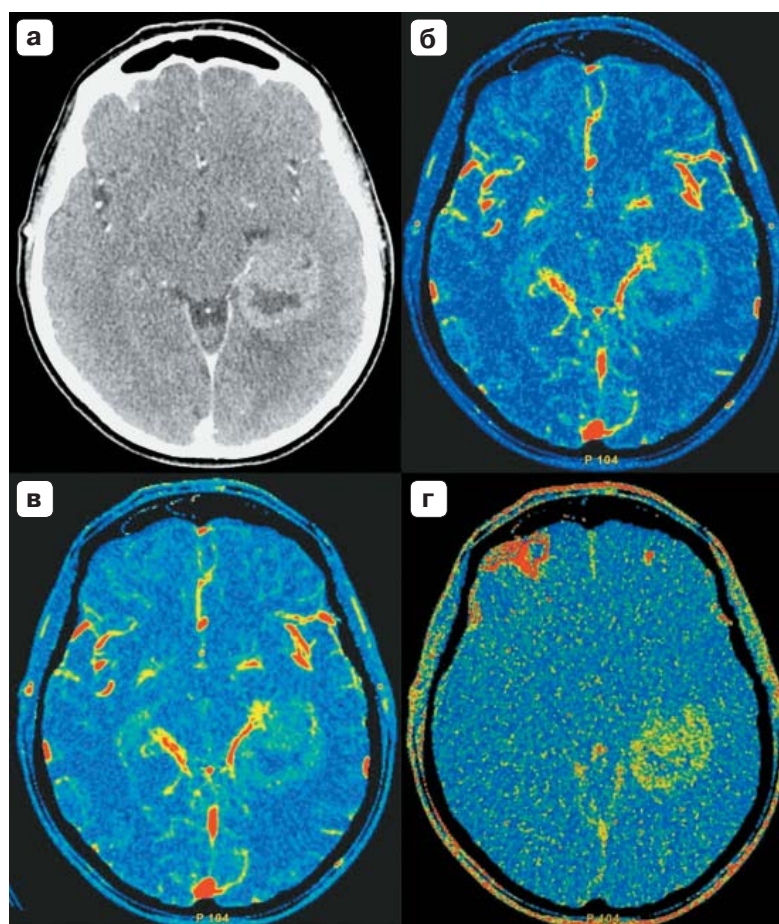


Рис. 4. Пациент Ж., 66 лет, с АНОЛДГ. По данным МРТ с контрастным усилением (**а**) выявлялась внутримозговая опухоль с гетерогенным характером контрастирования и наличием умеренно выраженного перифокального отека. При этом при нативной КТ (**б**) в строме опухоли визуализируется единичный микропетрификат (указан кружком). При КТ-перфузии были получены высокие перфузионные показатели (BF – **в**, PS – **г**).

Fig. 4. Patient Zh., 66 years old with anaplastic oligodendroglioma of the right occipital-parietal region. MRI with contrast enhancement (**a**) showed intraaxial tumor with heterogeneous enhancement and moderate perifocal edema. Non-contrast CT (**b**) visualized focal calcium deposit in the tumor stroma (identified with the circle). CT-perfusion study demonstrated high hemodynamic parameters within tumor tissue (BF – **v**, PS – **r**).

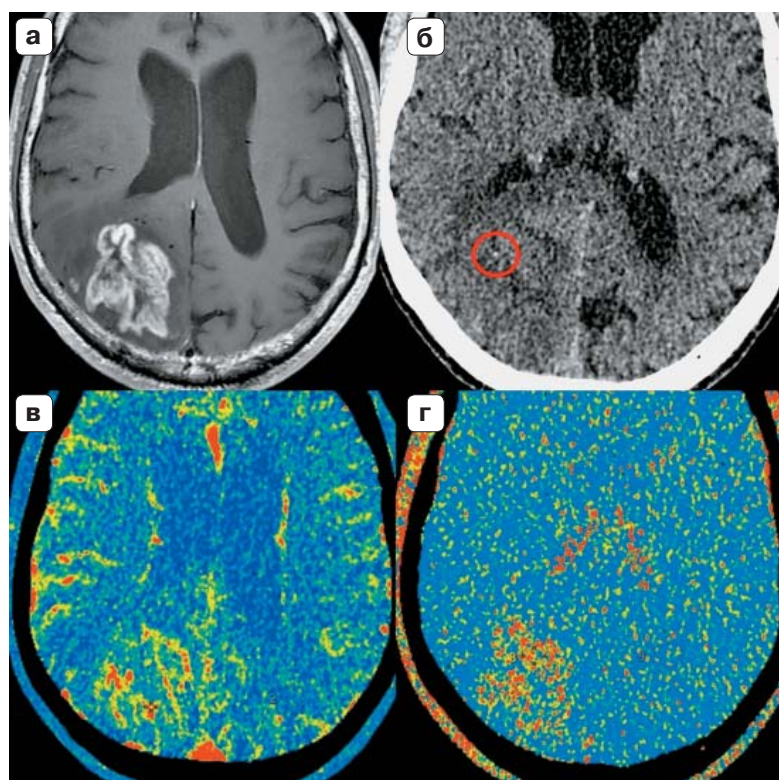




Табл. 2. Данные ROC-анализа при сравнении абсолютных и нормализованных значений опухолевого кровотока в группах АнаСЦ, АноЛДГ и ГБ

Table 2. ROC-analysis data of the comparison between the absolute and normalized parameters of the tumor hemodynamics in anaplastic astrocytoma, anaplastic oligodendroglioma and glioblastoma groups

	Чувствительность, %	Специфичность, %	Порог	AUC
Сопоставление кровотока в группах АнаСЦ и АноЛДГ				
BF	75	100	91,32 мл/100 г/мин	0,906
BFn	50	62,5	3,09	0,406
BV	100	75	4,23 мл/100 г	0,938
BVn	100	62,5	3,13	0,719
PS	50	75	3,26 мл/100 г/мин	0,563
PSn	75	50	2,45	0,5
Сопоставление кровотока в группах АнаСЦ и ГБ				
BF	76,2	87,5	81,92 мл/100 г/мин	0,9
BFn	71,4	100	4,13	0,875
BV	76,2	75	4,05 мл/100 г	0,833
BVn	81	75	3,81	0,839
PS	76,2	75	3,14 мл/100 г/мин	0,804
PSn	95,2	100	3,52	0,988
Сопоставление кровотока в группах АноЛДГ и ГБ				
BF	90,5	50	118,55 мл/100 г/мин	0,619
BFn	81	75	3,59	0,762
BV	52,4	75	5,16 мл/100 г	0,583
BVn	81	75	3,76	0,762
PS	66,7	75	3,7 мл/100 г/мин	0,643
PSn	100	75	2,8	0,869

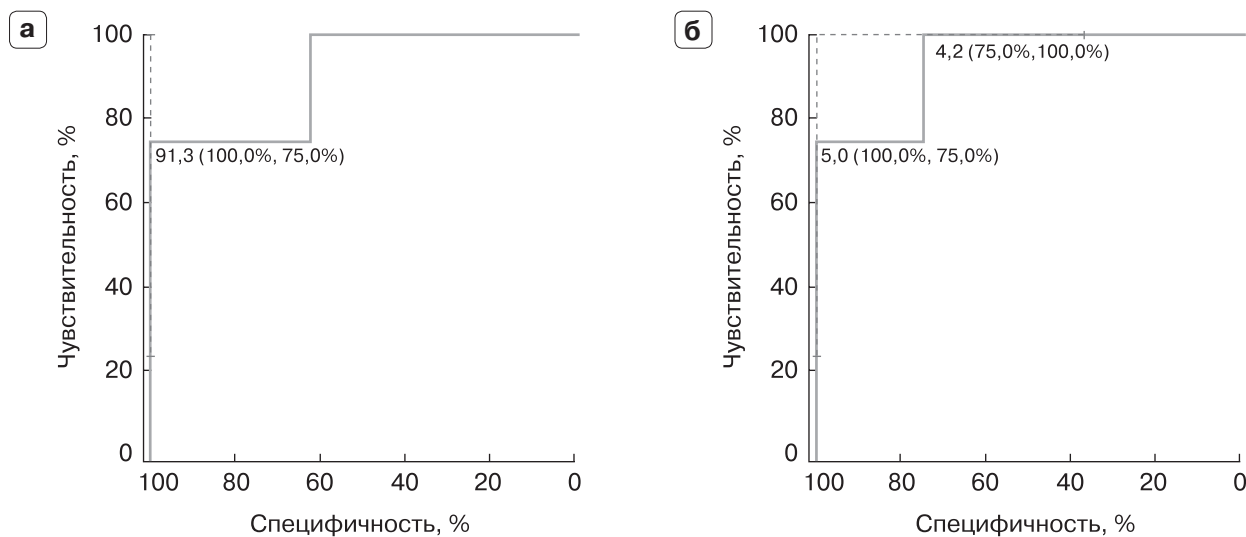


Рис. 5. ROC-кривая. Сравнение абсолютных значений скорости кровотока (а) и объема крови (б) между группами АнаСЦ и АноЛДГ.

Fig. 5. ROC-curve. The comparison between absolute values of the blood flow (а) and blood volume (б) between anaplastic astrocytoma and anaplastic oligodendroglioma groups.

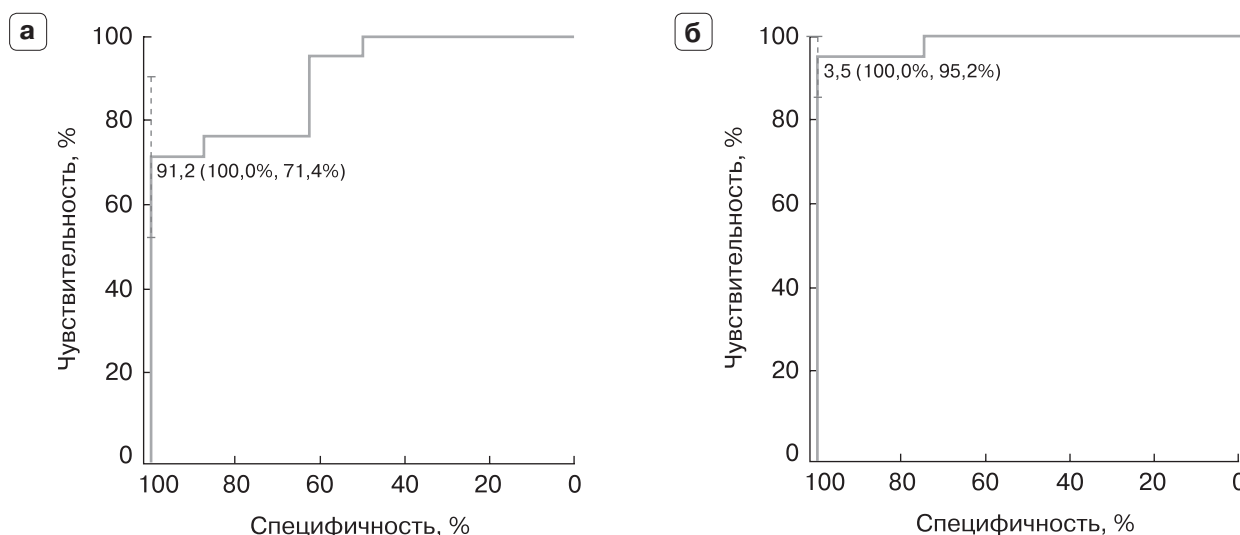
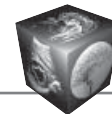


Рис. 6. ROC-кривая. Сравнение абсолютных значений скорости кровотока (а) и нормированных показателей проницаемости (б) между группами АНАСЦ и ГБ.

Fig. 6. ROC-curve. The comparison between absolute values of the blood flow (а) and normalized permeability parameters (б) between anaplastic astrocytoma and glioblastoma groups.

В дифференциальной диагностике анапластических олигодендроглиом и глиобластом высокую информативность продемонстрировали только нормированные показатели проницаемости с высокими значениями чувствительности и специфичности, показателем AUC = 0,869 и нормированным пороговым значением проницаемости 2,8 (в глиобластомах показатель выше порогового) (рис. 7).

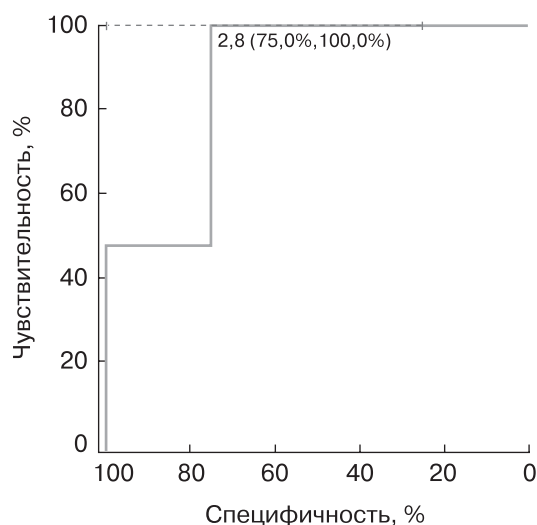


Рис. 7. ROC-кривая. Сравнение нормированных значений проницаемости между группами АНОЛДГ и ГБ.

Fig 7. ROC-curve. The comparison between normalized values of the permeability index between anaplastic oligodendroglioma and glioblastoma groups.

Обсуждение

Точная и специфичная предоперационная диагностика гистологических подтипов глиальных новообразований мозга (с учетом молекулярно-генетических аномалий) и предсказание степени их злокачественной трансформации являются главными требованиями, предъявляемыми к современным методам нейровизуализации. Широкое использование контраст-усиленных КТ- и МРТ-методик не позволяет провести достаточно специфичную дифференциальную диагностику степени анаплазии глиом и не может рассматриваться в качестве референсного метода в оценке опухолевой биологии [6]. В связи с этим в нейрорадиологии в последние 10–15 лет все шире стали применяться новые диагностические технологии, которые позволяют изучать опухолевую структуру с различных точек зрения. Так, одним из перспективных методов исследования опухолевой ткани стала технология малоинвазивной оценки опухолевой гемодинамики – КТ- и МРТ-перфузия. В зависимости от оснащенности диагностических центров исследователи предлагают использовать в качестве диагностики различные подходы. Так, при МРТ возможно применение как контраст-усиленных перфузионных методов, так и методики меченая артериальных спинов, где отсутствует необходимость использования экзогенных трейсеров. В некоторых центрах предпочтение отдается КТ-перфузии из-за ее высокой разрешающей способности, меньшему числу артефактов и возможности получения (и, следовательно, анализа)



абсолютных числовых значений перфузионных показателей мозговой и патологической тканей.

В нашем исследовании мы провели анализ результатов применения КТ-перфузии в оценке степени анаплазии глиальных опухолей мозга и возможности проведения на ее основе дифференциальной диагностики между гистологическими подтипами новообразований.

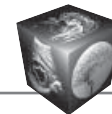
Анализ полученных данных продемонстрировал наличие повышенных по сравнению с интактным мозговым веществом показателей скорости и объема кровотока, что в целом подтверждает положение о зависимости между степенью злокачественности глиомы и выраженностью неангиогенеза в строме опухоли. Все проанализированные злокачественные опухоли показали высокие значения абсолютных и нормализованных показателей. Более того, в двух случаях АНАСЦ, не контрастируемых по данным МРТ, перфузионный протокол выявил повышение значений как BF, так и BV в опухоли. Это позволяет предположить, что проведение предоперационного перфузионного исследования в случаях с глиальными новообразованиями повысит выявляемость анапластических форм опухолей среди неконтрастируемых глиом и расширит показания к проведению прицельной стереотаксической биопсии или прямой открытой биопсии в таких случаях.

Несмотря на небольшую выборку пациентов (8 наблюдений с АНАСЦ и 22 – с ГБ) КТ-перфузия продемонстрировала высокую информативность при использовании абсолютных и нормированных значений таких перфузионных показателей, как BF и BF_n, BV и BV_n, а также PS и PS_n, в дифференциальной диагностике между АНАСЦ и ГБ. Эти данные подтверждают общее мнение об эффективности перфузионных технологий в градации степени анаплазии в глиомах [18–21]. Интересной с этой точки зрения является обзорная работа R. Jain [21], в которой автор на основе своего собственного опыта, а также данных литературы демонстрирует возможности КТ-перфузии в сравнении пациентов с глиомами мозга, показывая достаточно высокие возможности показателей BF и BV ($p < 0,05$) в разграничении опухолей с низкой и высокой степенями анаплазии. По его мнению, использование показателя проницаемости (PS) позволяет также достоверно дифференцировать опухоли Grade III и Grade IV. В нашем исследовании абсолютные и нормированные значения проницаемости также продемонстрировали высокие показатели чувствительности и специфичности в дифференциальной диагностике анапластических астроцитов и глиобластом, анапластических олигодендроглиом и глиобластом.

Еще одной важной особенностью перфузионной технологии, отличающей ее от рутинной контраст-усиленной нейровизуализации, является возможность ранней оценки, происходящей на уровне микроциркуляции анапластической перестройки (начальные этапы неангиогенеза) в глиальных новообразованиях, что позволяет раньше заподозрить эти изменения и раньше начать (или изменить) соответствующую терапию. В нашем исследовании было выявлено два наблюдения с отсутствием очагового патологического контрастирования опухолевой структуры, что в большей степени характеризует астроцитомы с Grade I–II. При этом были получены повышенные перфузионные показатели, позволившие нам предположить наличие анапластической трансформации (на этапе до повреждения гематоэнцефалического барьера) и выработать более “агрессивную” тактику диагностики с проведением стереотаксической биопсии измененных по перфузии участков и подтверждении гистологического диагноза анапластической астроцитомы.

При сравнительной оценке 2-й (с ГБ) и 3-й (с АНОЛДГ) групп статистически значимой разницы показателей BF и BV нами выявлено не было, однако глиобластомы продемонстрировали достоверно более высокие нормированные значения проницаемости (PS_n) по сравнению с группой АНОЛДГ (при отсутствии значимой разницы абсолютных значений проницаемости). Также отмечается тенденция к регистрации более высоких гемодинамических показателей в АНОЛДГ, что пока еще не получило своего подтверждения или опровержения в литературе и требует проведения сравнительных исследований при большей выборке пациентов с АНОЛДГ. В то же время в литературе отмечены повышение микроваскулярной плотности в олигодендроглиомах и соответственно более высокие показатели перфузии по сравнению с диффузными астроцитомами [22].

Без всякого сомнения любой нейрорадиологический диагноз строится на получении и анализе целого ряда диагностических данных, касающихся как структурной, так и функциональной перестройки опухоли и окружающего ее мозга. При анализе дополнительных данных, полученных в ходе исследования на основе как КТ, так и МРТ, можно было также отметить, что АНОЛДГ во всех наблюдениях (4 случая) демонстрировали конвексимальное расположение с широким выходом на кору больших полушарий, в то время как в наблюдениях с ГБ только в 4 (18%) случаях отмечалось схожее распространение поражения. Этот феномен был описан в работах зарубежных авторов на достаточно большой выборке пациентов, что позволяет рас-



смаивать такой характер локализации глиомы как один из дополнительных критериев в дифференциальной диагностике между АНОЛДГ и ГБ [23, 24]. Еще одним, возможно, более специфичным дифференциально-диагностическим критерием следует рассматривать факт наличия кальцинатов в структуре ОЛДГ, по разным данным встречаемость которых составляет 34–90% [24–26]. При этом наличие кальцинатов в глиобластомах (исключение составляют только опухоли детского возраста) является скорее всего исключением из правила. Важно отметить, что для выявления кальцинатов в структуре новообразования, кроме КТ, в последнее время стала широко использоваться МРТ с технологией SWI (SWAN) и дополнительным анализом не только амплитудной, но и фазной составляющей исследования [27].

Заклучение

КТ-перфузионное исследование является информативным методом визуализации очагов неангиогенеза в структуре злокачественных новообразований, особенно в глиомах различной степени злокачественности. Применение этого метода позволяет повысить процент выявляемости АНАСЦ, не контрастируемых по данным МРТ (или КТ). На основе анализа гемодинамических характеристик опухолевой ткани на основе КТ-перфузии возможно провести достоверную ($p < 0,05$) дифференциальную диагностику между ГБ и АНАСЦ при использовании порогового значения для BF – 81,92 мл/100 г/мин, BV – 4,05 мл/100 г, PS – 3,52 мл/100 г/мин.

Для оценки информативности КТ-перфузии в разграничении ГБ и АНОЛДГ, а также АНАСЦ и АНОЛДГ требуется дополнительный набор пациентов с комплексной оценкой всех гемодинамических показателей и изучением их диагностической значимости.

Исследование выполнено при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант РФФИ № 18-29-01044 мк)

Участие авторов

Шульц Е.И. – написание текста, анализ и интерпретация полученных данных.

Питкхеллаури Д.И. – проведение исследования.

Марьяшев С.А. – проведение исследования.

Баталов А.И. – статистическая обработка данных.

Дрозд С.Ф. – статистическая обработка данных.

Павлова Г.В. – сбор и обработка данных

Соложенцева К.Д. – подготовка опубликованной работы.

Беляев А.Ю. – проведение исследования.

Пронин И.Н. – подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' participation

Shuls E.I. – writing text, collection and analysis of data, analysis and interpretation of the obtained data.

Pitskhelauri D.I. – conducting research.

Maryashev S.A. – conducting research.

Batalov A.I. – statistical analysis.

Droz S.F. – statistical analysis.

Pavlova G.V. – collection and analysis of data.

Solozhentseva K.D. – preparation of the published work.

Belyaev A.Yu. – conducting research.

Pronin I.N. – text preparation and editing, approval of the final version of the article.

Список литературы

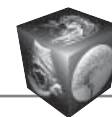
1. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Caveness W.K., Ohgaki H., Wiestler O.D., Kleihues P., Ellison D.W. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016; 131: 803–820. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
2. Потапов А.А., Горяинов С.А., Охлопков В.А., Жуков В.Ю., Чумакова А.П., Шишкина Л.В., Лощенов В.Б., Савельева Т.А., Варюхина М.Д., Гольдберг М.Ф. Опыт использования флуоресцентной навигации и лазерной спектроскопии с применением 5-аминолевулиновой кислоты в хирургии опухолей головного мозга. *Вестник РФФИ.* 2016; 2 (90): 50–62. <https://doi.org/10.22204/2410-4639-2016-090-02-50-62>
3. Потапов А.А., Чобулов С.А., Никитин П.В., Охлопков В.А., Горяинов С.А., Косырькова А.В., Маряхин А.Д., Чёлушкин Д.М., Рыжова М.В., Захарова Н.Е., Баталов А.И., Пронин И.Н., Данилов Г.В., Савельева Т.А., Лощенов В.Б., Яшин К.С., Чехонин В.П. Интраоперационная флуоресценция сосудов в структуре глиобластом головного мозга и их гистологическая характеристика. *Журнал "Вопросы нейрохирургии" имени Н.Н. Бурденко.* 2019; 83 (6): 21–34. <https://doi.org/10.17116/neiro20198306121>
4. Ballester L.Y., Huse J.T., Tang G., Fuller G.N. Molecular classification of adult diffuse gliomas: conflicting IDH1/IDH2, ATRX and 1p/19q results. *Hum. Pathol.* 2017; 69: 15–22. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2017.05.005>
5. Giannini C., Scheithauer B.W., Weaver A.L., Burger P.C., Kros J.M., Mork S., Graeber M.B., Bauserman S., Buckner J.C., Burton J., Riepe R., Tazelaar H.D., Nascimento A.G., Crotty T., Keeney G.L., Pernicone P., Altermatt H. Oligodendrogliomas: reproducibility and prognostic value of histologic diagnosis and grading. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2001; 60 (3): 248–262. <https://doi.org/10.1093/jnen/60.3.248>
6. Scott J.N., Brasher P.M., Sevick R.J., Rewcastle N.B., Forsyth P.A. How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study. *Neurology.* 2002; 59 (6): 947–949. <https://doi.org/10.1212/wnl.59.6.947>
7. Шульц Е.И., Пронин И.Н., Калинин П.Л., Туркин А.М., Кутин А.М., Тоноян А.С., Золотова С.В., Щуров И.Н., Пронин А.И., Фомичев Д.В., Шарипов О.И., Фадеева Л.М., Корниенко В.Н. СКТ-перфузия в диагностике опухолей селлярной и околоселлярной локализации. *Журнал "Вопросы нейрохирургии" имени Н.Н. Бурденко.* 2015; 79 (4): 71–77. <https://doi.org/10.17116/neiro201579471-77>



8. Баталов А.И., Захарова Н.Е., Погосбекян Э.Л., Фадеева Л.М., Горьянов С.А., Баев А.А., Шульц Е.И., Челушкин Д.М., Потапов А.А., Пронин И.Н. Бесконтрастная ASL-перфузия в предоперационной диагностике супратенториальных глиом. *Журнал "Вопросы нейрохирургии" имени Н.Н. Бурденко*. 2018; 82 (6): 15–22. <https://doi.org/10.17116/neiro20188206115>
9. Тюрина А.Н., Пронин И.Н., Фадеева Л.М., Баталов А.И., Захарова Н.Е., Подопроигора А.Е., Шульц Е.И., Корниенко В.Н. Протонная 3D-MP-спектроскопия в диагностике глиальных опухолей головного мозга. *Медицинская визуализация*. 2019; 23 (3): 8–18. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2019-3-8-18>
10. Saito T., Yamasaki F., Kajiwara Y., Abe N., Akiyama Y., Kakuda T., Takeshima Y., Sugiyama K., Okada Y., Kurisu K. Role of perfusion-weighted imaging at 3T in the histopathological differentiation between astrocytic and oligodendroglial tumors. *Eur. J. Radiol.* 2012; 81: 1863–1869. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.04.009>
11. Jia Z., Geng D., Liu Y., Chen X., Zhang J. Low-grade and anaplastic oligodendrogliomas: differences in tumour microvascular permeability evaluated with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J. Clin. Neurosci.* 2013; 20: 1110–1113. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2012.09.019>
12. Yordanova Y., Duffau H. Supratotal resection of diffuse gliomas- an overview of its multifaceted implications. *Neurochirurgie*. 2017; 63: 243–249. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2016.09.006>
13. Lee J.Y., Ahn K.J., Lee Y.S., Jang J.H., Jung S.L., Kim B.S. Differentiation of grade II and III oligodendrogliomas from grade II and III astrocytomas: a histogram analysis of perfusion parameters derived from dynamic contrast-enhanced (DCE) and dynamic susceptibility contrast (DSC) MRI. *Acta Radiol.* 2018; 59 (6): 723–731. <https://doi.org/10.1177/0284185117728981>
14. Fortin D., Cairncross G.J., Hammond R.R. Oligodendroglioma: an appraisal of recent data pertaining to diagnosis and treatment. *Neurosurgery*. 1999; 45 (6): 1279–1291. <https://doi.org/10.1097/00006123-199912000-00001>
15. Arvinda H.R., Kesavadas C., Sarma P.S., Thomas B., Radhakrishnan V.V., Gupta A.K., Kapilamoorthy T.R., Nair S. Glioma grading: sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of diffusion and perfusion imaging. *J. Neurooncol.* 2009; 94 (1): 87–96. <https://doi.org/10.1007/s11060-009-9807-6>
16. Roy B., Awasthi R., Bindal A., Sahoo P., Kumar R., Behari S., Ojha B.K., Husain N., Pandey C.M., Rathore R.K., Gupta R.K. Comparative evaluation of 3-dimensional pseudocontinuous arterial spin labeling with dynamic contrast-enhanced perfusion magnetic resonance imaging in grading of human glioma. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2013; 37 (3): 321–326. <https://doi.org/10.1097/rct.0b013e318282d7e2>
17. Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Диагностическая нейрорадиология. 2-е изд. В 3-х томах. Т. 2, приложение. М.: Из-во ИП "Т.М. Андреева", 2009. 462 с.
18. Li X., Zhu Y., Kang H., Zhang Y., Liang H., Wang S., Zhang W. Glioma grading by microvascular permeability parameters derived from dynamic contrast-enhanced MRI and intratumoral susceptibility signal on susceptibility weighted imaging. *Cancer Imaging*. 2015; 15 (1): 4. <https://doi.org/10.1186/s40644-015-0039-z>
19. Jung S.C., Yeom J.A., Kim J.H., Ryoo I., Kim S.C., Shin H., Lee A.L., Yun T.J., Park C.K., Sohn C.H., Park S.H., Choi S.H. Glioma: application of histogram analysis of pharmacokinetic parameters from T1-weighted dynamic contrast-enhanced MR imaging to tumor grading. *Am. J. Neuroradiol.* 2014; 35 (6): 1103–1110. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a3825>
20. Hempel J., Schittenhelm J., Klose U., Bender B., Bier G., Skardelly M., Tabatabai G., Castaneda Vega S., Ernmann U., Brendle C. In Vivo Molecular Profiling of Human Glioma. *Clin. Neuroradiol.* 2019; 29: 479–491. <https://doi.org/10.1007/s00062-018-0676-2>
21. Jain R. Perfusion CT imaging of brain tumors: an overview. *Am. J. Neuroradiol.* 2011; 32 (9): 1570–1577. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a2263>
22. Cha S., Tihan T., Crawford F., Fischbein N., Chang S., Bollen A., Nelson S., Prados M., Berger M., Dillon W. Differentiation of low-grade oligodendrogliomas from low-grade astrocytomas by using quantitative blood-volume measurements derived from dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging. *Am. J. Neuroradiol.* 2005; 26: 266–273.
23. Osborn A. Osborn's brain imaging pathology anatomy. Salt Lake City, UT: Amirsys, Inc., 2012. 553 p.
24. Smits M. Imaging of oligodendroglioma. *Br. J. Radiol.* 2016; 89 (1060): 20150857. <https://doi.org/10.1259/bjr.20150857>
25. Khalid L., Carone M., Dumrongpisutikul N., Intrapiromkul J., Bonekamp D., Barker P.B., Yousem D.M. Imaging characteristics of oligodendrogliomas that predict grade. *Am. J. Neuroradiol.* 2012; 33: 852–857. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a2895>
26. Zulfiqar M., Dumrongpisutikul N., Intrapiromkul J., Yousem D.M. Detection of intratumoral calcification in oligodendrogliomas by susceptibility-weighted MR imaging. *Am. J. Neuroradiol.* 2012; 33: 858–864. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a2862>
27. Пронин И.Н., Захарова Н.Е., Фадеева Л.М., Пронин А.И., Шульц Е.И., Баталов А.И. Импульсная последовательность SWI/SWAN в МРТ-диагностике микрокровоизлияний и сосудистых мальформаций. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2018; 1 (3): 49–59. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2018-1-3-49-57>

References

1. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K., Ohgaki H., Wiestler O.D., Kleihues P., Ellison D.W. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016; 131: 803–820. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
2. Potapov A.A., Goryaynov S.A., Okhlopov V.A., Zhukov V.Yu., Chumakova A.P., Shishkina L.V., Loshchenov V.B., Saveleva T.A., Varyukhina M.D., Goldberg M.F. Use of Fluorescent Navigation with 5-Aminolevulinic Acid and Laser Spectroscopy in Brain Tumor Resection. *Vestnik RFFI*. 2016; 2(90): 50–62. <https://doi.org/10.22204/2410-4639-2016-090-02-50-62> (In Russian)
3. Potapov A.A., Chobulov S.A., Nikitin P.V., Okhlopov V.A., Goryaynov S.A., Kosyr'kova A.V., Maryakhin A.D., Chelushkin D.M., Ryzhova M.V., Zakharova N.E., Batalov A.I., Pronin I.N., Danilov G.V., Savel'eva T.A., Loshchenov V.B., Yashin K.S., Chekhonin V.P. Intra-



- operative vascular fluorescence in cerebral glioblastomas and vascular histological features *Burdenko's Journal of Neurosurgery = Zhurnal "Voprosy neirokhirurgii" imeni N.N. Burdenko*. 2019; 83 (6): 21–34. <https://doi.org/10.17116/neiro20198306121> (In Russian)
4. Ballester L.Y., Huse J.T., Tang G., Fuller G.N. Molecular classification of adult diffuse gliomas: conflicting IDH1/IDH2, ATRX and 1p/19q results. *Hum. Pathol.* 2017; 69: 15–22. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2017.05.005>
 5. Giannini C., Scheithauer B.W., Weaver A.L., Burger P.C., Kros J.M., Mork S., Graeber M.B., Bauserman S., Buckner J.C., Burton J., Riepe R., Tazelaar H.D., Nascimento A.G., Crotty T., Keeney G.L., Pernicone P., Altermatt H. Oligodendrogliomas: reproducibility and prognostic value of histologic diagnosis and grading. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2001; 60 (3): 248–262. <https://doi.org/10.1093/jnen/60.3.248>
 6. Scott J.N., Brasher P.M., Sevic R.J., Rewcastle N.B., Forsyth P.A. How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study. *Neurology*. 2002; 59 (6): 947–949. <https://doi.org/10.1212/wnl.59.6.947>
 7. Shul'ts E.I., Pronin I.N., Kalinin P.L., Turkin A.M., Kutin A.M., Tonoyan A.S., Zolotova S.V., Shchurov I.N., Pronin A.I., Fomichev D.V., Sharipov O.I., Fadeeva L.M., Kornienko V.N. SCT perfusion in the diagnosis of sellar and parasellar tumors. *Burdenko's Journal of Neurosurgery = Zhurnal "Voprosy neirokhirurgii" imeni N.N. Burdenko*. 2015; 79 (4): 71–77. <https://doi.org/10.17116/neiro201579471-77> (In Russian)
 8. Batalov A.I., Zakharova N.E., Pogosbekyan E.L., Fadeeva L.M., Goryaynov S.A., Baev A.A., Shul'ts E.I., Chelushkin D.M., Potapov A.A., Pronin I.N. Non-contrast ASL perfusion in preoperative diagnosis of supratentorial gliomas. *Burdenko's Journal of Neurosurgery = Zhurnal "Voprosy neirokhirurgii" imeni N.N. Burdenko*. 2018; 82 (6): 15–22. <https://doi.org/10.17116/neiro20188206115> (In Russian)
 9. Tyurina A.N., Pronin I.N., Fadeeva L.M., Batalov A.I., Zakharova N.E., Podoprigora A.E., Shults E.I., Kornienko V.N. Proton 3D MR spectroscopy in the diagnosis of glial brain tumors. *Medical Visualization*. 2019; 23 (3): 8–18. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2019-3-8-18> (In Russian)
 10. Saito T., Yamasaki F., Kajiwara Y., Abe N., Akiyama Y., Kakuda T., Takeshima Y., Sugiyama K., Okada Y., Kurisu K. Role of perfusion-weighted imaging at 3T in the histopathological differentiation between astrocytic and oligodendroglial tumors. *Eur. J. Radiol.* 2012; 81: 1863–1869. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.04.009>
 11. Jia Z., Geng D., Liu Y., Chen X., Zhang J. Low-grade and anaplastic oligodendrogliomas: differences in tumour microvascular permeability evaluated with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J. Clin. Neurosci.* 2013; 20: 1110–1113. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2012.09.019>
 12. Yordanova Y., Duffau H. Supratotal resection of diffuse gliomas- an overview of its multifaceted implications. *Neurochirurgie*. 2017; 63: 243–249. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2016.09.006>
 13. Lee J.Y., Ahn K.J., Lee Y.S., Jang J.H., Jung S.L., Kim B.S. Differentiation of grade II and III oligodendrogliomas from grade II and III astrocytomas: a histogram analysis of perfusion parameters derived from dynamic contrast-enhanced (DCE) and dynamic susceptibility contrast (DSC) MRI. *Acta Radiol.* 2018; 59 (6): 723–731. <https://doi.org/10.1177/0284185117728981>
 14. Fortin D., Cairncross G.J., Hammond R.R. Oligodendroglioma: an appraisal of recent data pertaining to diagnosis and treatment. *Neurosurgery*. 1999; 45 (6): 1279–1291. <https://doi.org/10.1097/00006123-199912000-00001>
 15. Arvinda H.R., Kesavadas C., Sarma P.S., Thomas B., Radhakrishnan V.V., Gupta A.K., Kapilamoorthy T.R., Nair S. Glioma grading: sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of diffusion and perfusion imaging. *J. Neurooncol.* 2009; 94 (1): 87–96. <https://doi.org/10.1007/s11060-009-9807-6>
 16. Roy B., Awasthi R., Bindal A., Sahoo P., Kumar R., Behari S., Ojha B.K., Husain N., Pandey C.M., Rathore R.K., Gupta R.K. Comparative evaluation of 3-dimensional pseudocontinuous arterial spin labeling with dynamic contrast-enhanced perfusion magnetic resonance imaging in grading of human glioma. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2013; 37 (3): 321–326. <https://doi.org/10.1097/rct.0b013e318282d7e2>
 17. Kornienko V.N., Pronin I.N. Diagnostic Neuroradiology. Second edition. In 3 Vol. Vol. 2. M.: T.M. Andreeva, 2009. 462 p. (In Russian)
 18. Li X., Zhu Y., Kang H., Zhang Y., Liang H., Wang S., Zhang W. Glioma grading by microvascular permeability parameters derived from dynamic contrast-enhanced MRI and intratumoral susceptibility signal on susceptibility weighted imaging. *Cancer Imaging*. 2015; 15 (1): 4. <https://doi.org/10.1186/s40644-015-0039-z>
 19. Jung S.C., Yeom J.A., Kim J.H., Ryoo I., Kim S.C., Shin H., Lee A.L., Yun T.J., Park C.K., Sohn C.H., Park S.H., Choi S.H. Glioma: application of histogram analysis of pharmacokinetic parameters from T1-weighted dynamic contrast-enhanced MR imaging to tumor grading. *Am. J. Neuroradiol.* 2014; 35 (6): 1103–1110. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a3825>
 20. Hempel J., Schittenhelm J., Klose U., Bender B., Bier G., Skardelly M., Tabatabai G., Castaneda Vega S., Ernmann U., Brendle C. In Vivo Molecular Profiling of Human Glioma. *Clin. Neuroradiol.* 2019; 29: 479–491. <https://doi.org/10.1007/s00062-018-0676-2>
 21. Jain R. Perfusion CT imaging of brain tumors: an overview. *Am. J. Neuroradiol.* 2011; 32 (9): 1570–1577. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a2263>
 22. Cha S., Tihan T., Crawford F., Fischbein N., Chang S., Bollen A., Nelson S., Prados M., Berger M., Dillon W. Differentiation of low-grade oligodendrogliomas from low-grade astrocytomas by using quantitative blood-volume measurements derived from dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging. *Am. J. Neuroradiol.* 2005; 26: 266–273.
 23. Osborn A. Osborn's brain imaging pathology anatomy. Salt Lake City, UT: Amirsys, Inc., 2012. 553 p.
 24. Smits M. Imaging of oligodendroglioma. *Br. J. Radiol.* 2016; 89 (1060): 20150857. <https://doi.org/10.1259/bjr.20150857>
 25. Khalid L., Carone M., Dumrongpisutikul N., Intrapiromkul J., Bonekamp D., Barker P.B., Yousem D.M. Imaging characteristics of oligodendrogliomas that predict grade. *Am. J. Neuroradiol.* 2012; 33: 852–857. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a2895>
 26. Zulfiqar M., Dumrongpisutikul N., Intrapiromkul J., Yousem D.M. Detection of intratumoral calcification in



- oligodendrogliomas by susceptibility-weighted MR imaging. *Am. J. Neuroradiol.* 2012; 33: 858–864. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a2862>
27. Pronin I.N., Zakharova N.E., Fadeeva L.M., Pronin A.I., Shults E.I., Batalov A.I. Pulse Sequence SWI/SWAN in Diagnosis of Microhemorrhage and Cerebral Vascular Malformations. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy.* 2018; 1 (3): 49–57. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2018-1-3-49-57> (In Russian)

Для корреспонденции*: Шульц Евгений Игоревич – 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д.16. НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко Минздрава России. Тел.: +7-499-972-86-68. E-mail: evgshults@gmail.com

Шульц Евгений Игоревич – канд. мед. наук, врач-рентгенолог отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-5406-944X>. E-mail: evgshults@gmail.com

Пронин Игорь Николаевич – академик РАН, доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-4480-0275>. E-mail: pronin@nsi.ru

Баталов Артем Игоревич – младший научный сотрудник отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-8924-7346>. E-mail: abatalov@nsi.ru

Соложенцева Кристина Дмитриевна – ординатор отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-9984-9327>. E-mail: solozhentseva4256043@gmail.com

Павлова Галина Валериевна – доктор биол. наук, заведующая лабораторией Института Биологии Гена РАН, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-6885-6601>. E-mail: lkorochkin@mail.ru

Дрозд Сергей Феликсович – младший научный сотрудник в ООО “АПТО-ФАРМ”. <https://orcid.org/0000-0001-7496-4310>. E-mail: sdrozdz@yandex.ru

Беляев Артем Юрьевич – канд. мед. наук, заведующий операционным блоком, врач-нейрохирург ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-2337-6495>. E-mail: belyaev@nsi.ru

Маряшев Сергей Алексеевич – доктор мед. наук, научный сотрудник, нейрохирург ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-0108-0677>. E-mail: smaryashev@gmail.com

Пицхелаури Давид Ильич – доктор мед. наук, профессор, заведующий 7-м клиническим отделением ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0003-0374-7970>. E-mail: dav@nsi.ru

Contact*: Veronika E. Gazhonova – 121359, Russia, Moscow, Marshala Timoshenko str., 19a. Phone: +7-916-555-50-82. E-mail: vx969@yandex.ru

Evgeny I. Shults – Cand. of Sci. (Med.), Radiologist of Department of X-ray and Radioisotope Diagnostic Methods, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of Russia. <https://orcid.org/0000-0001-5406-944X>. E-mail: evgshults@gmail.com

Igor’ N. Pronin – Academician of the Russian Academy of Sciences, Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of X-ray and Radioisotope Diagnostic Methods, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of Russia. <https://orcid.org/0000-0002-4480-0275>. E-mail: pronin@nsi.ru

Artem I. Batalov – junior researcher of Department of X-ray and Radioisotope Diagnostic Methods, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of Russia. <https://orcid.org/0000-0002-8924-7346>. E-mail: abatalov@nsi.ru

Kristina D. Solozhentseva – resident of Department of X-ray and Radioisotope Diagnostic Methods, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of Russia. <https://orcid.org/0000-0001-9984-9327>. E-mail: solozhentseva4256043@gmail.com

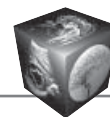
Galina V. Pavlova – Doct. of Sci. (Biol.), head of laboratory of Institute of Gene Biology of Russian Academy of Sciences. <https://orcid.org/0000-0002-6885-6601>. E-mail: lkorochkin@mail.ru

Sergey F. Drozd – junior researcher at APTO-FARM. <https://orcid.org/0000-0001-7496-4310>. E-mail: sdrozdz@yandex.ru

Artem Yu. Belyaev – Cand. of Sci. (Med.), neurosurgeon at Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of Russia. <https://orcid.org/0000-0002-2337-6495>. E-mail: belyaev@nsi.ru

Sergey A. Maryashev – Doct. of Sci. (Med.), N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of Russia. <https://orcid.org/0000-0002-0108-0677>. E-mail: smaryashev@gmail.com

David I. Pitshelauri – Doct. of Sci. (Med.), Professor, head of 7th clinical department N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of Russia. <https://orcid.org/0000-0003-0374-7970>. E-mail: dav@nsi.ru



ISSN 1607-0763 (Print); ISSN 2408-9516 (Online)
<https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-119-130>

Определение эффективности использования счета в качестве фМРТ-парадигмы при исследовании функциональных связей в норме для оценки управляющих функций мозга

© Морозова С.Н.^{1*}, Кремнева Е.И.¹, Гаджиева З.Ш.¹,
 Ахметзянов Б.М.², Кротенкова М.В.¹, Добрынина Л.А.¹

¹ ФГБНУ «Научный центр неврологии»; 125367 Москва, Волоколамское шоссе, д. 80, Российская Федерация

² ООО «ПЭТ-Технолджи»; 450054 Уфа, ул. Рихарда Зорге, д. 58, стр. 2, Российская Федерация

Цель исследования: сравнительный анализ функциональных связей коры головного мозга при выполнении модификаций теста Струпа и теста счет про себя.

Материал и методы. Исследование было проведено на 18 здоровых добровольцах, которым выполнялась фМРТ на 3 Тл магнитно-резонансном томографе с использованием двух блоковых парадигм: модификаций теста Струпа и теста счет про себя.

Результаты. Анализ функциональных связей при обработке данных фМРТ показал, что, несмотря на вовлечение сходных структур, характер распределения связей отличается: при выполнении теста Струпа межполушарные связи наблюдались между передними отделами островка, а при счете про себя – латеральной префронтальной корой с обеих сторон и нижними отделами теменных долей с обеих сторон. Различия распределения связей обусловлены, вероятно, спецификой предложенных заданий. При сравнительном анализе корреляций парадигмы значимо отличались по связям со зрительной корой, которые были больше при выполнении модификации теста Струпа.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о возможности эффективного альтернативного использования модификации теста счет про себя для оценки управляющих функций мозга, а также его преимуществах при обследовании пациентов с нарушениями зрения.

Ключевые слова: функциональная МРТ, блоковая парадигма, управляющие функции мозга, функциональная связность

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Морозова С.Н., Кремнева Е.И., Гаджиева З.Ш., Ахметзянов Б.М., Кротенкова М.В., Добрынина Л.А. Определение эффективности использования счета в качестве фМРТ-парадигмы при исследовании функциональных связей в норме для оценки управляющих функций мозга. *Медицинская визуализация*. 2020; 24 (2): 119–130. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-119-130>

Поступила в редакцию: 25.09.2019. Принята к печати: 05.05.2020. Опубликовано online: 19.06.2020.

Evaluation of fMRI counting task efficiency for normal brain functional connectivity analysis during executive function examination

© Sofya N. Morozova^{1*}, Elena I. Kremneva¹, Zukhra Sh. Gadzhieva¹,
 Bulat M. Akhmetzyanov², Marina V. Krotenkova¹, Larisa A. Dobrynina¹

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Center of Neurology"; 80, Volokolamskoye Shosse, 125367, Moscow, Russian Federation

² PET-Technology; 58-2, Richard Sorge str., 450054, Ufa, Russian Federation



Aim: to explore functional connectivity of the normal brain during Stroop test modification and new suggested counting test performance.

Materials and methods. Data were acquired from 18 healthy volunteers who underwent fMRI examination on 3T scanner with Stroop test modification and new suggested counting test used as block paradigms.

Results. Functional connectivity analysis showed involvement of similar regions but with different distribution of positive correlations between them: interhemispheric significant positive correlations during Stroop test modification performance were found between anterior insular cortex, interhemispheric significant positive correlations during counting test performance were found between dorsolateral prefrontal cortices bilaterally and inferior parietal cortices bilaterally. Different distribution of significant correlations could be due to specificity of tasks. Comparative analysis showed significantly higher positive correlations with occipital cortex during Stroop test performance.

Conclusions. Received data allow alternative use of the abovementioned paradigms for executive functions investigation, with preference for counting test paradigm in patients with vision disturbances.

Keywords: task functional MRI, block paradigm, executive functions, functional connectivity

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

For citation: Morozova S.N., Kremneva E.I., Gadzhieva Z.Sh., Akhmetzyanov B.M., Krotchenkova M.V., Dobrynina L.A. Evaluation of fMRI counting task efficiency for normal brain functional connectivity analysis during executive function examination. *Medical Visualization*. 2020; 24 (2): 119–130. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-119-130>

Received: 25.09.2019.

Accepted for publication: 05.05.2020.

Published online: 19.06.2020.

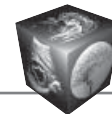
Введение

Функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) занимает прочное место в ряду основных нейровизуализационных методик, используемых в клинике и для многочисленных научных исследований как за рубежом, так и в России [1–5]. Метод позволяет картировать распределение нейрональной активности, о которой косвенно судят по изменению интенсивности BOLD MP-сигнала (BOLD – blood oxygenation level dependent) в зависимости от процентного содержания дез-оксигемоглобина в сосудах головного мозга. Колебания BOLD-сигнала происходят и вне выполнения какой-либо активной деятельности [6, 7], однако для увеличения амплитуды этих колебаний и облегчения картирования функций используют парадигмы – задания, направленные на активацию определенных областей мозга, которые предлагаются пациентам или здоровым испытуемым непосредственно во время выполнения сканирования. Функциональная МРТ с блоковым дизайном представления задания остается одной из наиболее простых и востребованных методик для клинических исследований [8]. Функциональная связность (или коннективность) представляет собой статистическое объединение или зависимость двух или более анатомически разделенных областей во временном ряду без учета причинно-следственных взаимоотношений между ними и направления связей [9, 10]. Большинство фМРТ-исследований функциональной коннективности проводят в состоянии покоя (Resting state fMRI), тем не менее есть ряд статей, описывающих влияние выполнения задания на функциональную связность. В этих работах было показано, что активное выполнение

задания изменяет паттерны функциональной коннективности, полученные в состоянии покоя [11–13]. По данным разных авторов, от 38 до 76,2% связей отличается при выполнении задания по сравнению с состоянием покоя [12, 14]. Так, активная деятельность в целом приводит к усилению корреляций между сетями, вовлеченными в выполнение задания, а также между другими, обычно обособленными зонами [15]. Таким образом, несмотря на сохранность сетевой топографии в целом, при переключении с состояния покоя на активное выполнение задания происходит реконфигурация функциональных связей [12, 16]. В связи с этим вполне возможны несоответствия между паттернами активации и функциональной коннективностью при выполнении заданий, которые предоставляют дополнительные, а не повторяющие друг друга данные о реакции мозга на активную деятельность [17, 18].

Самыми сложными для оценки являются когнитивные функции в связи с большой вариабельностью и малой воспроизводимостью результатов не только у пациентов, но и у здоровых испытуемых. Однако вопрос изучения именно когнитивных, а в особенности управляющих функций мозга (УФМ) остается актуальным для множества неврологических заболеваний [19].

Под УФМ (син.: исполнительные, регуляторные) понимают ряд взаимосвязанных когнитивных процессов, необходимых для осуществления целенаправленной деятельности, которые включают в себя постановку цели, планирование действия, следование построенному плану, мониторинг выполнения ошибок и адаптацию плана и поведения к изменяющимся условиям внешней среды [20–22].



Многочисленные фМРТ-исследования с использованием различных тестов для исследования УФМ выявили участие в их реализации многочисленных структур, которые объединяют в сеть многокомпонентных задач (multiple-demand network), включающую, в свою очередь, фронтопариетальную сеть (син.: *исполнительная сеть*, англ.: *executive network*, *frontoparietal network*) и сеть выявления значимости стимулов (син.: *цингуло-оперкулярная сеть*, англ.: *salience network*, *cingulo-opercular network*) [23, 24].

Для оценки УФМ часто используют тест Струпа [25, 26], который является классической нейропсихологической методикой исследования регуляторных функций с преимущественным компонентом торможения [27]. Модификации теста Струпа использовались многими авторами в качестве фМРТ-парадигмы с целью изучения когнитивных функций [28–32]. Тем не менее в связи с активным участием зрительного анализатора при выполнении данного теста, необходимостью наличия сохранного цветового зрения и должной остроты зрения актуальным является вопрос о внедрении более простой в применении фМРТ-парадигмы для исследования УФМ. Так, у здоровых испытуемых была использована парадигма с задачей “обратный счет в уме от 100 по 7” [33]. Работа, проведенная на небольшом количестве испытуемых (8 человек), частично подтвердила ранее полученные данные о паттернах гемодинамического ответа при вычитании простых чисел [34], при этом не были выявлены некоторые важные для когнитивных процессов зоны (мозжечок), которые были получены при простом порядковом счете про себя от 1 до 30 [35]. В связи с этим нами была предложена оригинальная, более простая для объяснения и выполнения пациентами парадигма, задание которой заключалось в выполнении испытуемым счета про себя от одного и далее с пропуском чисел, кратных трем, которая также включает автоматическую операцию порядкового счета, но с акцентом на способность к переключению, необходимую для перехода между программами последовательного счета и деления на три.

Кроме того, несмотря на широкое применение прямого и обратного счета в фМРТ-исследованиях [36], изучение особенностей функциональных связей коры головного мозга при использовании счета с пропуском чисел для исследования УФМ до настоящего времени не проводилось.

Цель исследования

Сравнительное исследование функциональных связей между зонами внутри сети многокомпонентных задач с другими регионами коры голов-

ного мозга при использовании модификации теста Струпа в качестве традиционной фМРТ-парадигмы и предложенного варианта счета про себя – в качестве оригинальной.

Материал и методы

Работа была выполнена на группе здоровых добровольцев, состоящей из 10 женщин и 8 мужчин в возрасте от 45 до 63 лет (медиана 58,5 года, 1-й и 3-й квартили [54,75; 62,25]), все с преобладанием функции правой руки, без патологии со стороны центральной нервной, сердечно-сосудистой и других систем органов. МРТ проводилась испытуемым на томографе Siemens MAGNETOM Verio с величиной магнитной индукции 3 Тл. Протокол сканирования включал в себя исследование головного мозга в режиме T2-взвешенных изображений (последовательность спинное эхо) в аксиальной проекции (T2_tse: TR 4000 мс, TE 118 мс, толщина 5,0 мм, интервал 1,5 мм, время сканирования 2 мин 02 с) для исключения структурных повреждений вещества мозга; последовательности градиентное эхо для получения данных фМРТ (ep2d_bold: TR 3000 мс, TE 30 мс, толщина 3,0 мм, интервал 0,8 мм, количество измерений 80, длина парадигмы 20 измерений, продолжительность каждого блока 10 измерений, количество срезов 35, время сканирования 4 мин 08 с) в аксиальной проекции; в режиме 3D-T1-взвешенных изображений в сагиттальной проекции для получения подробных анатомических данных с возможностью реконструкции изображений в любых проекциях с целью последующего наложения на них функциональных данных (T1_mpr_sag_p2_iso: TR 1900 мс, TE 2,5 мс, толщина 1,0 мм, интервал 1,0 мм, количество срезов 176, время сканирования 4 мин 18 с).

При проведении фМРТ-исследования использовались две парадигмы с блоковым дизайном [37]. В качестве задания в первом случае использовался модифицированный тест Струпа (прямая интерференция): в соответствующие временные промежутки на экране здоровым добровольцам предлагались названия цветов, написанные разным цветом чернил, при несовпадении названия и цвета чернил (неконгруэнтный стимул), испытуемым предлагалось игнорировать надписи, а при совпадении (конгруэнтный стимул) – “отмечать” это про себя. В качестве задания для второй парадигмы нами была предложена модификация нейропсихологического теста серийного устного счета, используемого для оценки УФМ [38]: после голосовой команды испытуемым предлагалось выстроить про себя числовой ряд от 1, пропуская числа, кратные трем. Указанные задания не пред-



полагали получения обратной связи от испытуемых, однако все они перед проведением исследования проходили тренинг с целью контроля корректного выполнения заданий.

Для каждой парадигмы за время одного сканирования (4 мин 8 с) было получено 80 измерений всего объема головного мозга: для получения данных фМРТ проводилось чередование периодов покоя и активации (по 4 для парадигмы), продолжительность каждого периода составила 30 с, за которые получали 10 измерений всего объема головного мозга.

Для обработки данных фМРТ использовались пакеты программ SPM12 (Statistical parametric mapping, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK) и CONN17.a [39] на базе MATLAB R2013a (8.1.0.604). Предобработка нейровизуализационных данных, включавшая коррекцию положения головы испытуемого, корегистрацию функциональных и анатомических данных, сегментацию анатомических данных, пространственную нормализацию с размером вокселя для функциональных данных $3 \times 3 \times 3$ мм, для анатомических данных $1 \times 1 \times 1$ мм (с приведением данных к пространственной системе координат MNI – Montreal Neurological Institute [40]) и сглаживание с размером ядра $8 \times 8 \times 8$ мм, проводилась с использованием SPM12. Далее обработанные анатомические и функциональные данные загружались в CONN17.a, где сначала проводилась процедура удаления шума. Затем для исследования функциональных связей использовался корреляционный анализ Пирсона с последующим применением трансформации Фишера для каждого испытуемого, групповой анализ проводился посредством одновыборочного критерия Стьюдента (one-sample t-test) с порогом статисти-

ческой значимости $p < 0,000001$ с коррекцией на множественные сравнения (эффект множественных сравнений был оценен по частоте ложных обнаружений – FDR (false discovery rate)). Для сравнительного анализа был выбран двувывборочный критерий Стьюдента (two-sample t-test) с порогом статистической значимости $p < 0,05$ с коррекцией на множественные сравнения (эффект множественных сравнений был оценен по частоте ложных обнаружений – FDR (false discovery rate)), а не t-тест для парных выборок, так как в итоговые группы сравнения было включено по 16 пациентов, не все из которых вошли в обе группы.

Во время предварительного статистического анализа данных фМРТ для каждого обследуемого были получены данные о связях между структурами головного мозга (seed-to-voxel analysis, т.е. от выбранных исходных (seed) зон интереса (ROI, region-of-interest) ко всем вокселям изображения). При последующем групповом анализе исследование корреляций выполнялось между зонами интереса (ROI-to-ROI analysis, т.е. от каждой выбранной зоны интереса ко всем остальным зонам головного мозга согласно встроенным атласам). В качестве зон интереса из встроенных по умолчанию в CONN 17.a атласов (AAL, Harvard-Oxford Atlas, и собственный атлас нейрональных сетей, полученный в результате анализа независимых компонент в программе CONN на 497 испытуемых из базы Human connectome project [39]) были выбраны 11 регионов, входящие в так называемую сеть многокомпонентных задач (табл. 1).

На представленный дизайн исследования было получено разрешение локального этического комитета ФГБНУ НЦН (протокол No 1-8/16 от 27.01.2016), действующего в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной меди-

Таблица 1. Зоны, выбранные в качестве исходных зон интереса для анализа

Table 1. Seed regions-of-interest for second-level analysis

Сеть многокомпонентных задач	Зона	Координаты в пространстве MNI	Поле Бродмана
Сеть выявления значимости	Передние отделы цингулярной коры	0 22 35	32
	Передние отделы островка (слева)	–44 13 1	13
	Передние отделы островка (справа)	47 14 0	13
	Ростральная префронтальная кора (слева)	–32 45 27	10
	Ростральная префронтальная кора (справа)	32 46 27	10
	Надкраевая извилина (слева)	–60 –39 31	40
Фронтопариетальная сеть	Надкраевая извилина (справа)	62 –35 32	40
	Латеральная префронтальная кора (слева)	–43 33 28	46, 9
	Нижняя теменная доля (слева)	–46 –58 49	40
	Латеральная префронтальная кора (справа)	41 38 30	46, 9
	Нижняя теменная доля (справа)	52 –52 45	40

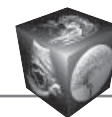


Таблица 2. Достоверные положительные корреляции между зонами головного мозга при выполнении теста Струпа, $p_{FDRcorr}^* < 0,0001$ (по результатам группового анализа ($n = 16$))

Table 2. Significant positive correlations between brain regions during Stroop color word test, $p_{FDRcorr}^* < 0.0001$ ($n = 16$)

Связанные области		T**
Левая нижняя теменная доля	Левая ангулярная извилина	21,21
Правая нижняя теменная доля	Правая ангулярная извилина	16,44
Передняя цингулярная кора	Цингулярная извилина, передние отделы	15,25
Левая нижняя теменная доля	Левая средняя лобная извилина	14,25
Латеральная префронтальная кора слева	Левая средняя лобная извилина	13,33
Передние отделы островка справа	Кора островка справа	13,22
Передние отделы островка справа	Лобные отделы оперкулярной коры справа	12,26
Правая нижняя теменная доля	Задние отделы правой средней височной извилины	12,19
Передние отделы островка слева	Передние отделы островка справа	11,9

* $p_{FDRcorr}$ – p-значение с коррекцией на множественные сравнения (эффект множественных сравнений был оценен по частоте ложных обнаружений – FDR (false discovery rate)).

** T – критическая точка распределения Стьюдента, показатель достоверности статистической гипотезы, рекомендуемый к использованию при выборках менее 30 человек с неизвестным стандартным отклонением популяции.

цинской ассоциации “Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека” с поправками от 2013 г. и в соответствии с правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными приказом Минздрава РФ от 01.04.2016 №200н. Обследование выполнялось после получения информированного согласия на участие у каждого испытуемого.

Результаты

Анализ функциональной связности при использовании в качестве парадигмы модификации теста Струпа показал у здоровых испытуемых наличие достоверных положительных корреляций, подробно описанных в табл. 2. Помимо связей

между описанными зонами интереса внутри сети многокомпонентных задач, при выполнении теста наблюдалось также образование связей с ангулярными извилинами с обеих сторон, оперкулярной корой справа, задними отделами правой средней височной извилины. При этом межполушарные связи наблюдались между передними отделами островка билатерально (рис. 1).

Анализ функциональной связности при использовании в качестве парадигмы модификации теста счет про себя у здоровых добровольцев показал наличие связей, описанных в табл. 3. Общее количество положительных корреляций, превышающих порог достоверности, при счете про себя несколько превышало таковые при выполнении

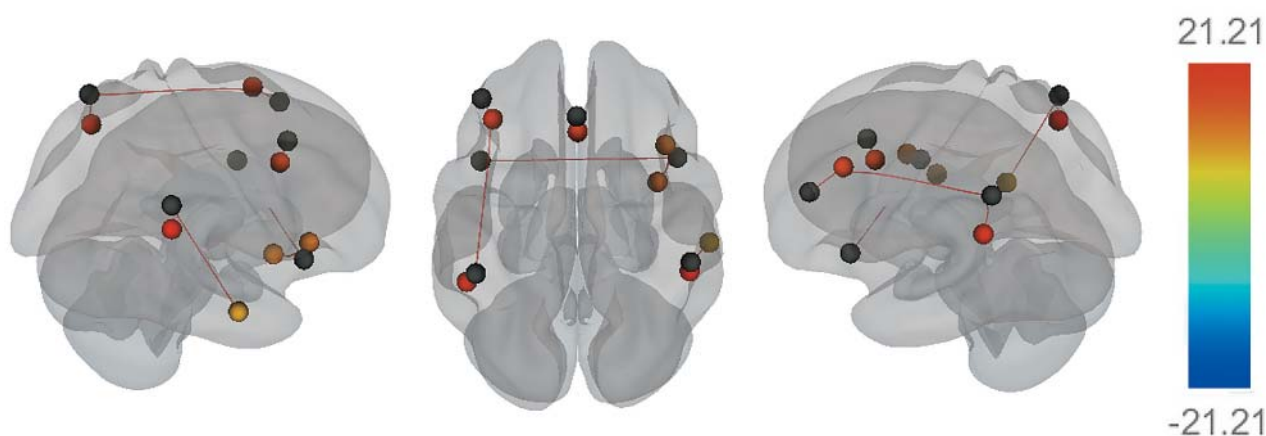


Рис. 1. Достоверные положительные корреляции (функциональные связи, обозначены линиями) между зонами коры головного мозга (обозначены кружками: черные соответствуют исходным зонам интереса, остальные – значениям T в соответствии со шкалой справа) при выполнении модификации теста Струпа.

Fig. 1. Significant positive correlations between brain regions during Stroop color word test performance.



Таблица 3. Достоверные положительные корреляции между зонами головного мозга при счете про себя, $p_{FDRcorr} < 0,0001$ ($n = 16$)

Table 3. Significant positive correlations between brain regions during counting test, $p_{FDRcorr} < 0.0001$ ($n = 16$)

Связанные области		T
Левая латеральная префронтальная кора	Левая средняя лобная извилина	26,05
Правая нижняя теменная доля	Правая угловая извилина	24,67
Правая нижняя теменная доля	Левая нижняя теменная доля	17,30
Правая латеральная префронтальная кора	Правая средняя лобная извилина	14,95
Передняя цингулярная кора	Правая парацингулярная извилина	13,59
Правая латеральная префронтальная кора	Полюс правой лобной доли	12,58
Правая ростральная префронтальная кора	Задние отделы правой надкраевой извилины	12,54
Передние отделы цингулярной коры	Цингулярная извилина, передние отделы	11,78
Правая латеральная префронтальная кора	Полюс левой лобной доли	11,58
Правая латеральная префронтальная кора	Левая латеральная префронтальная кора	11,53

Таблица 4. Результаты сравнительного анализа функциональных связей при выполнении теста Струпа и счете про себя (тест Струпа больше счета)

Table 4. Comparative analysis of functional connectivity during Stroop color word test and counting test performance (Stroop test > counting test)

Связанные области		T	$p_{FDRcorr}$
Передние отделы цингулярной коры	Левая шпорная кора	5,23	0,0024
Передние отделы цингулярной коры	Клин левой затылочной доли	4,05	0,0297

теста Струпа: 11 к 9. Помимо связей внутри сети многокомпонентных задач также наблюдалось образование связей указанных исходных зон с правой ангулярной извилиной, правой надкраевой извилиной, парацингулярной извилиной и полюсами лобных долей. При этом межполушарные связи наблюдались между латеральной префронтальной корой с обеих сторон и нижними отделами теменных долей с обеих сторон (рис. 2).

Сравнительный анализ связей показал более сильные корреляции с затылочной корой при выполнении теста Струпа (табл. 4).

Обсуждение

Проведенный в работе анализ функциональных связей направлен на исследование и оценку межрегиональных взаимоотношений в головном мозге [10] при выполнении заданий для исследования

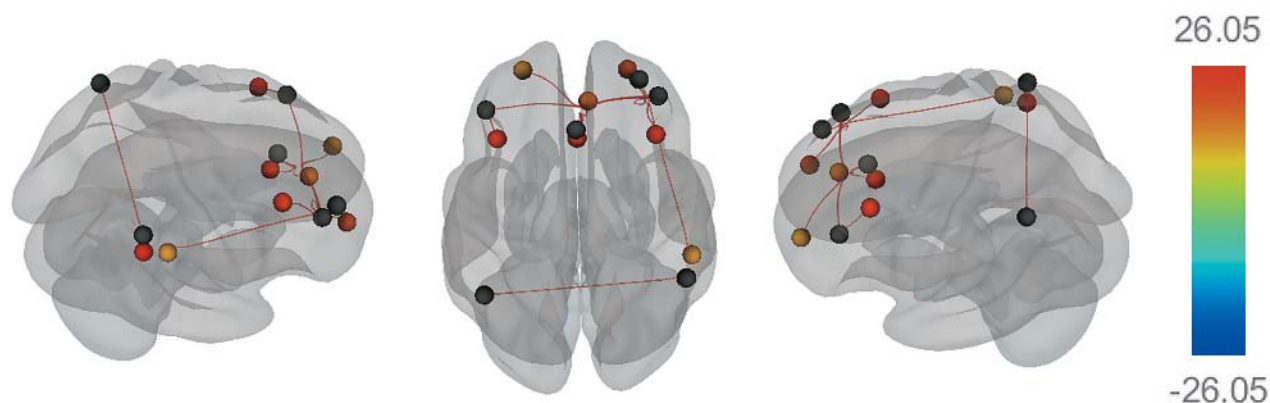
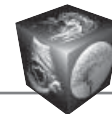


Рис. 2. Достоверные положительные корреляции (функциональные связи, обозначены линиями) между зонами коры головного мозга (обозначены кружками: черные соответствуют исходным зонам интереса, остальные – значениям T в соответствии со шкалой справа) при счете про себя.

Fig. 2. Significant positive correlations between brain regions during counting test performance.



УФМ с акцентом на ингибирование (модификация теста Струпа) и переключение (модификация теста счет про себя). Анализ зарубежной и отечественной литературы по вопросам анализа функциональной связности при выполнении заданий с акцентом на различные компоненты УФМ выявил немногочисленные статьи, среди которых наибольший интерес в рамках настоящей работы представляют следующие. P. Stiers и соавт. (2018) [41] провели сравнительный анализ функциональных связей вокселей основных зон сети многокомпонентных задач во время выполнения трех различных когнитивных парадигм (тест Эриксона на ингибирование, задача 1 – назад на рабочую память и тест на переключение с обратной связью) и показали стабильность функциональной связи между парами вокселей с более сильным ответом на конкретное задание (“предпочитающими” его) вне зависимости от того, какое задание выполняется. Это свидетельствует о том, что функциональные связи между ними не временны, а являются результатом анатомических связей между популяциями нейронов, “предпочитающими” конкретное задание в данных вокселях [41]. Результаты данной работы отчасти объясняют полученные нами достоверные положительные корреляции между схожими анатомическими областями, несмотря на выполнение испытуемыми заданий с акцентом на различные компоненты УФМ. Единственная найденная нами работа по оценке функциональной связности во время выполнения теста Струпа была проведена на основании данных позитронно-эмиссионной томографии с использованием в качестве контраста различий между неконгруэнтными и конгруэнтными стимулами (интерференция), при этом достоверные положительные корреляции были обнаружены между правыми глазничными извилинами и медиальной лобной извилиной, левой средней и латеральной префронтальной корой, левой дополнительной моторной корой, мозжечком и правым островком [42]. В настоящей работе в качестве контраста использовалась разница между активным состоянием, включавшим оценку испытуемым как конгруэнтных, так и неконгруэнтных стимулов, и состоянием покоя, с чем, вероятно, связано большее количество достоверных положительных корреляций, детально описанных ниже.

При выполнении модифицированного теста Струпа у здоровых испытуемых были обнаружены достоверные положительные корреляции, в том числе межполушарные, внутри и между корой островка с обеих сторон, а также с оперкулярной корой справа. Согласованное повышение нейрональной активности островков и параинсулярной

области согласуется с необходимым для выполнения теста мониторингом исполнения задания, наличием презентаций нового стимула и его эмоциональной оценки [43]. При этом левая дорсолатеральная префронтальная кора (левая средняя лобная извилина в табл. 2) была связана с левой нижней теменной долькой, активно участвующей в чтении и рабочей памяти у правшей [38, 43–45]. Нижние теменные долики с обеих сторон, в свою очередь, были связаны с соответствующими ангулярными извилинами, участвующими во множестве когнитивных функций, среди которых для выполнения задания важны чтение и понимание слов, извлечение из памяти, внимание, способность к рассуждению [46]. Кроме того, отмечалась связь правой нижней теменной долики с задними отделами правой средней височной извилины, функция которой связана с процессами языковой и семантической памяти [47], необходимыми для выполнения теста Струпа. Также были получены достоверные положительные корреляции внутри передних отделов цингулярной извилины, описанной как центральный узел сети выявления значимости стимула, функционирование которой связано в том числе с мониторингом ошибок [48].

Анализ данных фМРТ при выполнении второго задания показал несколько иное распределение положительных корреляций при том же пороге достоверности, связанное, вероятно, со спецификой предлагаемого теста (счет про себя по голосовой команде). Наиболее сильные и межполушарные связи наблюдались между структурами теменных долей, что можно объяснить важной ролью этих областей не только в работе оперативной памяти и создании представлений о звучании слов, но также в выполнении арифметических действий и слуховом внимании [43]. Достоверные межполушарные связи также выделялись между дорсолатеральной префронтальной корой с обеих сторон, что, вероятно, связано с такими ее основными функциями, как планирование, принятие решений, запоминание информации, удержание ее при отвлечении внимания и извлечение из памяти в случае надобности [49, 50], необходимыми для выполнения представленного задания. Правая нижняя теменная доля, так же как и при выполнении теста Струпа, была связана с соответствующей ангулярной извилиной, что при счете про себя скорее обусловлено ее участием в числовых операциях [46]. Кроме того, правая ростральная префронтальная кора достоверно положительно коррелировала с правой надкраевой извилиной. Было показано, что надкраевая извилина участвует в автоматическом просчете звучания слова,



даже когда задание напрямую этого не требует [44], вероятно, это может происходить и при порядковом счете про себя. Правая латеральная префронтальная кора, в свою очередь, была связана с полюсами обеих лобных долей, которые, предположительно, формируют функциональную “надбавку” к активности латеральной префронтальной коры в выборе альтернативных путей поведения и, более того, являются уникальной для человека функциональной зоной, обеспечивающей дополнительную способность к переключению, появление которой может объяснить скачок способностей к рассуждению и планированию у человека по сравнению с приматами [51]. Кроме того, отмечались достоверные положительные корреляции между зонами внутри передних отделов цингулярной коры, участвующей в мониторинговании ошибок при целенаправленной деятельности, и с правой парацингулярной извилиной, активность которой может быть связана со словообразованием [52], имеющим место при счете про себя.

Сравнительный анализ связей показал, что при выполнении теста Струпа наблюдаются более сильные корреляции между передними отделами цингулярной коры и затылочной корой по сравнению со счетом про себя, что, вероятно, может быть объяснено активным участием зрительного анализатора в выполнении теста Струпа.

Заключение

Таким образом, анализ функциональных связей при обработке данных фМРТ с использованием двух парадигм (модификаций теста Струпа и предложенного теста счет про себя), направленных на тестирование управляющих функций мозга, показал, что, несмотря на вовлечение сходных структур, характер распределения связей отличается. Отмеченные различия связаны, вероятно, со спецификой предложенных заданий. Эти данные, а также значимые различия связей со зрительной корой при выполнении двух парадигм свидетельствуют о возможности эффективного использования модификации теста счет про себя при обследовании пациентов с нарушениями зрения для изучения управляющих функций мозга. Однако, учитывая различное пространственное распределение связей, представляется интересным изучение их изменений при выполнении данных тестов у пациентов с различной степенью выраженности когнитивных нарушений.

Участие авторов

Морозова С.Н. – статистическая обработка данных, анализ и интерпретация полученных данных, написание текста, подготовка и редактирование текста, подготов-

ка, создание опубликованной работы, ответственность за целостность всех частей статьи.

Кремнева Е.И. – концепция и дизайн исследования, проведение исследования, сбор и обработка данных, участие в научном дизайне.

Гаджиева З.Ш. – концепция и дизайн исследования, проведение исследования, сбор и обработка данных, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация полученных данных, участие в научном дизайне.

Ахметзянов Б.М. – проведение исследования, сбор и обработка данных.

Кротенкова М.В. – концепция и дизайн исследования, участие в научном дизайне, утверждение окончательного варианта статьи.

Добрынина Л.А. – концепция и дизайн исследования, участие в научном дизайне, утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' participation

Morozova S.N. – statistical analysis, analysis and interpretation of the obtained data, writing text, text preparation and editing, preparation and creation of the published work, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Kremneva E.I. – concept and design of the study, conducting research, collection and analysis of data, participation in scientific design.

Gadzhieva Z.Sh. – concept and design of the study, conducting research, collection and analysis of data, statistical analysis, analysis and interpretation of the obtained data, participation in scientific design.

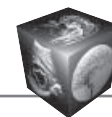
Akhmetzyanov B.M. – conducting research, collection and analysis of data.

Krotchenkova M.V. – concept and design of the study, participation in scientific design, approval of the final version of the article.

Dobrynina L.A. – concept and design of the study, participation in scientific design, approval of the final version of the article.

Список литературы

1. Кротенкова М.В., Брюхов В.В., Морозова С.Н., Кремнева Е.И., Сергеева А.Н., Древаль М.В., Кротенкова И.А., Коновалов Р.Н., Суслин А.С. Современные технологии нейровизуализации. *Радиология-практика*. 2017; 62 (2): 47–63.
2. Кремнева Е.И., Змейкина Э.А., Морозова С.Н., Суслин А.С., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В. Функциональная магнитно-резонансная томография в неврологии. М.: ИП Мартынов, 2016. 90 с. ISBN 978-5-9905509-6-4.
3. Шарова Е.В., Гаврон А.А., Абдулаев А.А., Смирнов А.С., Фадеева Л.М., Челябинка М.В., Жаворонкова Л.А., Болдырева Г.Н., Куликов М.А., Верхлютов В.М., Пронин И.Н., Корниенко В.Н. Опыт фМРТ-анализа состояния покоя (resting state) здоровых испытуемых с использованием программного обеспечения FSL. *Медицинская визуализация*. 2017; 4: 6–17.



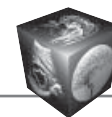
4. Розовская Р.И., Печенкова Е.В., Мершина Е.А., Мачинская Р.И. ФМРТ исследование удержания в рабочей памяти изображений различной эмоциональной валентности. *Психология. Журнал высшей школы экономики*. 2014; 1 (11): 27–48.
5. Куликова С.Н., Переседова А.В., Кротенкова М.В., Брюхов В.В., Трифонова О.В., Завалишин И.А. Динамическое исследование реорганизации коры и структуры проводящих путей при ремиттирующем рассеянном склерозе с парезом кисти. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2014; 1 (8): 22–29.
6. Biswal B., Yetkin F.Z., Haughton V.M., Hyde J.S. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn. Res. Med*. 1995; 34 (4): 537–541. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910340409>
7. Селиверстова Е.В., Селиверстов Ю.А., Коновалов Р.Н., Иллариошкин С.Н. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя: новые возможности изучения физиологии и патологии мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2013; 4 (7): 39–44.
8. Buchbinder B.R. Functional magnetic resonance imaging. *Handb. Clin. Neurol*. 2016; 135: 61–92. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-53485-9.00004-0>
9. Friston K.J., Frith C.D., Fletcher P., Liddle P.F., Frackowiak R.S. Functional topography: multidimensional scaling and functional connectivity in the brain. *Cereb. Cortex*. 1996; 6 (2): 156–164. <https://doi.org/10.1093/cercor/6.2.156>
10. Friston K.J., Worsley K.J., Frackowiak R.S., Mazziotta J.C., Evans A.C. Assessing the significance of focal activations using their spatial extent. *Hum. Brain Mapp*. 1994; 1 (3): 210–220. <https://doi.org/10.1002/hbm.460010306>
11. Foster B.L., Rangarajan V., Shirer W.R., Parvizi J. Intrinsic and task-dependent coupling of neuronal population activity in human parietal cortex. *Neuron*. 2015; 86: 578–590. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.03.018>
12. Cole M., Bassett D., Power J., Braver T., Petersen S. Intrinsic and Task-Evoked Network Architectures of the Human Brain. *Neuron*. 2014; 83: 238–251. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.05.014>
13. Spadone S., Penna S., Sestieri C., Betti V., Tosoni A., Perrucci M., Romani G., Corbetta M. Dynamic reorganization of human resting-state networks during visuo-spatial attention. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2015; 112: 8112–8117. <https://doi.org/10.1073/pnas.1415439112>
14. Kaufmann T., Alnæs D., Brandt C., Doan N., Kauppi K. Task modulations and clinical manifestations in the brain functional connectome in 1615 fMRI datasets. *NeuroImage*. 2017; 147: 243–252. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.11.073>
15. Shine J., Bissett P., Bell P., Koyejo O., Balsters J. The dynamics of functional brain networks: Integrated network states during cognitive task performance. *Neuron*. 2016; 92: 544–554. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.09.018>
16. Krienen F., Yeo T., Buckner R. Reconfigurable task-dependent functional coupling modes cluster around a core functional architecture. *Philosophical Transactions Royal Soc. B. Biol. Sci*. 2014; 369: 20130526. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0526>
17. Gonzalez-Castillo J., Hoy C.W., Handwerker D., Robinson M.E., Buchanan L.C., Saad Z.S., Bandettini P. Tracking ongoing cognition in individuals using brief, whole-brain functional connectivity patterns. *Proc. Nat. Acad. Sci*. 2015; 112: 8762–8767. <https://doi.org/10.1073/pnas.1501242112>
18. Sadaghiani S., Poline J.-B., Kleinschmidt A., D'Esposito M. Ongoing dynamics in large-scale functional connectivity predict perception. *Proc. Nat. Acad. Sci*. 2015; 112: 8463–8468. <https://doi.org/10.1073/pnas.1420687112>
19. Лебедева И.С., Каледа В.Г., Бархатов А.Н., Абрамова Л.И., Голимбет В.Е., Петрайкин А.В., Семёнова Н.А., Ахадов Т.А. Нейрофизиологические маркеры когнитивных нарушений при приступообразной шизофрении. *Психиатрия*. 2010; 4 (46): 7–11.
20. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека. 2-е изд. М.: Изд-во МГУ, 1980. 271 с.
21. Lezak M.D. Neuropsychological Assessment. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1983. <https://doi.org/10.1177/073428298600400111>
22. Семенова О.А. Проблемы исследования функций программирования, регуляции и контроля психической деятельности человека. Обзор литературы. *Физиология человека*. 2005; 6 (31): 106–115.
23. Camilleri J.A., Müller V.I., Fox P., Laird A.R., Hoffstaedter F., Kalenscher T., Eickhoff S.B., Definition and characterization of an extended multiple-demand network. *NeuroImage*. 2018: 138–147. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.10.020>
24. Crittenden B.M., Mitchell D.J., Duncan J. Task Encoding across the Multiple Demand Cortex Is Consistent with a Frontoparietal and Cingulo-Opercular Dual Networks Distinction. *J. Neurosci*. 2016; 36 (23): 6147–6155. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1466-17.2017>
25. Amato M.P., Portaccio E., Goretti B., Zipoli V., Ricchiuti L., De Caro M. F., Patti F., Vecchio R., Sorbi S., Trojano M. The Rao's brief repeatable battery and stroop test: normative values with age, education and gender corrections in an Italian population. *Mult. Scler*. 2006; 12: 787–793. <https://doi.org/10.1177/1352458506070933>
26. Fera F., Nicoletti G., Cerasa A., Romeo N., Gallo O., Gioia M.C., Arabia G., Pugliese P., Zappia M., Quattrone A. Dopaminergic modulation of cognitive interference after pharmacological washout in Parkinson's disease. *Brain Res. Bull*. 2007; 74: 75–83. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2007.05.009>
27. Scarpina F., Tagini S. The stroop color and word test. *Front. Psychol*. 2017; 8: 1–8. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00557>
28. Langenecker S.A. fMRI of healthy older adults during Stroop interference. *NeuroImage*. 2004; 21: 192–200. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.08.027>
29. Glascher J., Adolphs R., Damasio H., Bechara A., Rudrauf D., Calamia M. et al. Lesion mapping of cognitive control and value-based decision making in the prefrontal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*. 2012; 109: 14681–14686. <https://doi.org/10.1073/pnas.1206608109>
30. Esterman M., Noonan S.K., Rosenberg M., Degutis J. In the zone or zoning out? Tracking behavioral and neural fluctuations during sustained attention. *Cereb. Cortex*. 2013; 23: 2712–2723. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs261>
31. Hellyer P.J., Shanahan M., Scott G., Wise R.J., Sharp D.J., Leech R. The control of global brain dynamics: opposing actions of frontoparietal control and default mode networks on attention. *J. Neurosci*. 2014; 34: 451–461. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1853-13.2014>



32. Song Y., Hakoda Y. An fMRI study of the functional mechanisms of Stroop/reverse-Stroop effects. *Behav. Brain. Res.* 2015; 290: 187–196. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.04.047>
33. Ярец М.Ю., Шарова Е.В., Смирнов А.С., Погосбеян Э.Л., Болдырева Г.Н., Зайцев О.С., Ениколопова Е.В. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова.* 2018; 2 (68): 1–14
34. Burbaud P., Camus O., Caille J.M., Biolac B., Allard M. Influence of individual strategies on brain activation pattern during cognitive tasks. *J. Neuroradiol.* 1999; 26: 59–65. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(00\)01099-5](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(00)01099-5)
35. Sveljo O., Culić M., Koprivšek K., Lučić M. The functional neuroimaging evidence of cerebellar involvement in the simple cognitive task. *Brain Imaging Behav.* 2014; 8 (4): 480–486. <https://doi.org/10.1007/s11682-014-9290-3>
36. Šveljo O., Koprivšek K., Lučić M., Prvulović N. Counting and language. *Prilozi.* 2012; 33 (1): 411–418.
37. Donaldson D.I., Buckner R.L. Effective paradigm design. In: Jezzard, P., Matthews, P.M., Smith, S.M. (Eds.). *Functional MRI, an Introduction to Methods.* Oxford: Oxford University Press, 2003. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780192630711.003.0009>
38. Хомская Е. Д. Нейропсихология. 4-е изд. СПб.: Питер, 2005. 496 с.
39. Whitfield-Gabrieli S., Nieto-Castanon A. Conn: A functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connectivity.* 2012; 2 (3): 125–141. <https://doi.org/10.1089/brain.2012.0073>
40. Fonov V.S., Evans A.C., McKinsty R.C., Almlí C.R., Collins D.L. Unbiased nonlinear average age-appropriate brain templates from birth to adulthood. *NeuroImage.* 2009; 47 (1): 102. [https://doi.org/10.1016/s1053-8119\(09\)70884-5](https://doi.org/10.1016/s1053-8119(09)70884-5)
41. Stiers P., Goulas A. Functional connectivity of task context representations in prefrontal nodes of the multiple demand network. *Brain Structure and Function.* 2018; 223 (5): 2455–2473. <https://doi.org/10.1007/s00429-018-1638-9>
42. Harrison B.J., Shaw M., Yücel M., Purcell R., Brewer W.J., Strother S.C., Egan G.F., Olver J.S., Nathan P.J., Pantelis C. Functional connectivity during Stroop task performance. *Neuroimage.* 2005; 24 (1): 181–191. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.08.033>
43. Anderson J.S., Shah L.M., Nielsen J.A. Specialty imaging. Functional MRI. First edition. Amirsys Publishing, Inc, 2014. 298 p.
44. Stoeckel C., Gough P.M., Watkins K.E., Devlin J.T. Supramarginal gyrus involvement in visual word recognition. *Cortex.* 2009; 45 (9): 1091–1096. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.12.004>
45. Segal E., Petrides M. Functional activation during reading in relation to the sulci of the angular gyrus region. *Eur. J. Neurosci.* 2013; 38 (5): 2793–2801. <https://doi.org/10.1111/ejn.12277>
46. Seghier M.L. The Angular Gyrus: Multiple Functions and Multiple Subdivisions. *The Neuroscientist.* 2013; 19 (1): 43–61. <https://doi.org/10.1177/1073858412440596>
47. Onitsuka T., Shenton M.E., Salisbury D.F., Dickey C.C., Kasai K., Toner S.K., Frumin M., Kikinis R., Jolesz F.A., McCarley R.W. Middle and Inferior Temporal Gyrus Gray Matter Volume Abnormalities in Chronic Schizophrenia: An MRI Study. *Am. J. Psychiatry.* 2004; 161: 1603–1611. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.9.1603>
48. Tailor K.S., Seminowicz D.A., Davis K.D. Two systems of resting state connectivity between the insula and cingulate cortex. *Hum. Brain Mapp.* 2009; 30 (9): 2731–2745. <https://doi.org/10.1002/hbm.20705>
49. Лурия А.П. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. М.: Изд-во МГУ, 1962. 431 с.
50. Blummenfeld R.S., Parks C.M., Yonelinas A.P., Ranganath C. Putting the pieces together: the role of dorsolateral prefrontal cortex in relational memory encoding. *J. Cogn. Neurosci.* 2011; 23 (1): 257–265. <https://doi.org/10.1162/jocn.2010.21459>
51. Koechlin E., Hyafil A. Anterior prefrontal function and the limits of human decision making. *Science.* 2007; 318: 594–598. <https://doi.org/10.1126/science.1142995>
52. Warburton E., Wise R.J.S., Price C.J., Weiller C., Hadar U., Ramsay S., Frackowiak R.J.S. Noun and verb retrieval by normal subjects: studies with PET. *Brain.* 1996; 119: 159–179. <https://doi.org/10.1093/brain/119.1.159>

References

1. Krotchenkova M.V., Bryukhov V.V., Morozova S.N., Kremneva E.I., Sergeeva A.N., Dreval M.V., Krotchenkova I.A., Konovalov R.N., Suslin A.S. State-of-the-art neuroimaging techniques. *Radiologia-praktika.* 2017; 62 (2): 47–63. (In Russian)
2. Kremneva E.I., Zmeykina Ye.A., Morozova S.N., Suslin A.S., Konovalov R.N., Krotchenkova M.V. Functional magnetic resonance tomography in neurology. M.: IP Martynov, 2016. 90 p. (In Russian)
3. Sharova E.V., Gavron A.A., Abdulaev A.A., Smirnov A.S., Fadeeva L.M., Chelyapina M.V., Zhavoronkova L.A., Boldyreva G.N., Kulikov M.A., Verkhlyutov V.M., Pronin I.N., Kornienko V.N. Resting state fMRI analysis experience using FSL in healthy subjects. *Medical Visualization.* 2017; 4: 6–17. (In Russian)
4. Rozovskaya R.I., Pechenkova E.V., Mershina E.A., Machinskaya R.I. fMRI Study of Retention of Images with Different Emotional Valence in the Working Memory. *Psychology. Journal of the Higher School of Economics.* 2014; 1 (11): 27–48. (In Russian)
5. Kulikova S.N., Peresedova A.V., Krotchenkova M.V., Bryukhov V.V., Trifonova O.V., Zavalishin I.A. Longitudinal study of cortical reorganization and structural changes in relapsing remitting multiple sclerosis with hand palsy. *Annals of Clinical and Experimental Neurology = Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii.* 2014; 1 (8): 22–29. (In Russian)
6. Biswal B., Yetkin F.Z., Haughton V.M., Hyde J.S. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn. Res. Med.* 1995; 34 (4): 537–541. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910340409>
7. Seliverstova E.V., Seliverstov Yu.A., Konovalov R.N., Illarionov S.N. Resting state FMRI: new possibilities for brain physiology and pathology studies. *Annals of Clinical and Experimental Neurology = Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii.* 2013; 4 (7): 39–44. (In Russian)
8. Buchbinder B.R. Functional magnetic resonance imaging. *Handb. Clin. Neurol.* 2016; 135: 61–92. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-53485-9.00004-0>
9. Friston K.J., Frith C.D., Fletcher P., Liddle P.F., Frackowiak R.S. Functional topography: multidimensional scaling and functional connectivity in the brain. *Cereb.*



- Cortex*. 1996; 6 (2): 156–164.
<https://doi.org/10.1093/cercor/6.2.156>
10. Friston K.J., Worsley K.J., Frackowiak R.S., Mazziotta J.C., Evans A.C. Assessing the significance of focal activations using their spatial extent. *Hum. Brain Mapp.* 1994; 1 (3): 210–220. <https://doi.org/10.1002/hbm.460010306>
 11. Foster B.L., Rangarajan V., Shirer W.R., Parvizi J. Intrinsic and task-dependent coupling of neuronal population activity in human parietal cortex. *Neuron*. 2015; 86: 578–590. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.03.018>
 12. Cole M., Bassett D., Power J., Braver T., Petersen S. Intrinsic and Task-Evoked Network Architectures of the Human Brain. *Neuron*. 2014; 83: 238–251. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.05.014>
 13. Spadone S., Penna S., Sestieri C., Betti V., Tosoni A., Perrucci M., Romani G., Corbetta, M. Dynamic reorganization of human resting-state networks during visuo-spatial attention. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2015; 112: 8112–8117. <https://doi.org/10.1073/pnas.1415439112>
 14. Kaufmann T., Alnæs D., Brandt C., Doan N., Kauppi K. Task modulations and clinical manifestations in the brain functional connectome in 1615 fMRI datasets. *NeuroImage*. 2017; 147: 243–252. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.11.073>
 15. Shine J., Bissett P., Bell P., Koyejo O., Balsters J. The dynamics of functional brain networks: Integrated network states during cognitive task performance. *Neuron*. 2016; 92: 544–554. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.09.018>
 16. Krienen F., Yeo T., Buckner R. Reconfigurable task-dependent functional coupling modes cluster around a core functional architecture. *Philosophical Transactions Royal Soc. B. Biol. Sci.* 2014; 369: 20130526. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0526>
 17. Gonzalez-Castillo J., Hoy C.W., Handwerker D., Robinson M.E., Buchanan L.C., Saad Z.S., Bandettini P. Tracking ongoing cognition in individuals using brief, whole-brain functional connectivity patterns. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2015; 112: 8762–8767. <https://doi.org/10.1073/pnas.1501242112>
 18. Sadaghiani S., Poline J.-B., Kleinschmidt A., D'Esposito M. Ongoing dynamics in large-scale functional connectivity predict perception. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2015; 112: 8463–8468. <https://doi.org/10.1073/pnas.1420687112>
 19. Lebedeva I.S., Kaleda V.G., Barkhatova A.N., Abramova L.I., Golimbet V.E., Petryajkin A.V., Semenova N.A., Akhadow T.A. Neuropsychological markers of cognitive disorders in paroxysmal schizophrenia. *Psychiatry*. 2010; 4 (46): 7–11. (In Russian)
 20. Luriya A.R. Highest cortical functions. 2nd. MSU, 1980. 271 p. (In Russian)
 21. Lezak M.D. Neuropsychological Assessment. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1983. <https://doi.org/10.1177/073428298600400111>
 22. Semenova O.A. Problems of studying executive functions of mental activity in humans. *Human physiology*. 2005; 6 (31): 715–723. <https://doi.org/10.1007/s10747-005-0120-2> (In Russian)
 23. Camilleri J.A., Müller V.I., Fox P., Laird A.R., Hoffstaedter F., Kalenscher T., Eickhoff S.B., Definition and characterization of an extended multiple-demand network. *NeuroImage*. 2018; 138–147. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.10.020>
 24. Crittenden B.M., Mitchell D.J., Duncan J. Task Encoding across the Multiple Demand Cortex Is Consistent with a Frontoparietal and Cingulo-Opercular Dual Networks Distinction. *J. Neurosci.* 2016; 36 (23): 6147–6155. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1466-17.2017>
 25. Amato M.P., Portaccio E., Goretti B., Zipoli V., Ricchiuti L., De Caro M. F., Patti F., Vecchio R., Sorbi S., Trojano M. The Rao's brief repeatable battery and stroop test: normative values with age, education and gender corrections in an Italian population. *Mult. Scler.* 2006; 12: 787–793. <https://doi.org/10.1177/1352458506070933>
 26. Fera F., Nicoletti G., Cerasa A., Romeo N., Gallo O., Gioia M.C., Arabia G., Pugliese P., Zappia M., Quattrone A. Dopaminergic modulation of cognitive interference after pharmacological washout in Parkinson's disease. *Brain Res. Bull.* 2007; 74: 75–83. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2007.05.009>
 27. Scarpina F., Tagini S. The stroop color and word test. *Front. Psychol.* 2017; 8: 1–8. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00557>
 28. Langenecker S.A. fMRI of healthy older adults during Stroop interference. *NeuroImage*. 2004; 21: 192–200. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.08.027>
 29. Glascher J., Adolphs R., Damasio H., Bechara A., Rudrauf D., Calamia M. et al. Lesion mapping of cognitive control and value-based decision making in the prefrontal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2012; 109: 14681–14686. <https://doi.org/10.1073/pnas.1206608109>
 30. Esterman M., Noonan S.K., Rosenberg M., Degutis J. In the zone or zoning out? Tracking behavioral and neural fluctuations during sustained attention. *Cereb. Cortex*. 2013; 23: 2712–2723. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs261>
 31. Hellyer P.J., Shanahan M., Scott G., Wise R.J., Sharp D.J., Leech R. The control of global brain dynamics: opposing actions of frontoparietal control and default mode networks on attention. *J. Neurosci.* 2014; 34: 451–461. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1853-13.2014>
 32. Song Y., Hakoda Y. An fMRI study of the functional mechanisms of Stroop/reverse-Stroop effects. *Behav. Brain. Res.* 2015; 290: 187–196. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.04.047>
 33. Yarets M.Yu., Sharova E.V., Smirnov A.S., Pogosbekyan Ye.L., Boldyreva G.N., Zaytsev O.S., Enikolopova O.S. Structural and functional organization of counting in executive functions examination. *I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity = Zh Vyssh Nerv Deiat IP Pavlova*. 2018; 2 (68): 1–14 (In Russian)
 34. Burbaud P., Camus O., Caille J.M., Biolac B., Allard M. Influence of individual strategies on brain activation pattern during cognitive tasks. *J. Neuroradiol.* 1999; 26: 59–65. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(00\)01099-5](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(00)01099-5)
 35. Sveljo O., Culić M., Koprivšek K., Lučić M. The functional neuroimaging evidence of cerebellar involvement in the simple cognitive task. *Brain Imaging Behav.* 2014; 8 (4): 480–486. <https://doi.org/10.1007/s11682-014-9290-3>
 36. Šveljo O., Koprivšek K., Lučić M., Prvulović N. Counting and language. *Prilozi*. 2012; 33 (1): 411–418.
 37. Donaldson D.I., Buckner R.L. Effective paradigm design. In: Jezzard, P., Matthews, P.M., Smith, S.M. (Eds.). *Functional MRI, an Introduction to Methods*. Oxford: Oxford University Press, 2003. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780192630711.003.0009>
 38. Khomskaya E.D., Neuropsychologiya. 4th. SPb.: Piter, 2005. 496 p. (In Russian)
 39. Whitfield-Gabrieli S., Nieto-Castanon A. Conn: A functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated



- brain networks. *Brain Connectivity*. 2012; 2 (3): 125–141. <https://doi.org/10.1089/brain.2012.0073>
40. Fonov V.S., Evans A.C., McKinsty R.C., Almlí C.R., Collins D.L. Unbiased nonlinear average age-appropriate brain templates from birth to adulthood. *NeuroImage*. 2009; 47 (1): 102. [https://doi.org/10.1016/s1053-8119\(09\)70884-5](https://doi.org/10.1016/s1053-8119(09)70884-5)
41. Stiers P., Goulas A. Functional connectivity of task context representations in prefrontal nodes of the multiple demand network. *Brain Structure and Function*. 2018; 223 (5): 2455–2473. <https://doi.org/10.1007/s00429-018-1638-9>
42. Harrison B.J., Shaw M., Yücel M., Purcell R., Brewer W.J., Strother S.C., Egan G.F., Olver J.S., Nathan P.J., Pantelis C. Functional connectivity during Stroop task performance. *Neuroimage*. 2005; 24 (1): 181–191. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.08.033>
43. Anderson J.S., Shah L.M., Nielsen J.A. Specialty imaging. Functional MRI. First edition. Amirsys Publishing, Inc, 2014. 298 p.
44. Stoeckel C., Gough P.M., Watkins K.E., Devlin J.T. Supra-marginal gyrus involvement in visual word recognition. *Cortex*. 2009; 45 (9): 1091–1096. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.12.004>
45. Segal E., Petrides M. Functional activation during reading in relation to the sulci of the angular gyrus region. *Eur. J. Neurosci*. 2013; 38 (5): 2793–2801. <https://doi.org/10.1111/ejn.12277>
46. Seghier M.L. The Angular Gyrus: Multiple Functions and Multiple Subdivisions. *The Neuroscientist*. 2013; 19 (1): 43–61. <https://doi.org/10.1177/1073858412440596>
47. Onitsuka T., Shenton M.E., Salisbury D.F., Dickey C.C., Kasai K., Toner S.K., Frumin M., Kikinis R., Jolesz F.A., McCarley R.W. Middle and Inferior Temporal Gyrus Gray Matter Volume Abnormalities in Chronic Schizophrenia: An MRI Study. *Am. J. Psychiatry*. 2004; 161: 1603–1611. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.9.1603>
48. Tailor K.S., Seminowicz D.A., Davis K.D. Two systems of resting state connectivity between the insula and cingulate cortex. *Hum. Brain Mapp*. 2009; 30 (9): 2731–2745. <https://doi.org/10.1002/hbm.20705>
49. Luria A.R. Higher Cortical Functions in Man. Moscow University Press, 1962. Library of Congress Number: 65-11340. (In Russian)
50. Blumenfeld R.S., Parks C.M., Yonelinas A.P., Ranganath C. Putting the pieces together: the role of dorsolateral prefrontal cortex in relational memory encoding. *J. Cogn. Neurosci*. 2011; 23 (1): 257–265. <https://doi.org/10.1162/jocn.2010.21459>
51. Koechlin E., Hyafil A. Anterior prefrontal function and the limits of human decision making. *Science*. 2007; 318: 594–598. <https://doi.org/10.1126/science.1142995>
52. Warburton E., Wise R.J.S., Price C.J., Weiller C., Hadar U., Ramsay S., Frackowiak R.J.S. Noun and verb retrieval by normal subjects: studies with PET. *Brain*. 1996; 119: 159–179. <https://doi.org/10.1093/brain/119.1.159>

Для корреспонденции*: Морозова Софья Николаевна – 125367 Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ “НЦН”. Тел.: 8-905-743-99-98. E-mail: kulikovasn@gmail.com

Морозова Софья Николаевна – канд. мед. наук, научный сотрудник отделения лучевой диагностики ФГБНУ “НЦН”, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-9093-344X>

Кремнева Елена Игоревна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения лучевой диагностики ФГБНУ “НЦН”, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-9396-6063>

Гаджиева Зухра Шарипутдиновна – канд. мед. наук, врач-невролог 3-го неврологического отделения ФГБНУ “НЦН”, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-7498-4063>

Ахметзянов Булат Митхатович – канд. мед. наук, врач-рентгенолог, обособленное подразделение Филиал ООО “ПЭТ-Технолдж”, Уфа. <https://orcid.org/0000-0003-4461-3338>

Кротенкова Марина Викторовна – доктор мед. наук, заведующая отделением лучевой диагностики ФГБНУ “НЦН”, Москва. <https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>

Добрынина Лариса Анатольевна – доктор мед. наук, заведующая 3 неврологическим отделением ФГБНУ “НЦН”, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-9929-2725>

Contact*: Sofya N. Morozova – 80, Volokolamskoye shosse, 125367, Moscow, Russia. Research Center of Neurology. Phone: +7-905-743-99-98. E-mail: kulikovasn@gmail.com

Sofya N. Morozova – Cand. of Sci. (Med.), research fellow in radiology department, Research center of neurology, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-9093-344X>

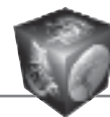
Elena I. Kremneva – Cand. of Sci. (Med.), major research fellow in radiology department, Research center of neurology, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-9396-6063>

Zukhra Sh. Gadzhieva – Cand. of Sci. (Med.), neurologist of 3rd neurological department, Research center of neurology, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-7498-4063>

Bulat M. Akhmetzyanov – Cand. of Sci. (Med.), radiologist, “PET-Technology” LLC, Ufa, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-4461-3338>

Marina V. Krotenkova – Doct. of Sci. (Med.), head of the radiology department, Research center of neurology, Moscow. <https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>

Larisa A. Dobrynina – Doct. of Sci. (Med.), head of the 3rd neurological department, Research center of neurology, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-9929-2725>



ISSN 1607-0763 (Print); ISSN 2408-9516 (Online)
<https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-131-137>

Исследование нарушений функциональных связей между сетью пассивного режима работы мозга и структурами мозжечка у пациентов с легкой черепно-мозговой травмой в острой стадии по данным фМРТ состояния покоя

© Ублинский М.В.^{1, 2*}, Семенова Н.А.^{1, 2}, Манжурцев А.В.^{1, 2},
Меньщиков П.Е.², Яковлев А.Н.², Ахадов Т.А.¹

¹ Институт биохимической физики РАН имени Н.М. Эммануэля; 119334 Москва, ул. Косыгина, 4, Российская Федерация

² НИИ неотложной детской хирургии и травматологии ДЗ г. Москвы; 119180 Москва, ул. Большая Полянка, д. 22, Российская Федерация

Легкая черепно-мозговая травма (лЧМТ) является наиболее распространенным неврологическим повреждением у детей, поэтому чрезвычайно важно идентифицировать и проанализировать биомаркеры, которые могут помочь в процессах лечения и выздоровления пациента с лЧМТ.

Цель исследования: подтвердить гипотезу о том, что нарушения функциональных связей между неповрежденным мозжечком и узлами сети DMN включены в симптоматическое проявление лЧМТ.

Методы. Обследованы 28 МР-негативных пациентов с лЧМТ в возрасте от 12 до 17 лет (средний возраст 14,7 года). Контрольная группа состояла из 23 здоровых детей. Все МРТ-исследования проводились на сканере Philips Achieva dStream 3,0 Тл, оборудованном 32-канальной головной катушкой Philips dStream. Проведена фМРТ состояния покоя (ЕРI последовательность, TR = 3000 мс, время эха (TE) = 30 мс, 80 динамиков с динамическим временем сканирования 3 с). Данные фМРТ обработаны с использованием программного пакета CONN.

Результаты. Не обнаружено статистически значимого различия в значениях коэффициентов функциональных связей между областями сети DMN в группах пациентов и контроля. Межгрупповой анализ выявил статистически значимое ($p < 0,05$) различие в нейронных связях между частями DMN и червем мозжечка (vermis, структурная часть мозжечка): положительная связь в контрольной группе и отрицательная связь в группе пациентов.

Заключение. Выявленные изменения в нейрональных связях между областями DMN и мозжечка у пациентов с лЧМТ в остром периоде могут быть начальным этапом повреждений, приводящих к когнитивному дефициту, который может развиваться в будущем.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, функциональная магнитно-резонансная томография, легкая черепно-мозговая травма, мозжечок

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Ублинский М.В., Семенова Н.А., Манжурцев А.В., Меньщиков П.Е., Яковлев А.Н., Ахадов Т.А. Исследование нарушений функциональных связей между сетью пассивного режима работы мозга и структурами мозжечка у пациентов с легкой черепно-мозговой травмой в острой стадии по данным фМРТ состояния покоя. *Медицинская визуализация*. 2020; 24 (2): 131–137.

<https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-131-137>

Поступила в редакцию: 19.12.2019. Принята к печати: 27.04.2020. Опубликовано online: 19.06.2020.



Dysfunction of cerebellum functional connectivity between default mode network and cerebellar structures in patients with mild traumatic brain injury in acute stage. rsfMRI study

© Maxim V. Ublinskiy^{1, 2*}, Nataliya A. Semenova^{1, 2}, Andrei V. Manzhurtsev^{1, 2}, Petr E. Menshchikov², Alexey N. Yakovlev², Tolibdzhon A. Akhadov¹

¹ Institute of biochemical physics (IBCP) RAS; 4, Kosygina str., 119334 Moscow, Russian Federation

² Clinical and research institute of emergency pediatric surgery and trauma; 22, Bol'shaya Polyanka str., 119180 Moscow, Russian Federation

Mild traumatic brain injury (mTBI) is the most common neurological damage in children that's why it is extremely important to identify and analyze biomarkers that can help in predicting patient's treatment and recovery in period of mTBI. Aim of this study is to verify a hypothesis that functional connectivity disturbances between intact cerebellum and DMN nodes are included in symptomatic manifestation of mTBI.

Methods. 28 MR negative patients with mTBI were studied in age from 12 to 17 years (mean age – 14.7 years). The control group consisted of 23 healthy children. All MRI studies were performed on a Philips Achieva Stream 3.0 T scanner equipped with a 32-channel Philips dStream head coil. A 4 min rsfMRI gradient-echo echo planar imaging (EPI) sequence was acquired (TR = 3000 ms, echo time (TE) = 30 ms, 80 dynamics with dynamic scan time = 3 s). fMRI data were processed using functional connectivity toolbox CONN.

Results. No statistically significant differences in correlation strengths between control group and group of patients were detected as a result of DMN analysis. Intergroup seed-based correlation ROI analysis revealed statistically significant ($p < 0.05$) difference in links between DMN regions and vermis (cerebellum): positive link in control group and negative link in group of patients.

Conclusions. The revealed changes in DMN neuronal connection and cerebellar regions in acute stage of mTBI patients can be an initial step of damages leading to cognitive deficit which can be developed in future.

Keywords: magnetic resonance imaging, functional magnetic resonance imaging, mild traumatic brain injury; cerebellum

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

For citation: Ublinskiy M.V., Semenova N.A., Manzhurtsev A.V., Menshchikov P.E., Yakovlev A.N., Akhadov T.A. Dysfunction of cerebellum functional connectivity between default mode network and cerebellar structures in patients with mild traumatic brain injury in acute stage. rsfMRI study. *Medical Visualization*. 2020; 24 (2): 131–137. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-131-137>

Received: 19.12.2019.

Accepted for publication: 27.04.2020.

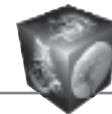
Published online: 19.06.2020.

Введение

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) обычно классифицируется на легкую, среднюю или тяжелую, согласно данным показателя шкалы комы Глазго, продолжительности потери сознания и посттравматической амнезии (потеря памяти события после травмы) [1, 2]. В структуре ЧМТ у детей отмечается четкая распространенность легкой травмы, на которую приходится более 60–85% случаев.

Детская легкая ЧМТ (лЧМТ) является наиболее распространенным неврологическим повреждением у детей и связана не только с острыми, но и с хроническими нейроразвивающимися осложнениями [3, 4]. Симптомы сотрясения мозга и постконтузионного синдрома включают бессознательное состояние, амнезию, нарушение сна, поведен-

ческие изменения (например, раздражительность), нарушение когнитивной функции (например, замедленный ответ), соматические симптомы (например, головную боль), когнитивные симптомы (например, ощущение “мозгового тумана”) и/или эмоциональные симптомы (например, эмоциональную лабильность) [5, 6]. Хотя часто считается, что полное выздоровление происходит в течение 3 мес после лЧМТ, в некоторых случаях симптомы могут иметь долгосрочный характер [6]. До сих пор правильное подтверждение диагноза лЧМТ зачастую является трудоемким процессом. Стандартный протокол клинической нейровизуализации не всегда помогает определить малейшие изменения в микроструктуре и функционировании головного мозга после ЧМТ,



хотя эти изменения могут быть причиной различных негативных посттравматических симптомов. Вот почему чрезвычайно важно определить и проанализировать биомаркеры, которые могут помочь в прогнозировании лечения и восстановления пациента в периоде лЧМТ.

Функциональная МРТ (фМРТ) в состоянии покоя (*resting state fMRI, rsfMRI*) фокусируется на спонтанных флуктуациях низкой частоты ($<0,1$ Гц) в сигнале, зависящем от уровня оксигенации крови (BOLD) [7]. Этот метод позволяет изучать функциональную связанность паттернов мозга и взаимодействия нейросетей головного мозга в состоянии покоя, когда субъект не выполняет никаких задач (в отличие от фМРТ, основанной на предъявлении стимула и выполнении задачи) [6, 8]. Применение этого метода позволяет идентифицировать различные сети состояний покоя (RSN). Наиболее фундаментальной RSN является “сеть по умолчанию” – сеть пассивного режима работы мозга (DMN, *default mode network*), которая может быть разделена на заднюю поясную извилину (PCC), предклинье (PC), медиальную префронтальную кору и двусторонние височно-теменные коры [9]. Эти структуры входят в состав различных нейросетей головного мозга, отвечающих за важные когнитивные функции [10, 11]. Известно, что DMN деактивируется в ходе выполнения целевых задач (*goal-directed tasks*), поэтому она также считается противовесом когнитивным нейросетям, отвечающим за принятие решений и проявления внимания [6, 12].

Одним из наиболее распространенных симптомов лЧМТ является головокружение, как правило, происходящее в результате нарушения координации движений [13]. Структурой головного мозга, которая играет важнейшую роль в регуляции двигательной активности, является мозжечок. Этот регион участвует в координации добровольного двигательного движения, баланса, равновесия и тонуса мышц.

Ряд исследований [14–16] показывает, что даже при отсутствии прямого воздействия ЧМТ на область мозжечка функциональное состояние данной структуры мозга может быть нарушено.

Несмотря на влияние лЧМТ на ряд функций мозжечка, количество фМРТ-исследований, касающихся анализа его работы при сотрясении головного мозга, крайне мало даже в случае с исследованием взрослых пациентов. Так, авторы [17–19] при слуховой парадигме фМРТ отмечают гиперактивацию поясной извилины и мозжечка и одновременно с этим отсутствие изменений в работе DMN у взрослых пациентов с лЧМТ.

Цель исследования

С помощью метода rsfMRI обратиться к анализу функциональных связей, проходящих через структуры неповрежденного мозжечка у детей с лЧМТ в остром периоде.

Материал и методы

Исследовано 28 пациентов, госпитализированных в НИИ НДХиТ (Москва) с подтвержденным диагнозом лЧМТ. Критериями включения в группу пациентов являлись показатель шкалы комы Глазго (GCS) = 13–15 (при поступлении в приемное отделение НИИ НДХиТ) и один из следующих симптомов: потеря сознания (LOC), посттравматическая амнезия (PTA) или рвота. У всех пациентов диагностировано сотрясение головного мозга. Средний возраст группы пациентов составил $14,7 \pm 1,8$ года.

Контрольная группа состояла из 23 здоровых детей, соответствующих группе пациентов по возрасту ($13,1 \pm 2,6$ года) и не имеющих предшествующего диагноза ЧМТ или неврологических или психических расстройств.

МРТ-исследование проводили в течение $2,1 \pm 1,05$ дня (диапазон 1–3 дня) после факта получения травмы, что является острым периодом лЧМТ. Для проведения фМРТ-исследования использовалась эхопланарная импульсная последовательность (TR = 3000 мс, TE = 30 мс, EPI factor 39, область обзора (FOV) 220 мм, размер вокселя $2 \times 2 \times 2$, количество срезов 30, число динамик 80, длительность одной динамики 3 с). Длительность фМРТ-исследования 4 мин. Испытуемых просили расслабиться и не фокусировать свое внимание на чем-то конкретном. Все МРТ-исследования проводились на сканере Philips Achieva dStream 3,0 Тл, оснащенном 32-канальной головной катушкой Philips dStream. Также были выполнены следующие соответствующие стандартному протоколу исследования пациентов с ЧМТ последовательности:

1) three-dimensional (3D) turbo field echo (TFE) T1-weighted images (TE = 3.7 ms; TR = 8.1 ms; flip angle = 8 deg; FOV = 240 mm; slice thickness = 1.0 mm);

2) axial T2-weighted turbo spin echo (TSE) images (TE = 80 ms; TR = 3 sec; FOV = 230 mm; slice thickness = 4 mm);

3) axial T2-weighted fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) images (TE = 125 ms; TR = 11 s; inversion time [TI] = 2.8 s; FOV = 230 mm; slice thickness = 4 mm);

4) axial susceptibility weighted images (SWI) (TE = 20 ms, TR = 29 ms, flip angle = 15°, slice thickness = 2.0 mm).

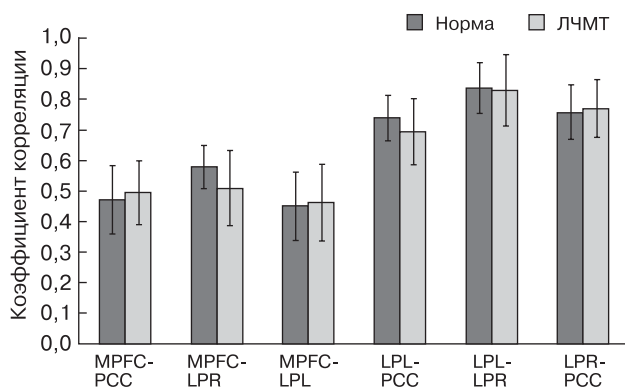


Рис. 1. Результаты межгруппового анализа силы корреляционных связей между областями DMN.

Fig. 1. Results of intergroup analysis of the correlations strength between DMN regions.

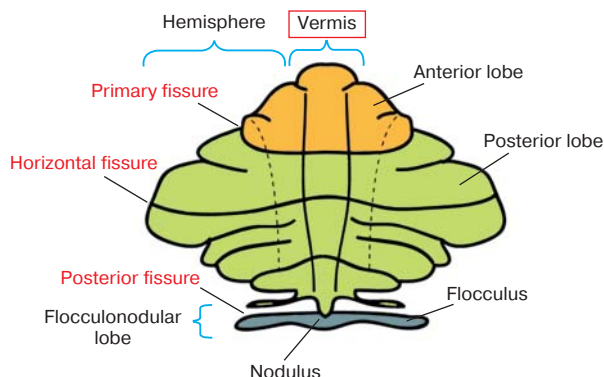


Рис. 2. Расположение червя (vermis) в структуре мозжечка.

Fig. 2. Location of vermis in cerebellum.

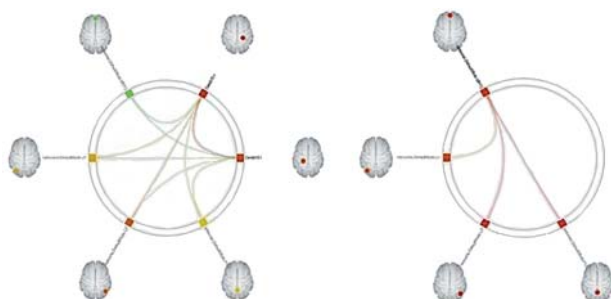


Рис. 3. Диаграммы нейросвязей между областями DMN и червем мозжечка в программе CONN. Слева – группа нормы, справа – пациенты с ЛЧМТ.

Fig. 3. Map of correlation links between DMN regions and vermis in CONNsoftware package. left – control group, right – group of patients

Условия проведения исследования (МР-томограф и протокол сканирования) были одинаковыми для обеих групп.

Сначала мы выполнили стандартную предварительную обработку данных rsfMRI, которая включала извлечение мозга (brain extraction, программное отделение структур головного мозга от костей черепа), коррекцию движения и пространственное сглаживание с использованием гауссова ядра со значением ширины на уровне половинной амплитуды (FWHM) 8 мм и высокочастотный временной фильтр с отсечкой 100 с. Затем для каждого испытуемого проводилось совмещение сканов rsfMRI со сканами анатомических структур с высоким разрешением в последовательности T1-3D с использованием аффинных линейных преобразований и далее регистрировалось в стандартном пространстве Монреальского неврологического института (MNI) с использованием аффинных линейных преобразований с 12 степенями свободы.

Для дальнейшей обработки данных rsfMRI использовали корреляционный анализ интересующей области (SBC), встроенный в программный пакет CONN, работающий в оболочке MATLAB и специализирующийся на исследовании работы нейросетей головного мозга. В основе данной программы лежит формирование карты нейронных связей между областями мозга. В качестве параметра, определяющего силу этих корреляционных связей, используется коэффициент корреляции Фишера. Программа CONN использует в качестве анатомического атласа структур головного мозга атлас FSL Harvard-Oxford.

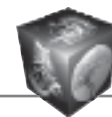
Результаты

У всех пациентов с диагнозом ЛЧМТ не обнаружено видимых МР-изменений в структуре головного мозга.

В результате проведенного анализа для областей головного мозга, входящих в состав нейросети DMN, никаких статистически значимых различий в силе корреляционных связей между группами нормы и патологии не выявлено (рис. 1).

Затем мы провели анализ степени связанности структурных областей мозжечка (рис. 2) и областей DMN.

Межгрупповой анализ выявил статистически значимое ($p < 0,05$) различие в нейронных связях между частями DMN и червем мозжечка (vermis, структурная часть мозжечка): положительная связь в контрольной группе и отрицательная связь в группе пациентов (рис. 3).



Обсуждение

Предыдущие исследования сети DMN в состоянии покоя в периоде лЧМТ демонстрируют противоречивые результаты. Ряд авторов обнаружили увеличение функциональной связности нейросети. Эти увеличения интерпретированы как компенсационные или адаптивные механизмы, поскольку они часто коррелировали с когнитивными результатами [6, 20, 21]. В других работах описана картина снижения функциональной связи между узлами DMN [17, 22].

Мы не нашли никаких изменений в функциональной целостности сети DMN у детей с лЧМТ в остром периоде. Зато мы обнаружили функциональные нарушения связей, касающихся структур мозжечка.

Повреждение мозжечка приводит к постуральному дефициту (нарушению равновесия) [23, 24]; данный факт приобретает заметное значение, учитывая характер симптомов в периоде лЧМТ [25, 26].

При лЧМТ повреждение непосредственно самого мозжечка происходит гораздо реже, чем супратенториальная травма [27], хотя различные радиологические исследования ЧМТ подтверждают, что воздействие на мозжечок часто происходит даже тогда, когда первоначальная травма непосредственно не связана с этой структурой [18, 28]. Поэтому, безусловно, важно получить полное представление о факторах, приводящих к такому повреждению мозжечка.

Ряд клинических исследований рассматривают мозжечок как структуру, участвующую в когнитивных функциях. Так, в работах [15, 29] показано, что нарушения в задачах обучения и планирования, а также недостаточная осведомленность о неправильных ответах коррелировали с повреждением мозжечка. Эти результаты, предполагающие функциональную связь между мозжечком и структурами, выполняющими когнитивные функции, подтверждаются доказательствами связи мозжечка и области префронтальной коры, которая, как известно, отвечает за пространственную память [30]. Область MPFC, входящая в состав DMN, вовлечена в процессы внимания, рабочей памяти и долговременной памяти [31, 32]. Показано, что другой важный узел DMN – область РСС – претерпевал функциональные изменения, коррелирующие с общей картиной когнитивных нарушений у пациентов с ЧМТ [14, 23]. Таким образом, поведенческий дефицит когнитивных функций, зачастую наблюдаемый у пациентов с лЧМТ, может свидетельствовать об уязвимости функционального состояния мозжечка.

В нашей работе мы зафиксировали достоверно значимое снижение функциональной связи сети DMN и червем мозжечка. Червь мозжечка является существенной структурой мозжечка, играющей важную роль в вестибуло-окулярной системе, которая участвует в изучении основных двигательных навыков в головном мозге [33]. Также известно, что червь мозжечка помогает в синхронизации зрительных и двигательных функций [34].

Поскольку все обследуемые нами пациенты имели симптомы, характерные для сотрясения головного мозга, можно утверждать, что лЧМТ воздействует на функциональную целостность мозжечка.

Полученные результаты подтверждают выдвинутую нами гипотезу, что лЧМТ у детей вызывает нарушение функциональной связи между областями DMN и структурами мозжечка, в частности червем мозжечка.

Таким образом, учитывая важную роль структур DMN в когнитивной функции мозга, наши результаты изменений нейронной связи DMN и областей мозжечка у пациентов с лЧМТ в остром периоде могут дать представление о лежащих в основе механизмах снижения когнитивных функций на фоне отсутствия структурных МР-изменений. Мы уверены, что дальнейшие исследования в этой области продемонстрируют, может ли анализ функциональной целостности DMN служить биомаркером для мониторинга восстановления пациентов при лЧМТ.

**Работа выполнена
при финансовой поддержке
РНФ, проект 18-13-00030
и РФФИ, проект 18-315-00165.**

Участие авторов

Ублинский М.В. – концепция и дизайн исследования, проведение исследования, сбор и обработка данных, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация полученных данных, написание текста, подготовка и редактирование текста, участие в научном дизайне, подготовка, создание опубликованной работы, ответственность за целостность всех частей статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Семенова Н.А. – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация полученных данных, написание текста, подготовка и редактирование текста, подготовка, создание опубликованной работы, утверждение окончательного варианта статьи.

Манжурцев А.В. – проведение исследования, сбор и обработка данных, статистическая обработка данных.

Меньщиков П.Е. – статистическая обработка данных, анализ и интерпретация полученных данных.



Яковлев А.Н. – проведение исследования, сбор и обработка данных.

Ахадов Т.А. – концепция и дизайн исследования, участие в научном дизайне, утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' participation

Ublinskiy M.V. – concept and design of the study, conducting research, collection and analysis of data, statistical analysis, analysis and interpretation of the obtained data, writing text, text preparation and editing, participation in scientific design, preparation and creation of the published work, responsibility for the integrity of all parts of the article, approval of the final version of the article.

Semenova N.A. – concept and design of the study, analysis and interpretation of the obtained data, writing text, text preparation and editing, preparation and creation of the published work, approval of the final version of the article.

Manzhurtsev A.V. – conducting research, collection and analysis of data, statistical analysis.

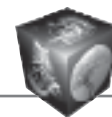
Menshchikov P.E. – statistical analysis, analysis and interpretation of the obtained data.

Yakovlev A.N. – conducting research, collection and analysis of data.

Akhadov T.A. – concept and design of the study, participation in scientific design, approval of the final version of the article.

Список литературы [References]

1. Stein S.C., Spettell C. The Head Injury Severity Scale (HISS): a practical classification of closed-head injury. *Brain Injury*. 1995; 9 (5): 437–444. <https://doi.org/10.3109/02699059509008203>
2. Levin H.S., Diaz-Arrastia R.R. Diagnosis, prognosis, and clinical management of mild traumatic brain injury. *The Lancet Neurology*. 2015; 14 (5): 506–517. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(15\)00002-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(15)00002-2)
3. Hunter J.V., Wilde E.A., Tong K.A., Holshouser B.A. Emerging Imaging Tools for Use with Traumatic Brain Injury Research. *J. Neurotrauma*. 2012; 29 (4): 654–671. <https://doi.org/10.1089/neu.2011.1906>
4. Shenton M.E., Hamoda H.M., Schneiderman J.S., Bouix S., Pasternak O., Rath Y., Vu M.-A., Purohit M.P., Helmer K., Koerte I., Lin A.P., Westin C.-F., Kikinis R., Kubicki M., Stern R.A., Zafonte R. A review of magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging findings in mild traumatic brain injury. *Brain Imaging Behav*. 2012; 6: 137–192. <https://doi.org/10.1007/s11682-012-9156-5>
5. Rutland-Brown W., Langlois J.A., Thomas K.E., Xi Y.L. Incidence of traumatic brain injury in the United States, 2003. *J. Head Trauma Rehabil*. 2006; 21 (6): 544–548.
6. Zhou Y., Milham M.P., Lui Y.W., Miles L., Reaume J., Sodickson D.K., Grossman R.I., Ge Y. Default-mode network disruption in mild traumatic brain injury. *Radiology*. 2012; 265 (3): 882–892. <https://doi.org/10.1148/radiol.12120748>
7. Cordes D., Haughton V.M., Arfanakis K., Carew J.D., Turski P.A., Moritz C.H., Quigley M.A., Meyerand M. E. Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in “resting-state” data. *Am. J. Neuroradiol*. 2001; 22 (7): 1326–1333.
8. Gusnard D.A., Raichle M.E. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat. Rev. Neurosci*. 2001; 2 (10): 685. <https://doi.org/10.1038/35094500>
9. Raichle M.E., Snyder A.Z. A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *Neuroimage*. 2007; 37 (4): 1083–1090. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.02.041>
10. Gilbert D.T., Wilson T.D. Prospection: Experiencing the future. *Science*. 2007; 317 (5843): 1351–1354. <https://doi.org/10.1126/science.1144161>
11. Buckner R.L., Andrews Hanna J.R., Schacter D.L. The brain's default network. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 2008; 1124 (1): 1–38. <https://doi.org/10.1196/annals.1440.011>
12. Sharp D.J., Beckmann C.F., Greenwood R., Kinnunen K.M., Bonnelle V., De Boissezon X., Powell J.H., Counsell S.J., Patel M.C., Leech R. Default mode network functional and structural connectivity after traumatic brain injury. *Brain*. 2011; 134 (8): 2233–2247. <https://doi.org/10.1093/brain/awr175>
13. Fife T.D. Persistent vertigo and dizziness after mild traumatic brain injury. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 2015; 1343: 97–105. <https://doi.org/10.1111/nyas.12678>
14. Park E., Ai J., Baker A.J. Cerebellar injury: clinical relevance and potential in traumatic brain injury research. *Prog. Brain Res*. 2007; 161: 327–338. [https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(06\)61023-6](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(06)61023-6)
15. Potts M.B., Adwanikar H., Noble-Haesslein L.J. Models of traumatic cerebellar injury. *Cerebellum*. 2009; 8 (3): 211–221. <https://doi.org/10.1007/s12311-009-0114-8>
16. Spanos G.K., Wilde E.A., Bigler E.D., Cleavinger H.B., Fearing M.A., Levin H.S., Li X., Hunter J.V. Cerebellar atrophy after moderate-to-severe pediatric traumatic brain injury. *Am. J. Neuroradiol*. 2007; 28 (3): 537–542.
17. Mayer A.R., Mannell M.V., Ling J., Elgie R., Gasparovic C., Phillips J.P., Doezema D., aYeo R.A. Auditory orienting and inhibition of return in mild traumatic brain injury: A fMRI study. *Hum. Brain Mapp*. 2009; 30: 4152–4166. <https://doi.org/10.1002/hbm.20836>
18. Yang Z., Yeo R., Pena A., Ling J., Klimaj S., Campbell R., Doezema D., Mayer A. A fMRI Study of Auditory Orienting and Inhibition of Return in Pediatric Mild Traumatic Brain Injury. *J. Neurotrauma*. 2012; 26: 2124–2136. <https://doi.org/10.1089/neu.2012.2395>
19. Mayer A.R., Yang Z., Yeo R.A., Pena A., Ling J.M., Mannell M.V., Stippler M., Mojtahed K. A functional MRI study of multimodal selective attention following mild traumatic brain injury. *Brain Imaging Behav*. 2012; 6: 343–354. <https://doi.org/10.1007/s11682-012-9178-z>
20. Shumskaya E., Andriessen T.M., Norris D.G., Vos P.E. Abnormal whole-brain functional networks in homogeneous acute mild traumatic brain injury. *Neurology*. 2012; 79 (2): 175–182. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e31825f04fb>
21. Bonnelle V., Leech R., Kinnunen K.M., Ham T.E., Beckmann C.F., Boissezon X., Greenwood R.J., Sharp D.J. Default mode network connectivity predicts sustained attention deficits after traumatic brain injury. *J. Neurosci*. 2011; 31 (38): 13442–13451. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1163-11.2011>
22. Arenivas A., Diaz-Arrastia R., Spence J., Cullum C.M., Krishnan K., Bosworth C., Culver C., Kennard B., Marquez



- de la Plata C. Three approaches to investigating functional compromise to the default mode network after traumatic axonal injury. *Brain Imaging Behav.* 2014; 8 (3): 407–419. <https://doi.org/10.1007/s11682-012-9191-2>
23. Horak F.B., Diener H.C. Cerebellar control of postural scaling and central set in stance. *J. Neurophysiol.* 1994; 72(2): 479–493. <https://doi.org/10.1152/jn.1994.72.2.479>
 24. Eierud C., Craddock R.C., Fletcher S., Aulakh M., King-Casas B., Kuehl D., LaConte S.M. Neuroimaging after mild traumatic brain injury: review and meta-analysis. *NeuroImage: Clinical.* 2014; 4: 283–294. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.12.009>
 25. Guskiewicz K. M., Mihalik J.P., Shankar V., Marshall S.W., Crowell D.H., Oliaro S.M., Ciocca M.F., Hooker D.N. Measurement of head impacts in collegiate football players: relationship between head impact biomechanics and acute clinical outcome after concussion. *Neurosurgery.* 2007; 61 (6): 1244–1253. <https://doi.org/10.1097/scs.0b013e31816a2e83>
 26. McCrea M., Guskiewicz K.M., Marshall S.W., Barr W., Randolph C., Cantu R.C., Onate J.A., Yang J., Kelly J.P. Acute effects and recovery time following concussion in collegiate football players: the NCAA Concussion Study. *JAMA.* 2003; 290 (19): 2556–2563. <https://doi.org/10.1001/jama.290.19.2556>
 27. Tsai F.Y., Teal J.S., Itabashi H.H., Huprich J.E., Hieshima G.B., Segall H.D. Computed tomography of posterior fossa trauma. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1980; 4 (3): 291–305.
 28. Soto-Ares G., Vinchon M., Delmaire C., Abecidan E., Dhellemes P., Pruvo J.P. Cerebellar atrophy after severe traumatic head injury in children. *Childs Nerv. Syst.* 2001; 17 (4–5): 263–269. <https://doi.org/10.1007/s003810000411>
 29. Fiez J.A., Petersen S.E., Cheney M.K., Raichle M.E. Impaired non-motor learning and error detection associated with cerebellar damage. A single case study. *Brain.* 1992; 115 (Pt 1): 155–178. <https://doi.org/10.1093/brain/115.1.155>
 30. Middleton F.A., Strick P.L. Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science.* 1994; 266 (5184): 458–461. <https://doi.org/10.1126/science.7939688>
 31. Riga D., Matos M.R., Glas A., Smit A.B., Spijker S., Van den Oever M.C. Optogenetic dissection of medial prefrontal cortex circuitry. *Frontiers Syst. Neurosci.* 2014; 8: 230. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00230>
 32. Van den Oever M.C., Spijker S., Smit A.B., De Vries T.J. Prefrontal cortex plasticity mechanisms in drug seeking and relapse. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2010; 35: 276–228. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.11.016>
 33. Ito M. Cerebellar Control of the Vestibulo-Ocular Reflex-Around the Flocculus Hypothesis. *Annual Rev. Neurosci.* 1982; 5: 275–296. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.05.030182.001423>
 34. Lisberger S. The neural basis for learning of simple motor skills. *Science.* 1988; 242 (4879): 728–735. <https://doi.org/10.1126/science.3055293>

Для корреспонденции*: Ублинский Максим Вадимович – 119180 Москва, ул. Большая Полянка, д. 22. НИИ неотложной детской хирургии и травматологии ДЗ г. Москвы. Тел.: +7-929-620-21-77. E-mail: maxublinsk@mail.ru

Ублинский Максим Вадимович – канд. биол. наук, научный сотрудник НИИ НДХИТ, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-4627-9874>. Тел.: +7-929-620-21-77. E-mail: maxublinsk@mail.ru

Семенова Наталия Александровна – доктор биол. наук, главный научный сотрудник НИИ НДХИТ; ведущий научный сотрудник ИБХФ РАН, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-6539-4616>. Тел.: +7-916-536-79-56. E-mail: nmr-semen@mail.ru

Манжурцев Андрей Валерьевич – канд. физ.-мат. наук, научный сотрудник НИИ НДХИТ; научный сотрудник ИБХФ РАН, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-5022-9952>. Тел.: +7-915-139-46-05. E-mail: andrey.man.93@gmail.com

Меньщиков Петр Евгеньевич – канд. физ.-мат. наук, научный сотрудник ИБХФ РАН, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-8193-6991>. Тел.: +7-903-120-30-33. E-mail: peeterem@gmail.com

Яковлев Алексей Николаевич – научный сотрудник ИБХФ РАН, Москва. <https://orcid.org/0000-0003-1736-6503>. Тел.: +7-916-599-66-09. E-mail: yakovlevalekcej@bk.ru

Ахадов Толибджон Абдуллаевич – доктор мед. наук, профессор, руководитель отдела лучевых методов диагностики НИИ НДХИТ, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-3235-8854>. Тел.: +7-495-633-58-03, +7-915-332-20-87. E-mail: akhadov@mail.ru

Contact*: Maxim V. Ublinskiy – 119180 Moscow, Bolshaya Polyanka str., 22. Clinical and Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Trauma. Phone: +7-929-620-21-77. E-mail: maxublinsk@mail.ru

Maxim V. Ublinskiy – Cand. of Sci. (Biol.), researcher, clinical and research institute of emergency pediatric surgery and trauma, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-4627-9874>. Phone: +7-929-620-21-77. E-mail: maxublinsk@mail.ru

Nataliya A. Semenova – Doct. of Sci. (Biol.), chief researcher clinical and research institute of emergency pediatric surgery and trauma; leading researcher Institute of biochemical physics RAS, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-6539-4616>. Phone: +7-916-536-79-56. E-mail: nmr-semen@mail.ru

Andrei V. Manzhurtsev – Cand. of Sci. (Phys.-Math.), researcher, clinical and research institute of emergency pediatric surgery and trauma, researcher, Institute of biochemical physics RAS, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-5022-9952>. Phone: +7-915-139-46-05. E-mail: andrey.man.93@gmail.com

Petr E. Menshchikov – Cand. of Sci. (Phys.-Math.), researcher, Institute of biochemical physics RAS, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-8193-6991>. Phone: +7-903-120-30-33. E-mail: peeterem@gmail.com

Alexey N. Yakovlev – researcher, Institute of biochemical physics RAS, Moscow. <https://orcid.org/0000-0003-1736-6503>. Phone: +7-916-599-66-09. E-mail: yakovlevalekcej@bk.ru

Toilibdzhon A. Akhadov – Professor, Doct. of Sci. (Med.), head of radiology department, Clinical and Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Trauma, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-3235-8854>. Phone: +7-495-633-58-03, +7-915-332-20-87. E-mail: akhadov@mail.ru



Брюшная полость | Abdomen

ISSN 1607-0763 (Print); ISSN 2408-9516 (Online)
<https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-138-143>

Морфологическая классификация опухолей печени (сравнительные особенности классификаций ВОЗ 2010 и 2019 гг.)

© Лукьянченко А.Б., Медведева Б.М., Карселадзе А.И., Романова К.А.*

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина" Минздрава России; 115478 Москва, Каширское шоссе, д. 23, Российская Федерация

В статье представлены сравнительные особенности и различия морфологических классификаций опухолей печени в редакции ВОЗ от 2010 и 2019 гг. Применение патологами различных современных методов, включающих иммуногистохимические и молекулярно-биологические исследования, позволили углубить понимание сути различных патологических процессов и динамики их развития. Использование обновленной версии Международной классификации опухолей печени и внутрипеченочных желчных протоков (Лион, 2019) в практической и научной работе мы считаем вполне оправданным и целесообразным.

Ключевые слова: опухоли печени, морфология, классификация ВОЗ

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Лукьянченко А.Б., Медведева Б.М., Карселадзе А.И., Романова К.А. Морфологическая классификация опухолей печени (сравнительные особенности классификаций ВОЗ 2010 и 2019 гг.). *Медицинская визуализация*. 2020; 24 (2): 138–143. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-138-143>

Поступила в редакцию: 01.05.2020. **Принята к печати:** 20.05.2020. **Опубликована online:** 19.06.2020.

Morphology classification of liver tumors (comparison of the last and previous WHO classifications 2010 and 2019)

© Alexander B. Lukianchenko, Bela M. Medvedeva, Apollon I. Karseladze, Ksenia A. Romanova*

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia; 23, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation

Some changes and details of the last WHO liver tumors classification (2019) in comparison with the previous WHO classification (2010) are being discussed. Using different methods of investigations allow us to get better understanding of pathologic processes and their evolution. It is highly recommended to use WHO classification of tumours. 5th Edition. Digestive System Tumours. Edited by the WHO Classification of Tumours Editorial Board. Lyon, IARC Press, 2019 in everyday clinical practice and scientific activity.

Keywords: liver, tumor, morphology, classification, WHO

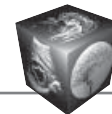
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. The study had no sponsorship.

For citation: Lukianchenko A.B., Medvedeva B.M., Karseladze A.I., Romanova K.A. Morphology classification of liver tumors (comparison of the last and previous WHO classifications 2010 and 2019). *Medical Visualization*. 2020; 24 (2): 138–143. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-138-143>

Received: 01.05.2020.

Accepted for publication: 20.05.2020.

Published online: 19.06.2020.



Начиная с 1967 г. все издания международных гистологических классификаций опухолей человека, выходящие под эгидой Всемирной организации здравоохранения с интервалом 10–15 лет, ставили своей основной целью унифицировать диагностические термины и дать четкие определения различным патологическим процессам (с учетом вновь накопленных знаний). Эти классификации сыграли огромную роль в систематизации наших знаний о структуре различных новообразований, унифицируя множество разнородных терминов, возникающих в разных разделах онкологии и отражающих этапное накопление знаний по мере расширения методического арсенала науки.

Именно поэтому каждое последующее издание нового пересмотра международных гистологических классификаций ВОЗ имеет очень важное позитивное значение, поскольку поднимает на очередной, более высокий уровень качество и точность диагностики новообразований желудочно-кишечного тракта, включая поражения гепатопанкреато-билиарной системы, а также отражает существующие терминологические противоречия, относящиеся к тому или иному патологическому процессу.

Применение патологами различных современных методов, включающих иммуногистохимические и молекулярно-биологические исследования, позволило углубить понимание сути различных патологических процессов и динамики их развития.

Изначально гистологические классификации основывались только на результатах классической световой морфологии без включения данных ультраструктурных или гистохимических методов исследования. Однако в связи с возрастанием значения иммуногистохимических и молекулярно-генетических методик их стали включать в гистологические классификации при формировании нозологий. Так, в классификациях стали появляться нозологии с тем или иным типом генетических нарушений, например “рак с мутацией гена TCEB1”. В настоящее время гистологические классификации ВОЗ порой носят подзаголовок “Патология & Генетика”.

Вышеуказанные тенденции отражены и в последнем, настоящем издании гистологической классификации опухолей печени, вышедшей в свет в конце 2019 г., но не отдельным томом, а в составе объединенного издания “Опухоли пищеварительного тракта”. Какая принципиальная разница между последней редакцией классификации и предыдущими изданиями 2010 г.?

Прежде всего изменение структуры изложения материала. Если в старых классификациях опухо-

ли не строго специфического строения (мезенхимальные, гематолимфоидные) входили в состав определенной органной патологии, то в новой классификации они вынесены в отдельные главы, общие для всех отделов желудочно-кишечного тракта. Например, гемангиомы печени следует искать в разделе “Васкулярные и периваскулярные опухоли”.

Можно упомянуть, что в предыдущей Международной классификации опухолей печени и внутрипеченочных желчных протоков (Лион, 2010) фокальную узловую гиперплазию печени (ФУГ) и гепатоцеллюлярную аденому поместили в одну и ту же группу доброкачественных эпителиальных гепатоцеллюлярных опухолей, хотя в определении, которое соответствует термину ФУГ, четко сказано, что она (ФУГ) является не истинным новообразованием, а вторичным гиперпластическим регенераторным ответом гепатоцитов на локальные сосудистые нарушения. Поэтому оставалось не вполне понятным, почему эти два поражения (ФУГ и гепатоцеллюлярная аденома) были помещены в одну и ту же рубрику. Вероятно, при учете того факта, что самое частое первичное новообразование печени – кавернозная гемангиома, а второе по частоте – ФУГ печени, размещение последней среди доброкачественных гепатоцеллюлярных опухолевых поражений могло бы выглядеть оправданным.

В последнем издании от 2019 г. из раздела “Опухоли печени” был изъят целый ряд опухолеподобных процессов, а ФУГ лишь упоминается в тексте, но не имеет кодирующего номера. В то же время значительно расширен материал по гепатоцеллюлярной аденоме за счет детального изложения генетических изменений при этой патологии.

В раздел “Гепатоцеллюлярный рак” внесены новые нозологии, которые ранее описывались как раки с теми или иными микроскопическими дополнительными деталями. Например, “богатый нейтрофилами гепатоцеллюлярный рак” и “богатый лимфоцитами гепатоцеллюлярный рак”.

Значительно обогащен и детализирован раздел, касающийся предопухолевых состояний билиарного компонента печени.

Принципиально изменился подход к классификации холангиоцеллюлярной карциномы. С точки зрения авторов классификации, этот рак является комбинацией двух подтипов: крупнопроводкового типа и мелкоструктурного типа. Крупнопроводковый тип является аналогом внепеченочной холангиокарциномы, а мелкоструктурный тип имеет общие с гепатоцеллюлярным раком этиологию и патогенез, а также особенности отображения при визуализирующих методах диагностики. При этом



у названных типов опухолей (крупно- и мелкопротоковых) разная этиология, молекулярные изменения и клинические проявления. В разделе комбинированных гепатоцеллюлярных и холангиоцеллюлярных раков четко дискриминируются раки с синхронной дифференцировкой в оба направления от раков, в которых обе эти разновидности встречаются в одном узле (по типу collision опухолей).

В новой классификации (от 2019 г.) гораздо более детализированы градации нейроэндокринных раков.

Авторы обновленной классификации особо подчеркивают необходимость творческого, возможно, и критического анализа материала при внедрении предлагаемых данных в ежедневную клиническую практику.

Любознательные читатели могут самостоятельно сравнить обе приводимые ниже классификации и составить свое собственное представление о соответствующих нововведениях.

WHO classification of tumours of the digestive system edited by Fred T. Bosman. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2010 [1]

Классификация опухолей печени ВОЗ (Лион, 2010)

Эпителиальные опухоли: гепатоцеллюлярные

Доброкачественные

- Гепатоцеллюлярная аденома
- Фокальная узловая гиперплазия

Ассоциированные со злокачественностью и предзлокачественные образования

- Крупноклеточные изменения (прежде – “дисплазия”)
- Мелкоклеточные изменения (прежде – “дисплазия”)
- Диспластические узлы (Low grade, High grade)

Злокачественные

- Гепатоцеллюлярная карцинома
- Гепатоцеллюлярная карцинома, фиброламмеллярный вариант
- Гепатобластома, эпителиальный вариант
- Недифференцированная саркома

Эпителиальные опухоли: билиарные

Доброкачественные

- Перибилиарная железистая гамартома
- Микрокистозная аденома
- Билиарная аденофиброма

Предзлокачественные образования

Билиарная интраэпителиальная неоплазия, grade 3 (BillIN-3)

Внутрипротоковая папиллярная опухоль с низкой или промежуточной степенью внутриэпителиальной неоплазии

Внутрипротоковая папиллярная опухоль с высокой степенью внутриэпителиальной неоплазии

Муцинозная кистозная опухоль с низкой или промежуточной степенью внутриэпителиальной неоплазии

Муцинозная кистозная опухоль с высокой степенью внутриэпителиальной неоплазии

Злокачественные

- Внутрипеченочная холангиокарцинома
- Внутрипротоковая папиллярная опухоль, ассоциированная с инвазивной карциномой
- Муцинозная кистозная опухоль, ассоциированная с инвазивной карциномой

Злокачественные опухоли смешанной природы или неопределенного происхождения

- Кальцифицирующая карциносаркома
- Комбинированная гепатоцеллюлярная холангиокарцинома
- Гепатобластома смешанная эпителиально-мезенхимальная
- Гнездо-эпителиальная стромальная опухоль

Мезенхимальные опухоли

Доброкачественные

- Ангиомиолипома (ПЕКома)
- Кавернозная гемангиома
- Юношеская (infantile) гемангиома
- Воспалительная псевдоопухоль
- Лимфангиома
- Лимфоангиоматоз
- Мезенхимальная гамартома
- Солитарная фиброзная опухоль

Злокачественные

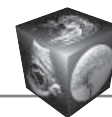
- Ангиосаркома
- Эмбриональная (недифференцированная) саркома
- Эпителиоидная гемангиоэндотелиома
- Саркома Капоши
- Лейомиосаркома
- Рабдомиосаркома
- Синовиальная саркома

Герминогенные опухоли

- Тератома
- Опухоль желточного мешка (эндотелиальная синусная опухоль)

Лимфомы

Вторичные опухоли



**WHO classification of tumours.
5th Edition. Digestive System
Tumours. Edited by the WHO
Classification of Tumours Editorial
Board. Lyon: IARC Press, 2019 [2]**

Опухоли печени

**Доброкачественные
гепатоцеллюлярные опухоли**

- 8170/0 гепатоцеллюлярная аденома
– HNF1A-инактивированная гепатоцеллюлярная аденома
– воспалительная гепатоцеллюлярная аденома
– B-catenin-активированная гепатоцеллюлярная аденома
– B-catenin-активированная воспалительная гепатоцеллюлярная аденома

**Злокачественные гепатоцеллюлярные
опухоли и их предшественники**

- 8170/3 гепатоцеллюлярная карцинома NOS
8171/3 гепатоцеллюлярная карцинома, фиброламеллярная
8172/3 гепатоцеллюлярная карцинома, скirrosная
8174/3 гепатоцеллюлярная карцинома, светлоклеточная
– гепатоцеллюлярная карцинома,
– гепатоцеллюлярная карцинома, макротрабекулярная массивная
– гепатоцеллюлярная карцинома, хромофобная
– гепатоцеллюлярная карцинома (богатая нейтрофилами)
– гепатоцеллюлярная карцинома (богатая лимфоцитами)
8970/3 гепатобластома NOS

**Доброкачественные билиарные опухоли
и их предшественники**

- 8160/0 Аденома желчных протоков
9013/0 Аденофиброма NOS
8148/0 Билиарная интраэпителиальная неоплазия, low grade
8148/2 Билиарная интраэпителиальная неоплазия, high grade
8503/0 Интрадуктальная папиллярная неоплазия с интраэпителиальной неоплазией low grade
8503/2 Интрадуктальная папиллярная неоплазия с интраэпителиальной неоплазией high grade
8503/3 Интрадуктальная папиллярная неоплазия с ассоциированной инвазивной карциномой
8470/0 Муцинозная кистозная опухоль с интраэпителиальной неоплазией low grade

- 8470/2 Муцинозная кистозная опухоль с интраэпителиальной неоплазией high grade

- 8470/3 Муцинозная кистозная опухоль с ассоциированной инвазивной карциномой

Злокачественные билиарные опухоли

- 8160/3 Холангиокарцинома
– внутрипеченочная холангиокарцинома крупных протоков
– внутрипеченочная холангиокарцинома мелких протоков
8020/3 Карцинома недифференцированная NOS
8180/3 Комбинированная гепатоцеллюлярная карцинома и холангиокарцинома
8240/3 Нейроэндокринная опухоль NOS
8240/3 Нейроэндокринная опухоль grade 1
8249/3 Нейроэндокринная опухоль grade 2
8249/3 Нейроэндокринная опухоль grade 3
8246/3 Нейроэндокринная карцинома NOS
8013/3 Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома
8041/3 Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома
8154/3 Смешанная нейроэндокринная – не нейроэндокринная неоплазия (MiNEN)

**Мезенхимальные опухоли
пищеварительной системы**

**Гастроинтестинальная
стромальная опухоль**

- 8936/3 Гастроинтестинальная стромальная опухоль
Сукцинат дегидрогеназа-дефицитная гастроинтестинальная стромальная опухоль

**Опухоли жировой ткани и (мио)фибро-
бластические опухоли**

- 8825/1 Воспалительная миофибробластическая опухоль
Эпителиоидная воспалительная миофибробластическая саркома
8821/1 Фиброматоз десмоидного типа
8822/1 Абдоминальный фиброматоз
8815/3 Солитарная фиброзная опухоль NOS
8815/3 Солитарная фиброзная опухоль, злокачественная
Липоматозная солитарная фиброзная опухоль
9160/0 Гигантоклеточная ангиофиброма
8850/0 Липома NOS
8861/0 Ангиолипома NOS
8811/0 Плексиформная фибромиксома

**Гладкомышечные опухоли
и опухоли скелетных мышц**

- 8890/0 Лейомиосаркома NOS
Диссеминирующиеся лейомиомы
(seedling leiomyomas)
8890/1 Лейомиоматоз NOS
8890/3 Лейомиосаркома NOS
8910/3 Эмбриональная рабдомиосаркома
NOS
8912/3 Рабдомиосаркома веретеночелоч-
ная / склерозирующий тип
8920/3 Альвеолярная рабдомиосаркома

Сосудистые и периваскулярные опухоли

- 9120/0 Гемангиома NOS
Поражение Дьеулафуа (Dieulafoy
lesion)
Антральная васкулярная эктазия
желудка (GAVE)
Ангиодисплазия
Анастомозирующая гемангиома
Юношеская (инфантильная) геман-
гиома
Диффузный гемангиоматоз печени
Опухоль мелких сосудов печени
9133/3 Эпителиоидная гемангиоэндотели-
ома NOS
9140/3 Саркома Капоши
9120/3 Ангиосаркома
Эпителиоидная ангиосаркома
8711/0 Гломусная опухоль NOS
8711/1 Гломусный ангиоматоз
8711/1 Гломусная опухоль неопределенно-
го злокачественного потенциала
8711/3 Гломусная опухоль, злокачествен-
ная
9170/0 Лимфангиома NOS

Нейрогенные опухоли

- 9560/0 Шваннома NOS
Микрокистозная /ретикулярная
шваннома
Шванноидная гамартома слизистых
оболочек (Mucosal Schwann cell
hamartoma)
9580/0 Гранулярно-клеточная опухоль,
NOS
9580/3 Гранулярно-клеточная опухоль,
злокачественная
9571/0 Периневрома NOS
9490/0 Ганглионеврома
9491/0 Ганглионейроматоз

**Опухоли неопределенной
дифференцировки**

- 8714/0 ПЕКома, доброкачественная
Склерозирующая ПЕКома
8860/0 Ангиомиолипома
Воспалительный подтип ангиомио-
липомы
8714/3 ПЕКома, злокачественная
8975/1 Кальцинирующая гнездная стро-
мально-эпителиальная опухоль
9040/3 Синовиальная саркома NOS
9041/3 Синовиальная саркома, монофаз-
ная, фиброзная
9043/3 Синовиальная саркома, бифазная
9044/3 Светлоклеточная саркома NOS
8991/3 Эмбриональная саркома

В целом обновленная версия Международной классификации опухолей печени и внутрипеченочных желчных протоков (Лион, 2019), не претендуя на отображение истины в последней инстанции, служит рабочим инструментом (документом), призванным сгладить существующие противоречия в понимании роли и места в клинической онкологии соответствующих патологических процессов, а использование данной классификации в практической и научной работе мы считаем вполне оправданным и целесообразным.

Участие авторов

Лукьянченко А.Б. – концепция и дизайн исследования, написание текста.

Медведева Б.М. – участие в научном дизайне.

Карселадзе А.И. – анализ и интерпретация полученных данных, написание текста.

Романова К.А. – подготовка, создание опубликованной работы.

Authors' participation

Lukianchenko A.B. – concept and design of the study, writing text.

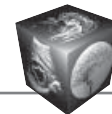
Medvedeva B.M. – participation in scientific design.

Karseladze A.I. – analysis and interpretation of the obtained data, writing text.

Romanova K.A. – preparation and creation of the published work.

Список литературы [References]

1. WHO classification of tumours of the digestive system edited by Fred T. Bosman, 4th ed. Lyon: IARC Press, 2010.
2. WHO classification of tumours. 5th Edition. Digestive System Tumours. Edited by the WHO Classification of Tumours Editorial Board. Lyon, IARC Press, 2019.



Для корреспонденции*: Романова Ксения Александровна – 115478 Москва, Каширское шоссе, д. 23. НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ “НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина” Минздрава России. Тел.: +7-926-079-20-00. E-mail: luxenia@gmail.com

Лукьянченко Александр Борисович – профессор, доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник рентгенодиагностического отделения НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ “НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-7021-6419>

Медведева Бэла Михайловна – доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник рентгенодиагностического отделения НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ “НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0003-1779-003X>

Карселадзе Аполлон Иродионович – доктор мед. наук, главный научный консультант отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей ФГБУ “НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0003-0524-6918>

Романова Ксения Александровна – канд. мед. наук, научный сотрудник рентгенодиагностического отделения НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ “НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-8938-3313>

Contact*: Ksenia A. Romanova – 23, Kashirskoye shosse, 115478 Moscow, Russian Federation. National medical research center of oncology of N.N. Blokhin. Phone: +7-926-079-20-00. E-mail: luxenia@gmail.com

Alexander B. Lukianchenko – Doct. of Sci. (Med.), professor, Leading researcher of the Diagnostic radiology department, N.N. Blokhin National medical research center of oncology, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-7021-6419>

Bela M. Medvedeva – Doct. of Sci. (Med.), Leading researcher of the Diagnostic radiology department, N.N. Blokhin National medical research center of oncology, Moscow. <https://orcid.org/0000-0003-1779-003X>

Apollon I. Karseladze – Doct. of Sci. (Med.), leading scientific advisor of the Department of morphological and molecular-genetic diagnosis of tumors, N.N. Blokhin National medical research center of oncology, Moscow. <https://orcid.org/0000-0003-0524-6918>

Ksenia A. Romanova – Cand. of Sci. (Med.), researcher of the Diagnostic radiology department, N.N. Blokhin National medical research center of oncology, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-8938-3313>



ISSN 1607-0763 (Print); ISSN 2408-9516 (Online)
<https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-144-152>

Биохимические основы визуализации при позитронной эмиссионной томографии в онкологии. Часть 3

© Леонтьев А.В. *, Рубцова Н.А., Халимон А.И., Хамадеева Г.Ф.,
Кулиев М.Т., Пылова И.В., Лазутина Т.Н., Костин А.А., Каприн А.Д.

МНИОИ имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр радиологии” Минздрава России; 125284 Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3, Российская Федерация

Настоящая статья содержит обзор основных литературных данных, посвященных биохимическим основам и клиническому применению позитронной эмиссионной томографии – одной из перспективных технологий лучевой визуализации в онкологии.

В заключительной части подробно рассмотрены особенности биокинетики радиофармацевтических препаратов, отражающих пролиферативную активность злокачественных клеток и степень гипоксии в опухолевом очаге. Представлены результаты исследований, посвященных оценке их эффективности, основные показания к их применению, особенности подготовки к исследованию, а также перспективные научные разработки в данной отрасли.

Ключевые слова: ПЭТ/КТ, радиофармпрепараты, ФЛТ, FMAU, тимидин, гипоксия, FMISO, FAZA, HX4, ATSM

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Леонтьев А.В., Рубцова Н.А., Халимон А.И., Хамадеева Г.Ф., Кулиев М.Т., Пылова И.В., Лазутина Т.Н., Костин А.А., Каприн А.Д. Биохимические основы визуализации при позитронной эмиссионной томографии в онкологии. Часть 3. *Медицинская визуализация*. 2020; 24 (2): 144–152.
<https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-144-152>

Поступила в редакцию: 25.11.2019. **Принята к печати:** 06.05.2020. **Опубликована online:** 19.06.2020.

Biochemical basics of imaging in positron emission tomography in oncology. Part 3

© Alexey V. Leontyev*, Natalia A. Rubtsova, Alexander I. Khalimon, Gulnara F. Khamadeeva,
Magomed T. Kuliev, Irina V. Pylova, Tatyana N. Lazutina, Andrey A. Kostin, Andrey D. Kaprin

P.A. Herzen Moscow Research Oncology Institute – branch of “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Healthcare of Russia; 3, 2nd Botkinsky pr.; Moscow 125284, Russian Federation

This article provides an overview of the main literature data of biochemical basics and the clinical application of positron emission tomography, one of the promising technologies of radiation imaging in oncology.

In the final part, the biokinetics of radiopharmaceuticals that display the proliferative activity of malignant cells and the degree of hypoxia in the tumor focus are examined in detail. The results of studies devoted to assessing their effectiveness, the main indications for their use, the features of preparation for the study, as well as promising scientific developments in this industry are presented.

Keywords: PET/CT, radiopharmaceuticals, FLT, FMAU, hypoxia, FMISO, FAZA, HX4, ATSM

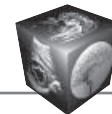
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. The study had no sponsorship.

For citation: Leontyev A.V., Rubtsova N.A., Khalimon A.I., Khamadeeva G.F., Kuliev M.T., Pylova I.V., Lazutina T.N., Kostin A.A., Kaprin A.D. Biochemical basics of imaging in positron emission tomography in oncology. Part 3. *Medical Visualization*. 2020; 24 (2): 144–152. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-144-152>

Received: 25.11.2019.

Accepted for publication: 06.05.2020.

Published online: 19.06.2020.



Пролиферативные процессы. Синтез нуклеиновых кислот

^{18}F -тимидин

Первое сообщение об аналоге азотистого основания тимидина – ^{18}F -3'-деокси-3'-L-тимидина – ^{18}F -фтортимидина (^{18}F -ФЛТ) датируется 1998 г. [1].

Тимидин используется пролиферирующими клетками для синтеза ДНК во время S-фазы клеточного цикла. В ходе синтеза ДНК в клетке реализуется два типа поступления нуклеозидов: "спасительный" путь и синтез *de novo*. При "спасительном" пути прекурсоры нуклеозидов поступают извне, а при синтезе *de novo* эндогенный дезоксиуридин монофосфат метилируется тимидилатсинтетазой и превращается в тимидин монофосфат [2] (рис. 1).

После внутривенного введения ^{18}F -ФЛТ проникает в клетки с помощью Na^+ -зависимых активных нуклеозидных транспортеров и в меньшей степени путем облегченной диффузии. Активные транспортеры в основном расположены в нормальных тканях, тогда как трансмембранные белки для облегченного транспорта экспрессируются в опухолевых клетках [4].

Попав в цитозоль, ^{18}F -ФЛТ подвергается фосфорилированию тимидинкиназой-1 (TK1) с последовательным образованием ^{18}F -ФЛТ-моно-, ди- и трифосфата. Именно в этот момент на пути к синтезу ДНК метаболизм ^{18}F -ФЛТ останавливается: гидроксильная группа в положении 3' заменена на атом фтора-18, что не позволяет ДНК-

полимеразе включить такую молекулу в остов ДНК (по другим данным, менее 2% ^{18}F -ФЛТ включается в ДНК [5]). Лимитирующим процессом при накоплении ^{18}F -ФЛТ в клетках выступает фосфорилирование TK1, активность которой значительно повышена в злокачественных клетках [6].

Таким образом, накопление ^{18}F -ФЛТ-моно-, ди- и трифосфата в зависимости от активности TK1 является молекулярной основой изображений, получаемых при ПЭТ с ^{18}F -ФЛТ [7–10].

Установлена высокая корреляция между индексом Ki-67 и накоплением ^{18}F -ФЛТ в различных злокачественных опухолях, например при колоректальном раке, НМРЛ, глиомах и лимфомах. В связи с этим ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЛТ может быть полезным инструментом навигации в ходе проведения биопсии для выбора оптимальной точки забора материала.

Однако накопление ^{18}F -ФЛТ в опухолевой ткани по сравнению с ^{18}F -ФДГ (соотношение очаг/фон), как правило, ниже, что ограничивает использование данного РФП для первичной диагностики и стадирования. Кроме того, высокая интенсивность физиологического накопления ^{18}F -ФЛТ в печени и костном мозге обуславливает ограничения в визуализации ЗНО данных локализаций [2].

В сравнительном анализе диагностической эффективности ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, ^{11}C -метионином и ^{18}F -ФЛТ показано значимое различие интенсивности накопления данных РФП в глиомах различной степени дифференцировки (рис. 2). Кроме того, установлена положительная корреляция

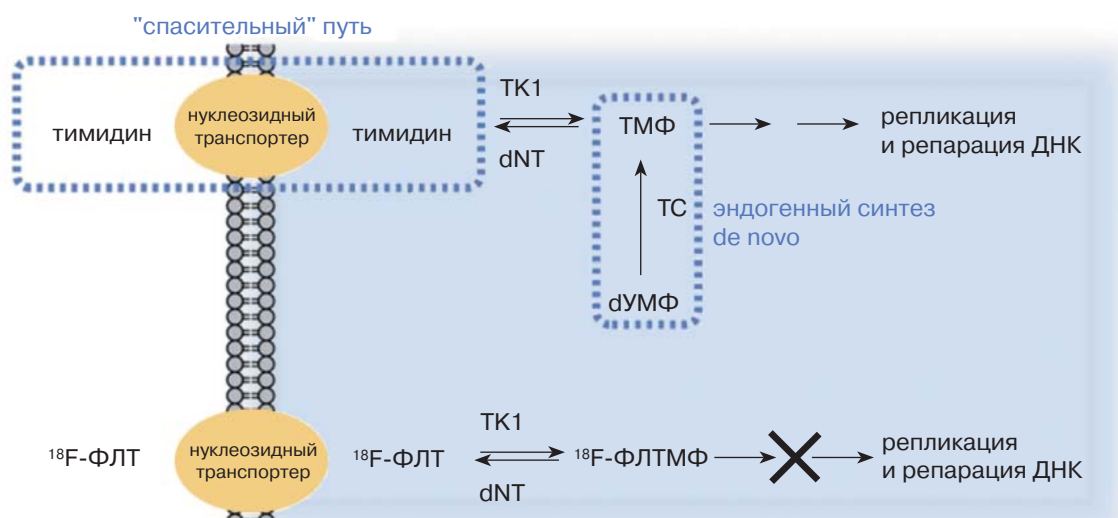


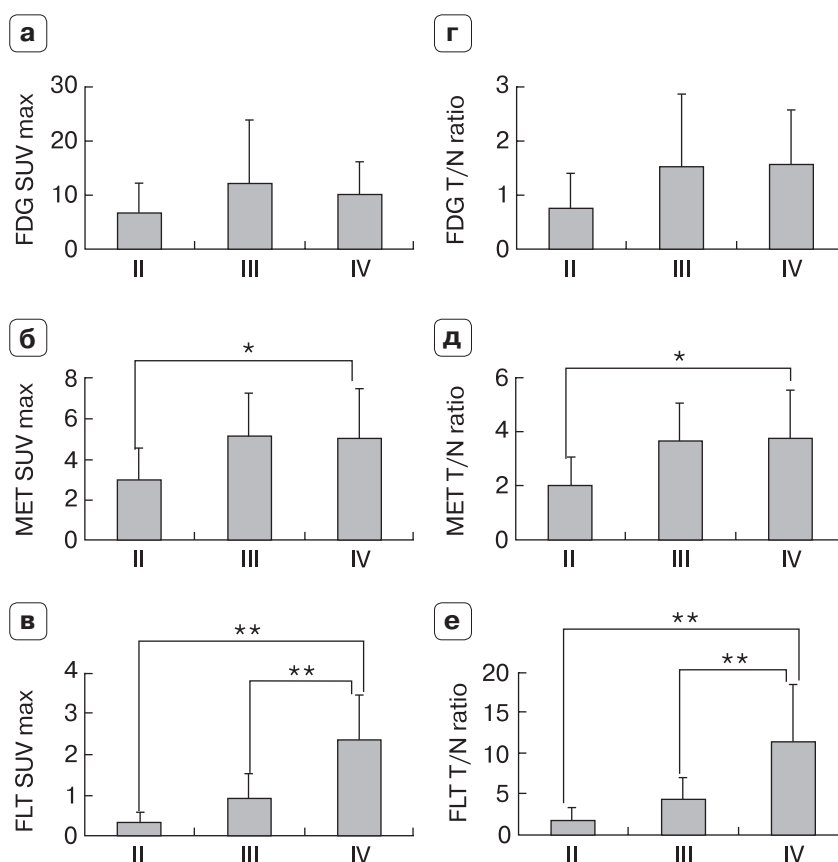
Рис. 1. Механизм внутриклеточного транспорта и накопления ^{18}F -ФЛТ. ТМФ – тимидин монофосфат, dУМФ – d-урацил монофосфат, TK1 – тимидинкиназа-1, TC – тимидинсинтаза, dNT – 5'(3')-деоксирибонуклеотидаза [3].

Fig. 1. Intracellular uptake and accumulation of ^{18}F -FLT. TMF – thymidine monophosphate, dUMP – d-uracil monophosphate, TK1 – thymidine kinase-1, TC – thymidine synthase, dNT – 5'(3') deoxyribonucleotidase [3].



Рис. 2. Сравнение SUV_{max} и соотношений T/N (tumor to normal) для ^{18}F -ФДГ (а, г), ^{11}C -метионина (б, д) и ^{18}F -ФЛТ (в, е) в глиомах II–IV степени дифференцировки. При ПЭТ с ^{18}F -ФДГ достоверных различий не выявлено. При ПЭТ с ^{11}C -метионином различия SUV_{max} и соотношений T/N были статистически значимыми между глиомами II и IV степени (* $p < 0,05$), но незначительными между глиомами II и III степеней. При ПЭТ с ^{18}F -ФЛТ различия SUV_{max} и соотношений T/N были статистически значимыми между глиомами III и IV степени, II и IV степени (** $p < 0,01$).

Fig. 2. Comparison of SUV_{max} and T/N ratios (tumor to normal) of ^{18}F -FDG (a, g), ^{11}C -methionine (b, d) and ^{18}F -FLT (v, e) in gliomas grade II–IV. No significant differences were found in ^{18}F -FDG PET parameters. There were statistically significant differences between grade II and IV gliomas (* $p < 0.05$), but not significant between grade II and III gliomas in SUV_{max} and T/N ratios in ^{11}C -methionine PET. The differences in SUV_{max} and T/N ratios were statistically significant between grade III and IV, grade II and IV gliomas in ^{18}F -FLT PET (** $p < 0.01$).



между уровнем индекса Ki-67 и SUV_{max} при ПЭТ с ^{11}C -метионином ($r = 0,32$, $p = 0,02$) и при ПЭТ с ^{18}F -ФЛТ, причем с большей интенсивностью ($r = 0,73$, $p < 0,001$) [11]. Это позволяет рассматривать интенсивность накопления данных маркеров в качестве прогностических факторов эффективности предстоящей терапии и общей выживаемости [12].

Наиболее перспективным представляется применение ^{18}F -ФЛТ для оценки ответа опухоли на терапию и прогноза раннего ответа в ходе лучевой терапии и лечения цитостатическими препаратами, вызывающими арест S-фазы клеточного цикла за счет механизмов активации “спасительного” пути синтеза ДНК.

^{18}F -FMAU

Схожим механизмом накопления обладает еще один РФП – ^{18}F -1-(2'-Deoxy-2'-fluoro- β -D-arabino-furanosyl)thymine (^{18}F -FMAU). Первоначально данный препарат – аналог урацила – разрабатывался в 1960–70-х годах в качестве лекарства против вируса простого герпеса, однако в связи со случаями нейротоксичности у принимавших его пациентов клиническое внедрение было исключено

[13]. Интерес к FMAU уже как к перспективному РФП для ПЭТ возродился около 15 лет назад, в качестве радиометки применялись ^{11}C и ^{18}F . По результатам первого опыта применения ПЭТ с ^{18}F -FMAU в разнородной группе онкологических пациентов отмечено, что уровень фонового накопления данного РФП в костном мозге ниже, чем у аналога тимидина, что позволяет с большей чувствительностью определять костные метастазы, однако в то же время высокие фоновые уровни накопления в печени, почках и миокарде по сравнению с ^{18}F -ФЛТ могут выступить лимитирующим фактором широкого внедрения данного РФП [14]. В настоящее время данных о клиническом применении ПЭТ с ^{18}F -FMAU немного, в опубликованных работах описаны единичные случаи, а также, в скором времени, ожидается выход работы, посвященной оценке информативности данной методики при раке предстательной железы [15–17].

Оксигенация тканей

Состояние гипоксии развивается в ткани, если расстояние до ближайшего сосуда превышает 100–150 мкм и парциальное давление кислорода составляет менее 8–10 мм рт.ст. Феномен гипок-

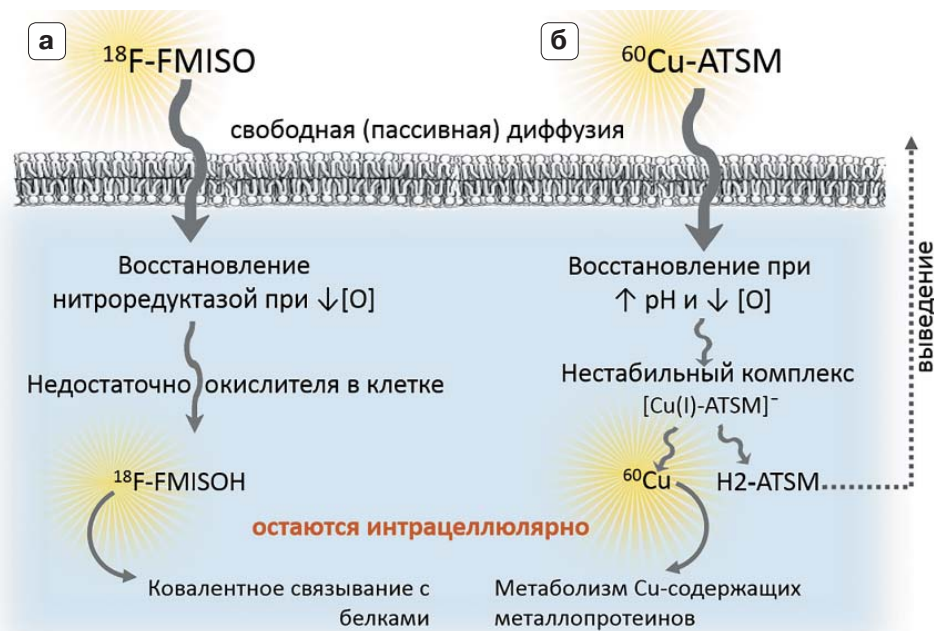
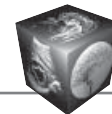


Рис. 3. Механизмы накопления РФП, отображающих степень гипоксии ткани – ^{18}F -FMISO (а), ^{60}Cu -ATSM (б).

Fig. 3. The mechanisms of accumulation of radiopharmaceuticals reflecting the degree of tissue hypoxia – ^{18}F -FMISO (а), ^{60}Cu -ATSM (б).

сии приводит к каскаду реакций клеточной адаптации и связан с изменениями экспрессии генов, в основном кодирующих HIF-1 α и HIF-2. Уровень активации этих генов прямо зависит от концентрации кислорода. При вышеуказанных значениях парциального давления кислорода HIF инициируют активацию генов, участвующих в гликолизе (так как в анаэробных условиях гликолиз становится основным источником энергии), генов пролиферации и выживаемости клеток, а также стимулируют ангиогенез. При низкой сатурации тканей кислородом снижается количество свободных радикалов кислорода, вызывающих необратимые повреждения ДНК опухолевых клеток при лучевой терапии, и соответственно ее эффективность. Опухолевые клетки, испытывающие гипоксию, примерно в 3 раза более радиорезистентные, а их наличие в опухоли способствует потере локального контроля в процессе радиотерапии. Таким образом, способность опухолевых клеток переносить глубокую гипоксию указывает на то, что их адаптация к гипоксическим условиям является решающим этапом в прогрессировании опухолевого процесса [18–20].

Измерение парциального давления кислорода инвазивным кислородным электродом обеспечивает прямую количественную информацию об оксигенации тканей и считается “золотым стандартом” для обнаружения гипоксии. Однако этот метод является инвазивным, и его результаты за-

висят от доступности опухоли для зонда и ее гетерогенности. В качестве альтернативной неинвазивной методики визуализации гипоксии может быть предложена ПЭТ. В настоящее время большинство соответствующих РФП относится к группе соединений, которые восстанавливаются и попадают в “ловушку” в тканях, испытывающих гипоксию [21]. Среди них следует выделить нитроимидазолы – ^{18}F -FMISO (^{18}F -фтор-мизонидазол), ^{18}F -FAZA (^{18}F -фтор-азомицинарабинозид), ^{18}F -HX4 (3- ^{18}F -2-(4-((2-нитро-1-имидазол-1-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-пропан-1-ол) и РФП, не относящиеся к этой группе, – $^{60,61,62,64}\text{Cu}$ -ATSM (Cu-диацетил-бис-N4-метитиосемикарбазон).

Механизм накопления ^{18}F -FMISO связан с работой внутриклеточных редуктаз. Будучи липофильной молекулой, он легко диффундирует из межклеточного пространства внутрь клеток, и нитрогруппа в его составе восстанавливается ферментом нитроредуктазой, что приводит к образованию радикального аниона. Если давление кислорода внутри клеток будет достаточным, как в физиологических условиях, этот радикальный анион будет повторно окислен, и ^{18}F -FMISO выведется из клетки. В случае низкого уровня концентрации кислорода, характерного для клеток при гипоксии, ^{18}F -FMISO не может быть повторно окислен, а его метаболиты накапливаются внутри клетки, ковалентно связываясь с белками (рис. 3а). Отличительными негативными особенностями



данного РФП выступают низкие скорости накопления и выведения, низкое соотношение очаг/фон в связи с высокой липофильностью молекул и активным накоплением в мышечной ткани [20]. Это потребовало создания новых РФП.

^{18}F -FAZA, разработанный путем присоединения арабинозы к молекуле ^{18}F -FMISO и снижения липофильности, сохранил тот же механизм накопления, препарат обладает лучшей стабильностью и лучшими фармакокинетическими параметрами.

^{18}F -HX4 характеризуется более высоким соотношением очаг/фон и более высоким клиренсом неаккумулированной фракции из организма по сравнению с ^{18}F -FAZA, однако вследствие того, что выведение ^{18}F -HX4 происходит почками, результаты сканирования в значительной степени будут зависеть от сохранности функции почек [22]. По результатам сравнения ^{18}F -HX4 с ^{18}F -FMISO исследователями во главе с L. Chen отмечено, что ^{18}F -HX4 может обладать более высокой диагностической точностью, более быстрым клиренсом и более коротким временем ожидания после инъекции по сравнению с ^{18}F -FMISO [23].

Способ внутриклеточного накопления Cu(II) -ATSM в настоящее время до конца не изучен, но считается, что Cu(II) -ATSM проникает в клетки путем простой диффузии и превращается в анион $[\text{Cu(I)}\text{-ATSM}]^-$ при участии внутриклеточных тиолов. При нормоксическом состоянии $[\text{Cu(I)}\text{-ATSM}]^-$ быстро повторно окисляется до Cu(II) -ATSM, и соединение снова может покинуть клетку путем диффузии. Когда имеется недостаток кислорода, неустойчивый индикатор $[\text{Cu(I)}\text{-ATSM}]^-$ медленно диссоциирует на $\text{H}_2\text{-ATSM}$ и атом меди Cu(I) , причем атом изотопа меди остается внутри клетки, вступая в метаболизм медьсодержащих металлопротеинов (рис. 36) [24]. Этот РФП отличается максимальное в группе соотношение очаг/мышцы.

На группу РФП-маркеров гипоксии возлагаются большие ожидания в отношении высокой прогностической ценности при планировании лучевой терапии. Так, L.S. Mortensen и соавт. было подтверждено прогностическое значение ПЭТ с ^{18}F -FAZA: безрецидивная выживаемость (медиана – 19 мес) после лучевой терапии составила 93% для пациентов с опухолями головы и шеи (ОГШ), у которых по данным ПЭТ не было выявлено признаков гипоксии в опухоли, и 60% – для пациентов с положительными результатами ПЭТ ($p = 0,04$) [25]. Аналогичные результаты были получены другой группой исследователей под руководством M. Kikuchi (медиана продолжительности наблюдения – 20 мес): локорегиональный контроль был значительно ниже в группе опухолей с высоким

накоплением ^{18}F -FMISO. Авторы пришли к выводу, что оценка гипоксического статуса опухоли с помощью ПЭТ с ^{18}F -FMISO до лечения может иметь большее значение при составлении прогноза выживаемости (после лучевой терапии или хирургического лечения), чем стадия по TNM у пациентов с ОГШ [26].

В работе K. Tateichi и соавт. оценивалась корреляция иммуногистохимических характеристик глиом с накоплением ^{62}Cu -ATSM при ПЭТ ($n = 22$). Было обнаружено, что накопление этого РФП является положительным прогностическим фактором в отношении экспрессии HIF-1 α с чувствительностью 92,3% и специфичностью 88,9% [27].

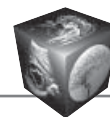
Первые сведения о применении ^{18}F -FAZA в планировании радиотерапии сфокусированы на формировании изодозных полей облучения у 18 пациентов с распространенными ОГШ [28]. Для первичных локализаций объем облучаемой опухоли, разграниченный по результатам ^{18}F -FAZA-ПЭТ (GTV-FAZA), представлял единую “сливную” гипоксическую область в 61% случаев и несколько рассеянных областей в 22%. Однако во всех случаях GTV-FAZA находилась внутри GTV, обозначенной на компьютерной томограмме.

В недавней работе E. Melsens с коллегами на модели ксенотрансплантата рака пищевода показано, что результаты ПЭТ с ^{18}F -FAZA выступают прогностическим фактором ответа на лучевую терапию с чувствительностью 92,3% и специфичностью 71,4% [29].

В целом клинические данные об информативности этой группы РФП разнятся: нет единого мнения о применимости их при некоторых видах ЗНО (например, при ПКР и саркомах мягких тканей), неоднозначны результаты влияния на общую выживаемость, недостаточно данных о целесообразности эскалации дозы при лучевой терапии по результатам ПЭТ. Также стоит отметить небольшой объем выборки в данных исследованиях. Все вышеперечисленное демонстрирует необходимость дальнейших исследований, включающих большее количество клинического материала.

Заключение

ПЭТ – одна из наиболее динамично развивающихся отраслей медицинской визуализации. В настоящее время сложилась уникальная ситуация, когда активная разработка новых РФП значительно опережает их клиническое внедрение, и из всей массы новых РФП пока лишь единицы широко применяются в повседневной практике. Многие исследователи подчеркивают необходимость более детального изучения информативности ПЭТ с новыми РФП, однако по уже имеющимся сведе-



ниям можно утверждать, что данная методика станет незаменимым помощником в решении самых разнообразных клинических задач в онкологии.

Участие авторов

Леонтьев А.В. – ответственность за целостность всех частей статьи, подготовка и редактирование текста.

Рубцова Н.А. – подготовка, создание опубликованной работы.

Халимон А.И. – написание текста, подготовка и редактирование текста.

Хамадеева Г.Ф. – сбор и обработка данных, написание текста, подготовка и редактирование текста.

Кулиев М.Т. – написание текста, подготовка и редактирование текста.

Пылова И.В. – написание текста, подготовка и редактирование текста.

Лазутина Т.Н. – написание текста, подготовка и редактирование текста.

Костин А.А. – утверждение окончательного варианта статьи.

Каприн А.Д. – утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' participation

Leontyev A.V. – responsibility for the integrity of all parts of the article, text preparation and editing.

Rubtsova N.A. – preparation and creation of the published work.

Khalimon A.I. – writing text, text preparation and editing.

Khamadeeva G.F. – collection and analysis of data, writing text, text preparation and editing.

Kuliev M.T. – writing text, text preparation and editing.

Pylova I.V. – writing text, text preparation and editing.

Lazutina T.N. – writing text, text preparation and editing.

Kostin A.A. – approval of the final version of the article.

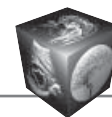
Kaprin A.D. – approval of the final version of the article.

Список литературы

- Shields A.F., Grierson J.R., Dohmen B.M., Machulla H.J., Stayanoff J.C., Lawhorn-Crews J.M., Obradovich J.E., Muzik O., Mangner T.J. Imaging proliferation in vivo with [¹⁸F]-FLT and positron emission tomography. *Nat. Med.* 1998; 4: 1334–1336. <http://doi.org/10.1038/3337>
- Barwick T., Bencherif B., Mountz J.M., Avril N. Molecular PET and PET/CT imaging of tumour cell proliferation using F-18 fluoro-L-thymidine: a comprehensive evaluation. *Nuclear Med. Communications*. 2009; 30 (12): 908–917. <http://doi.org/10.1097/MNM.0b013e32832ee93b>
- Jensen M.M., Kjaer A. Monitoring of anti-cancer treatment with ¹⁸F-FDG and ¹⁸F-FLT PET: a comprehensive review of pre-clinical studies. *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2015; 5 (5): 431–456.
- Belt J.A., Marina N.M., Phelps D.A., Crawford C.R. Nucleoside transport in normal and neoplastic cells. *Adv. Enzyme Regul.* 1993; 33: 235–252.
- Fanti S., Farsad M., Mansi L. PET-CT Beyond FDG. A Quick Guide to Image Interpretation. Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 2010.
- Pauleit D., Floeth F., Herzog H., Hamacher K., Tellmann L., Muller H.W., Coenen H.H., Langen K.-J. Whole-body distribution and dosimetry of O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2003; 30: 519–524. <http://doi.org/10.1007/s00259-003-1118-0>
- Buck A.K., Hermann K., Shen C., Dechow T., Schwaiger M., Wester H.J. Molecular imaging of proliferation in vivo: positron emission tomography with [¹⁸F]fluorothymidine. *Methods*. 2009; 48 (2): 205–215. <http://doi.org/10.1016/j.ymeth.2009.03.009>
- Soloviev D., Lewis D., Honess D., Aboagye E. [(18)F]FLT: an imaging biomarker of tumour proliferation for assessment of tumour response to treatment. *Eur. J. Cancer*. 2012; 48: 416–424. <http://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.11.035>
- Barwick T., Bencherif B., Mountz J.M., Avril N. Molecular PET and PET/CT imaging of tumour cell proliferation using F-18-fluoro-L-thymidine: a comprehensive evaluation. *Nucl. Med. Communications*. 2009; 30: 908–917. <http://doi.org/10.1097/MNM.0b013e32832ee93b>
- Jensen M.M., Kjaer A. Monitoring of anti-cancer treatment with (18)F-FDG and (18)F-FLT PET: a comprehensive review of pre-clinical studies. *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2015; 5 (5): 431–456.
- Miyake K., Shinomiya A., Okada M., Hatakeyama T., Kawai N., Tamiya T. Usefulness of FDG, MET and FLT-PET studies for the management of human gliomas. *J. Biomed. Biotechnol.* 2012. 205818. <http://doi.org/10.1155/2012/205818>
- Glaudemans A.W., Enting R.H., Heesters M.A., Dierckx R.A., van Rheeën R.W., Walenkamp A.M., Slart R.H. Value of 11C-methionine PET in imaging brain tumours and metastases. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2012. <http://doi.org/10.1007/s00259-012-2295-5>
- Alauddin M.M. Journey of 2'-deoxy-2'-fluoro-5-methyl-1-β-D-arabinofuranosyluracil (FMAU): from Antiviral Drug to PET Imaging Agent. *Curr. Med. Chem.* 2018; 25 (16): 1867–1878. <http://doi.org/10.2174/0929867325666171129125217>
- Sun H., Sloan A., Mangner T.J., Vaishampayan U., Muzik O., Collins J.M., Douglas K., Shields A.F. Imaging DNA synthesis with [¹⁸F]FMAU and positron emission tomography in patients with cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2005; 32 (1): 15–22.
- Jadvar H., Chen K., Ukimura O. Targeted Prostate Gland Biopsy With Combined Transrectal Ultrasound, mpMRI, and ¹⁸F-FMAU PET/CT. *Clin. Nucl. Med.* 2015; 40 (8): e426–e428. <http://doi.org/10.1097/rlu.0000000000000814>
- Varghese B., Velez E., Desai B., Jadvar H. Incidental Detection of Meningioma by ¹⁸F-FMAU PET/CT in a Patient With Suspected Prostate Cancer. *Clin. Nucl. Med.* 2018; 43 (7): e245–e246. <http://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002123>
- Клиническое исследование “ПЭТ/КТ с ¹⁸F-FMAU в диагностике и характеристике рака предстательной железы”. Доступно по: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02809690> Ссылка активна на 06.09.2019г.
- Semenza G.L., Jiang B.H., Leung S.W. et al. Hypoxia response elements in the aldolase A, enolase 1, and lactate dehydrogenase A gene promoters contain essential binding sites for hypoxia-inducible factor 1. *J. Biol. Chem.* 1996; 271 (51): 32529–32537. <http://doi.org/10.1074/jbc.271.51.32529>



19. Semenza G.L., Roth P.H., Fang H.M., Wang G.L. Transcriptional regulation of genes encoding glycolytic enzymes by hypoxia-inducible factor 1. *J. Biol. Chem.* 1994; 269 (38): 23757–23763.
20. Lopci E., Grassi I., Chiti A., Nanni C., Cicoria G., Toschi L., Fonti C., Lodi F., Mattioli S., Fanti S. PET radio-pharmaceuticals for imaging of tumor hypoxia: a review of the evidence. *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2014; 4 (4): 365–384.
21. Li F., Jørgensen J.T., Madsen J., Kjaer A. Pharmacokinetic analysis of ^{64}Cu -ATSM dynamic PET in human xenograft tumors in mice. *Diagnostics.* 2015; 5 (2): 96–112. <http://doi.org/10.3390/diagnostics5020096>
22. Thorwarth D., Wack L.-J., Mönnich D. Hypoxia PET imaging techniques: data acquisition and analysis. *Clin. Transl. Imaging.* 2017; 5: 489–496. <https://doi.org/10.1007/s40336-017-0250-y>
23. Chen L., Zhang Z., Kolb H.C., Walsh J.C., Zhang J., Guan Y. ^{18}F -HX4 hypoxia imaging with PET/CT in head and neck cancer: a comparison with ^{18}F -FMISO. *Nucl. Med. Commun.* 2012; 33 (10): 1096–1102. <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e3283571016>
24. Shaughnessy F., Mariotti E., Shaw K.P., Eykyn T.R., Blower P.J., Siow R., Southworth R. Modification of intracellular glutathione status does not change the cardiac trapping of ^{64}Cu (ATSM). *EJNMMI Research.* 2014; 4: 40. <https://doi.org/10.1186/s13550-014-0040-8>
25. Mortensen L.S., Johansen J., Kallehauge J., Primdahl H., Busk M., Lassen P., Alsner J., Sørensen B.S., Tøustrup K., Jakobsen S., Petersen J., Petersen H., Theil J., Nordmark M., Overgaard J. FAZA PET/CT hypoxia imaging in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiotherapy: results from the DAHANCA 24 trial. *Radiother Oncol.* 2012; 105: 14–20. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.09.015>
26. Kikuchi M., Yamane T., Shinohara S., Fujiwara K., Hori S.Y., Tona Y., Yamazaki H., Naito Y., Senda M. ^{18}F -fluoromisonidazole positron emission tomography before treatment is a predictor of radiotherapy outcome and survival prognosis in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Ann. Nucl. Med.* 2011; 25 (9): 625–633. <https://doi.org/10.1007/s12149-011-0508-9>
27. Tateichi K., Tateishi U., Sato M., Yamanaka S., Kanno H., Murata H., Inoue T., Kawahara N. Application of ^{62}Cu -diacetyl-bis(N4-methylthiosemicarbazone) PET imaging to predict highly malignant tumor grades and hypoxia-inducible factor-1a expression in patients with glioma. *Am. J. Neuroradiol.* 2013; 34: 92–99. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3159>
28. Grosu A.L., Souvatzoglou M., Roper B., Dobritz M., Wiedenmann N., Jacob V., Wester H.J., Reischl G., Machulla H.J., Schwaiger M., Molls M., Piert M. Hypoxia imaging with FAZA-PET and theoretical considerations with regard to dose painting for individualization of radiotherapy in patients with head and neck cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007; 69: 541–551.
29. Melsens E., De Vlieghere E., Descamps B., Vanhove C., Kersemans K., De Vos F., Goethals I., Brans B., De Wever O., Ceelen W., Pattyn P. Hypoxia imaging with ^{18}F -FAZA PET/CT predicts radiotherapy response in esophageal adenocarcinoma xenografts. *Radiat. Oncol.* 2018; 13 (1): 39. <https://doi.org/10.1186/s13014-018-0984-3>
1. Shields A.F., Grierson J.R., Dohmen B.M., Machulla H.J., Stayanoff J.C., Lawhorn-Crews J.M., Obradovich J.E., Muzik O., Mangner T.J. Imaging proliferation in vivo with ^{18}F -FLT and positron emission tomography. *Nat. Med.* 1998; 4: 1334–1336. <http://doi.org/10.1038/3337>
2. Barwick T., Bencherif B., Mountz J.M., Avril N. Molecular PET and PET/CT imaging of tumour cell proliferation using ^{18}F -fluoro-L-thymidine: a comprehensive evaluation. *Nuclear Med. Communications.* 2009; 30 (12): 908–917. <http://doi.org/10.1097/MNM.0b013e32832ee93b>
3. Jensen M.M., Kjaer A. Monitoring of anti-cancer treatment with ^{18}F -FDG and ^{18}F -FLT PET: a comprehensive review of pre-clinical studies. *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2015; 5 (5): 431–456.
4. Belt J.A., Marina N.M., Phelps D.A., Crawford C.R. Nucleoside transport in normal and neoplastic cells. *Adv. Enzyme Regul.* 1993; 33: 235–252.
5. Fanti S., Farsad M., Mansi L. PET-CT Beyond FDG. A Quick Guide to Image Interpretation. Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 2010.
6. Pauleit D., Floeth F., Herzog H., Hamacher K., Tellmann L., Müller H.W., Coenen H.H., Langen K.-J. Whole-body distribution and dosimetry of O-(2-[^{18}F]fluoroethyl)-L-tyrosine. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2003; 30: 519–524. <http://doi.org/10.1007/s00259-003-1118-0>
7. Buck A.K., Hermann K., Shen C., Dechow T., Schwaiger M., Wester H.J. Molecular imaging of proliferation in vivo: positron emission tomography with [^{18}F]fluorothymidine. *Methods.* 2009; 48 (2): 205–215. <http://doi.org/10.1016/j.ymeth.2009.03.009>
8. Soloviev D., Lewis D., Honess D., Aboagye E. [(18)F]FLT: an imaging biomarker of tumour proliferation for assessment of tumour response to treatment. *Eur. J. Cancer.* 2012; 48: 416–424. <http://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.11.035>
9. Barwick T., Bencherif B., Mountz J.M., Avril N. Molecular PET and PET/CT imaging of tumour cell proliferation using ^{18}F -fluoro-L-thymidine: a comprehensive evaluation. *Nucl. Med. Communications.* 2009; 30: 908–917. <http://doi.org/10.1097/MNM.0b013e32832ee93b>
10. Jensen M.M., Kjaer A. Monitoring of anti-cancer treatment with (18)F-FDG and (18)F-FLT PET: a comprehensive review of pre-clinical studies. *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2015; 5 (5): 431–456.
11. Miyake K., Shinomiya A., Okada M., Hatakeyama T., Kawai N., Tamiya T. Usefulness of FDG, MET and FLT-PET studies for the management of human gliomas. *J. Biomed. Biotechnol.* 2012. 205818. <http://doi.org/10.1155/2012/205818>
12. Glaudemans A.W., Enting R.H., Heesters M.A., Dierckx R.A., van Rheenen R.W., Walenkamp A.M., Slart R.H. Value of ^{11}C -methionine PET in imaging brain tumours and metastases. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2012. <http://doi.org/10.1007/s00259-012-2295-5>
13. Alauddin M.M. Journey of 2'-deoxy-2'-fluoro-5-methyl-1- β -D-arabinofuranosyluracil (FMAU): from Antiviral Drug to PET Imaging Agent. *Curr. Med. Chem.* 2018; 25 (16): 1867–1878. <http://doi.org/10.2174/0929867325666171129125217>
14. Sun H., Sloan A., Mangner T.J., Vaishampayan U., Muzik O., Collins J.M., Douglas K., Shields A.F. Imaging DNA synthesis with [^{18}F]FMAU and positron emission tomography in patients with cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2005; 32 (1): 15–22.



15. Jadvar H., Chen K., Ukimura O. Targeted Prostate Gland Biopsy With Combined Transrectal Ultrasound, mpMRI, and 18F-FMAU PET/CT. *Clin. Nucl. Med.* 2015; 40 (8): e426–e428. <http://doi.org/10.1097/rlu.0000000000000814>
16. Varghese B., Velez E., Desai B., Jadvar H. Incidental Detection of Meningioma by ¹⁸F-FMAU PET/CT in a Patient With Suspected Prostate Cancer. *Clin. Nucl. Med.* 2018; 43 (7): e245–e246. <http://doi.org/10.1097/RLU.0000000000000213>
17. Clinical trial “¹⁸F-FMAU PET/CT in Diagnosing and Characterizing Prostate Cancer”. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02809690> (In Russian)
18. Semenza G.L., Jiang B.H., Leung S.W. et al. Hypoxia response elements in the aldolase A, enolase 1, and lactate dehydrogenase A gene promoters contain essential binding sites for hypoxia-inducible factor 1. *J. Biol. Chem.* 1996; 271 (51): 32529–32537. <http://doi.org/10.1074/jbc.271.51.32529>
19. Semenza G.L., Roth P.H., Fang H.M., Wang G.L. Transcriptional regulation of genes encoding glycolytic enzymes by hypoxia-inducible factor 1. *J. Biol. Chem.* 1994; 269 (38): 23757–23763.
20. Lopci E., Grassi I., Chiti A., Nanni C., Cicoria G., Toschi L., Fonti C., Lodi F., Mattioli S., Fanti S. PET radiopharmaceuticals for imaging of tumor hypoxia: a review of the evidence. *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2014; 4 (4): 365–384.
21. Li F., Jørgensen J.T., Madsen J., Kjaer A. Pharmacokinetic analysis of ⁶⁴Cu-ATSM dynamic PET in human xenograft tumors in mice. *Diagnostics.* 2015; 5 (2): 96–112. <http://doi.org/10.3390/diagnostics5020096>
22. Thorwarth D., Wack L.-J., Mönnich D. Hypoxia PET imaging techniques: data acquisition and analysis. *Clin. Transl. Imaging.* 2017; 5: 489–496. <https://doi.org/10.1007/s40336-017-0250-y>
23. Chen L., Zhang Z., Kolb H.C., Walsh J.C., Zhang J., Guan Y. ¹⁸F-HX4 hypoxia imaging with PET/CT in head and neck cancer: a comparison with ¹⁸F-FMISO. *Nucl. Med. Commun.* 2012; 33 (10): 1096–1102. <http://doi.org/10.1097/MNM.0b013e3283571016>
24. Shaughnessy F., Mariotti E., Shaw K.P., Eykyn T.R., Blower P.J., Siow R., Southworth R. Modification of intracellular glutathione status does not change the cardiac trapping of ⁶⁴Cu (ATSM). *EJNMMI Research.* 2014; 4: 40. <https://doi.org/10.1186/s13550-014-0040-8>
25. Mortensen L.S., Johansen J., Kallehauge J., Primdahl H., Busk M., Lassen P., Alsner J., Sorensen B.S., Toustrup K., Jakobsen S., Petersen J., Petersen H., Theil J., Nordmark M., Overgaard J. FAZA PET/CT hypoxia imaging in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiotherapy: results from the DAHANCA 24 trial. *Radiother Oncol.* 2012; 105: 14–20. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.09.015>
26. Kikuchi M., Yamane T., Shinohara S., Fujiwara K., Hori S.Y., Tona Y., Yamazaki H., Naito Y., Senda M. ¹⁸F-fluoromisonidazole positron emission tomography before treatment is a predictor of radiotherapy outcome and survival prognosis in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Ann. Nucl. Med.* 2011; 25 (9): 625–633. <https://doi.org/10.1007/s12149-011-0508-9>
27. Tateishi K., Tateishi U., Sato M., Yamanaka S., Kanno H., Murata H., Inoue T., Kawahara N. Application of ⁶²Cu-diacetyl-bis(N4-methylthiosemicarbazone) PET imaging to predict highly malignant tumor grades and hypoxia-inducible factor-1a expression in patients with glioma. *Am. J. Neuroradiol.* 2013; 34: 92–99. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3159>
28. Grosu A.L., Souvatzoglou M., Roper B., Dobritz M., Wiedenmann N., Jacob V., Wester H.J., Reischl G., Machulla H.J., Schwaiger M., Molls M., Pietsch M. Hypoxia imaging with FAZA-PET and theoretical considerations with regard to dose painting for individualization of radiotherapy in patients with head and neck cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007; 69: 541–551.
29. Melsens E., De Vlieghere E., Descamps B., Vanhove C., Kersemans K., De Vos F., Goethals I., Brans B., De Wever O., Ceelen W., Pattyn P. Hypoxia imaging with ¹⁸F-FAZA PET/CT predicts radiotherapy response in esophageal adenocarcinoma xenografts. *Radiat. Oncol.* 2018; 13 (1): 39. <https://doi.org/10.1186/s13014-018-0984-3>

Для корреспонденции*: Леонтьев Алексей Викторович – 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3. Тел.: +7 (495) 9458718. E-mail: aleksleont@yandex.ru

Леонтьев Алексей Викторович – канд. мед. наук, заведующий отделением радионуклидной диагностики МНИОИ имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-6345-9500>. Тел.: +7 (495) 945-87-18. E-mail: aleksleont@yandex.ru

Рубцова Наталья Алефтиновна – доктор мед. наук, руководитель отдела лучевой диагностики МНИОИ имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-8378-4338>. Тел.: +7 (495) 945-59-39. E-mail: na17@yandex.ru

Халимон Александр Игоревич – врач-рентгенолог отделения КТ и МРТ МНИОИ имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-8905-4202>. Тел.: +7 (495) 945-86-47. E-mail: markyhaws@gmail.com

Хамадеева Гульнара Фаридовна – клинический ординатор отделения радионуклидной диагностики МНИОИ имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-4864-0643>. Тел.: +7 (977) 400-71-89. E-mail: g.hamadeeva@yandex.ru

Кулиев Магомед Темирланович – клинический ординатор кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) на базе отделения радионуклидной диагностики МНИОИ имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-3508-1782>. Тел.: +7 (929) 651-64-41. E-mail: kul502@yandex.ru

Пылова Ирина Валентиновна – канд. мед. наук, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики МНИОИ имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-1280-620X>. Тел.: +7 (495) 945-87-18. E-mail: irinapylova@mail.ru



Лазутина Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики МНИОИ имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-7835-4939>. Тел.: +7 (495) 945-87-18. E-mail: t.n.lazutina@yandex.ru

Костин Андрей Александрович – доктор мед. наук, профессор, первый заместитель генерального директора ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России; заведующий кафедрой урологии, онкологии, радиологии факультета повышения квалификации медицинских работников медицинского института ФГАОУ ВО “Российский университет дружбы народов”, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-0792-6012>. Тел.: +7 (495) 945-07-25. E-mail: andocrey@mail.ru

Каприн Андрей Дмитриевич – академик РАН, член-корр. РАО, доктор мед. наук, профессор, главный уролог РАН, заслуженный врач РФ, генеральный директор ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России; заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии медицинского факультета медицинского института ФГАОУ ВО “Российский университет дружбы народов”, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>. Тел.: +7 (495) 945-19-35. E-mail: kaprin@mail.ru

Contact*: Alexey V. Leontyev – 3, 2th Botkinskij proezd, 125284, Moscow, Russia. Moscow Research Oncology Institute named after P. A. Herzen. Phone: +7 (495) 945-87-18. E-mail: aleksleont@yandex.ru

Alexey V. Leontyev – Cand. of Sci. (Med.), Head of Nuclear Medicine Department of Moscow Research Oncology Institute named after P. A. Herzen – branch of “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-6345-9500>. Phone: +7 (495) 945-87-18. E-mail: aleksleont@yandex.ru

Natalia A. Rubtsova – Doct. of Sci. (Med.), Head of Radiology Department of Moscow Research Oncology Institute named after P.A. Herzen – branch of “National Medical Research Radiological Center” of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-8378-4338>. Phone: +7 (495) 945-59-39. E-mail: rna17@yandex.ru

Alexander I. Khalimon – radiologist of CT and MRI Department of Moscow Research Oncology Institute named after P.A. Herzen – branch of “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-8905-4202>. Phone: +7 (495) 945-86-47. E-mail: markyhaws@gmail.com

Gulnara F. Khamadeeva – Resident of Nuclear Medicine Department of Moscow Research Oncology Institute named after P. A. Herzen – branch of “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-4864-0643>. Phone: +7 (977) 400-71-89. E-mail: g.hamadeeva@yandex.ru

Magomed T. Kuliev – Resident of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery Department of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University) based at the Nuclear Medicine Department of Moscow Research Oncology Institute named after P. A. Herzen – branch of “National Medical Research Radiological Center” of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-3508-1782>. Phone: +7 (929) 6516441. E-mail: kul502@yandex.ru

Irina V. Pylova – Cand. of Sci. (Med.), nuclear medicine physician of Nuclear Medicine Department of Moscow Research Oncology Institute named after P.A. Herzen – branch of “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-1280-620X>. Phone: +7 (495) 945-87-18. E-mail: irinapylova@mail.ru

Tatyana N. Lazutina – Cand. of Sci. (Med.), nuclear medicine physician of Nuclear Medicine Department of Moscow Research Oncology Institute named after P.A. Herzen – branch of “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-7835-4939>. Phone: +7 (495) 945-87-18. E-mail: t.n.lazutina@yandex.ru

Andrey A. Kostin – Doct. of Sci. (Med.), Professor, First Deputy of General director of “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Healthcare of Russia, Head of Urological, oncological and radiological department of Faculty of advanced training of medical workers of medical institute of The Peoples’ Friendship University of Russia, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-0792-6012>. Phone: +7 (495) 945-07-25. E-mail: andocrey@mail.ru

Andrey D. Kaprin – Full Member of the Russian Academy of Sciences, Corresponding member of Russian Academy of Education, Doct. of Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Chief urologist of the Russian Academy of Sciences, General Director of “National Medical Radiological Research Center” of the Ministry of Healthcare of Russia, Head of Department of urology and surgical nephrology with a course of oncurology at the medical faculty of medical institute of The Peoples’ Friendship University of Russia, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>. Phone: +7 (495) 945-19-35. E-mail: kaprin@mail.ru