

Г.Г. Кармазановский, Н.В.Нуднов,
А.Л. Юдин, С.С. Петриков

COVID–19:

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА И МОНИТОРИНГ ЛЕЧЕНИЯ

Монография

Крафт+
Москва
2020

УДК 616.07.616-006.03

ББК 54.10,30-4

К 24

К24

**Кармазановский Г.Г. , Нуднов Н.В.,
Юдин А.Л., Петриков С.С.**

COVID–19: лучевая диагностика и мониторинг
лечения Монография – М.: Крафт+, 2020 – с., ил. –
ISBN 978-5-93675-273-5

© Авторский коллектив, 2020

© Издательство «Крафт+», подготовка к
изданию и оформление, 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

<i>Введение</i>	22
<i>Глава 1 Респираторные вирусные инфекции XXI века. Лучевая диагностика (Юдин А.Л.)</i>	23
<i>Глава 2 Из истории лучевой диагностики новой коронавирусной инфекции COVID–19 со времени ее появления и начала лечения в Китае и странах Запада (Кармазановский Г.Г.)</i>	50
<i>Глава 3 COVID–19. Лучевая диагностика изменений в легких (Юдин А.Л., Винокуров А.С.)</i>	69
<i>Глава 4 Дифференциальная диагностика COVID–19 и других заболеваний легких (Дунаев А.П., Шейх Ж.В., Башков А.Н., Попов М.В., Нуднов Н.В.)</i>	88
<i>Глава 5 Что мы знаем о геморрагических альвеолитах? (Кондратьев Е.В., Кармазановский Г.Г.)</i>	112
<i>Глава 6 Чем обусловлена КТ семиотика COVID–19? (Кармазановский Г.Г.)</i>	130
<i>Глава 7 Основные принципы ультразвукового исследования легких в амбулаторной практике и в работе отделения реанимации. Алгоритм проведения ультразвукового исследования по BLUE– протоколу (Хамидова Л.Т., Рыбалко Н.В., Абучина В.М., Петриков С.С., Попугаев К.А.)</i>	151
<i>Глава 8 Ультразвуковое исследование легких у пациентов с пневмонией, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2 (Петриков С.С., Хамидова Л.Т., Рыбалко Н.В., Абучина В.М., Попугаев К.А.)</i>	177
<i>Глава 9 Ультразвуковое исследование в диагностике изменений легких при COVID–19: опыт ГБУЗ Городская клиническая больница им. В.П. Демикова (ГКБ №68 г. Москвы) (Кириллова М.С., Степанова Ю.А.)</i>	201

Глава 10 COVID–19. Лучевая диагностика изменений в легких: опыт НМИЦ хирургии им.А.В.Вишневого (Кармазановский Г.Г., Шантаревич М.Ю., Замятина К.А., Сташків В.И., Кондратьев Е.В., Курочкина А.И.) 228

Глава 11 Лучевая диагностика изменений в легких при COVID–19: опыт ГБУЗ ГKB им. М.Е. Жадкевича, Москва; ФГБУ «Поликлиника №1» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва (Литвиненко И.В., Ростовцев М.В., Нуднов Н.В., Жаров К.А., Бороноев В.Б.) 239

Глава 12 Современные представления о патогенезе COVID–19 и принципы ее лечения (Юдин А.А., Юдин А.Л.). 249

Глава 13 Характеристика пациентов, исходы и прогноз при COVID–19: опыт СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Бакулин И.Г., Чижова О.Ю., Скалинская М.И., Прокофьева Н.А.) 304

Глава 14 КТ семиотика тяжелых форм COVID–19, цитокиновый шторм, лечение тоцилизумабом и экстракорпоральные методы гемокоррекции у пациентов с SARS-CoV-2 (Кармазановский Г.Г., Сташків В.И., Замятина К.А., Плотников Г.П.) 315

Глава 15 Характеристика паренхимы печени по данным нативных КТ исследований на этапах лечения COVID–19 (Кармазановский Г.Г., Сташків В.И., Замятина К.А., Шантаревич М.Ю., Демидова В.С.) 323

Глава 16 Поражение печени при COVID–19: клиническое и прогностическое значение (Бакулин И.Г., Гусев Д.А., Чижова О.Ю., Скалинская М.И., Сказываева Е.В., Прокофьева Н.А.) 330

Глава 17 Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства у пациентов с пневмонией, ассоциированной с инфекцией COVID–19 (Петриков С.С., Хамидова Л.Т., Рыбалко Н.В., Абучина В.М., Попугаев К.А.) . 350

Глава 18 Ответы на актуальные вопросы по УЗИ у больных COVID–19. Что? Где? Когда? (Хамидова Л.Т., Рыбалко Н.В., Абучина В.М., Петриков С.С., Попугаев К.А.)	359
Глава 19 Морфологические изменения в легких при различных КТ-симптомах у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (Першина Е.С., Черняев А.Л., Самсонова М.В., Шилова А.С., Щекочихин Д.Ю.)	376
Глава 20 Диагностический процесс в многопрофильной хирургической клинике в переходный период возвращения к нормальному функционированию хирургического стационара: опыт НМИЦ хирургии им.А.В.Вишневского (Кармазановский Г.Г., Агафонова М.А., Кондратьев Е.В.)	390
Глава 21 COVID–19 – болезнь всего организма. Радионуклидная диагностика у пациентов, перенесших заболевание (Кондаков А.К., Знаменский И.А., Юдин А.Л.)	401
Глава 22 Диагностика поражений легких при COVID–19 с использованием магнитно-резонансной томографии (Лесняк В.Н., Журавлева В.А., Аверьянов А.В.)	414
Глава 23 Прогноз состояния легких пациентов, перенесших COVID-19 (Кармазановский Г.Г., Кондратьев Е.В., Замятина К.А., Сташкив В.И., Нуднов Н.В., Юдин А.Л., Маслов А.Л.)	426
Заключение	438

Авторский коллектив

Абучина Вера Михайловна – врач отделения ультразвуковой диагностики ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы» (129090, Москва, Большая Сухаревская площадь, 3)

e-mail: vera06078@mail.ru; тел.: +7-917-533-99-73

ORCID: 0000-0002-5207-3194

Abuchina Vera Michailovna – doctor of ultrasonic diagnostics of department of ultrasound diagnostics of the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of Health Department (Bolshaya Sukharevskaya square, 3, Moscow, 129090, Russian Federation)

e-mail: vera06078@mail.ru; phone: +7-917-533-99-73

ORCID: 0000-0002-5207-3194

Аверьянов Александр Вячеславович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель пульмонологического центра ФГБУ Федеральный научно-клинический центр ФМБА России (115682, Москва, Ореховый бульвар, 28)

e-mail: dr.averyanov@gmail.com; тел: +7-905-749-73-45

ORCID: 0000-0003-1031-6933

Averyanov Alexander Vyacheslavovich – doctor of medical sciences, professor, head of the pulmonary center Federal research clinical center under FMBA of Russia (Orekhovy boulevard, 28, Moscow, 115682, Russian Federation)

e-mail: dr.averyanov@gmail.com; phone: +7-905-749-73-45

ORCID: 0000-0003-1031-6933

Агафонова Марина Александровна – ординатор по специальности «лучевая диагностика» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России (117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27)

e-mail: m89299391010@gmail.com; тел. +7-929-939-10-10

ORCID: 0000-0002-9465-8094

Agafonova Marina Aleksandrovna – resident in the specialty «radiology» of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery (Bolshaya Serpukhovskaya str., 27, Moscow, 117997, Russian Federation)

e-mail: m89299391010@gmail.com; phone: +7-929-939-10-10

ORCID: 0000-0002-9465-8094

Бакулин Игорь Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса, декан лечебного факультета ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41)

Главный внештатный специалист-терапевт Северо-Западного федерального округа РФ; Президент МОО «Общество гастроэнтерологов и гепатологов «Северо-Запад»

e-mail: igbakulin@yandex.ru; тел. +7-961-612-77-12

ORCID: 0000-0002-6151-2021

Bakulin Igor Gennadievich – doctor of medical sciences, professor, head of the S.M. Ryss propedeutics of internal diseases, gastroenterology and dietology department, dean of the faculty of medicine of FSBEI of HE «I.I. Mechnikov North-Western State Medical University» Ministry of Health of the Russian Federation (St. Petersburg, Kirochnaya str., 41, 191015, Russian Federation)

Chief therapist of the North-Western Federal District of the Russian Federation, President of the Society of Gastroenterologists and Hepatologists «North-West»

e-mail: igbakulin@yandex.ru; phone +7-961-612-77-12

ORCID: 0000-0002-6151-2021

Башков Андрей Николаевич – кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог, заведующий отделением лучевой и радиоизотопной диагностики ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ ГНЦ ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА) (123098, Москва, ул. Маршала Новикова, 23)

e-mail: abashkov@yandex.ru; тел.: +7-499-190-86-02 (раб.); +7-926-349-92-41 (моб.)

ORCID: 0000-0002-4560-6415

Bashkov Andrey Nikolaevich – candidate of medical sciences, head of Radiology department of State Research Center — A.I. Burnazyan Federal Medical and Biophysical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia (Burnasyan SRC-FMBC FMBA) (Marshala Novikova str., 23, Moscow, 123098, Russian Federation)

e-mail: abashkov@yandex.ru; phone: +7-499-190-86-02 (work); +7-926-349-92-41 (mob.)

ORCID: 0000-0002-4560-6415

Бороноев Владимир Борисович – ординатор по специальности «рентгенология» ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М.Е. Жадкевича ДЗМ» (115682, Москва, Можайское шоссе, 14)

e-mail: Vladimir.Boronev@gmail.com, тел.: +7-999-484-95-61

ORCID: 0000-0002-6951-2122

Boronev Vladimir Borisovich – radiology resident of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Zhadkevich State Clinical Hospital DZM (Mozhaiskoye shosse, 14, Moscow, 121374, Russian Federation)

e-mail: Vladimir.Boronev@gmail.com; phone: +7-999-484-95-61

ORCID: 0000-0002-6951-2122

Винокуров Антон Сергеевич – врач-рентгенолог отделения МРТ и КТ ГБУЗ Городской клинической больницы им. В.П. Демикова ДЗМ (ГКБ №68 г. Москвы) (109263, Москва, ул. Шукулева, 4)

старший лаборант кафедры лучевой диагностики и терапии МБФ ФГАОУ ВО Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (117997, Москва, ул. Островитянова, 1)

e-mail: antonvin.foto@gmail.com; тел.: +7-916-685-39-21

ORCID: 0000-0002-0745-3438

Vinokurov Anton Sergeevich – radiologist of MRI and CT department of SBHI V.P. Demikhov City Clinical Hospital. (City Clinical Hospital No. 68, Moscow) (Shkuleva str., 4, Moscow, 109263, Russian Federation)
senior laboratory assistant of radiology department of N.I. Pirogov Russian national research medical university (Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation)
e-mail: antonvin.foto@gmail.com; phone: +7-916-685-39-21
ORCID: 0000-0002-0745-3438

Гусев Денис Александрович – доктор медицинских наук, профессор, главный врач Санкт-Петербургского ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина» (191167, Санкт-Петербург, ул. Миргородская, 3)
e-mail: gusevden-70@mail.ru; тел. +7-812-409-79-00
ORCID: 0000-0001-9202-3231

Gusev Denis Alexandrovich – doctor of medical sciences, professor, head of S.P. Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital (Mirgorodskaya str., 3, St. Petersburg, 3191167, Russian Federation)
e-mail: gusevden-70@mail.ru; phone +7-812-409-79-00
ORCID: 0000-0001-9202-3231

Демидова Валентина Семеновна – доктор биол. наук, заведующая клинико-диагностическим отделом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России (117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27)
e-mail: demidova@ixv.ru; тел.: +7-916-902-51-39
ORCID: 0000-0003-3187-4408

Demidova Valentina Semenovna – doctor of biological sciences, head of the Clinical Diagnostic Department of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery (Bolshaya Serpukhovskaya str., 27, Moscow, 117997, Russian Federation)
e-mail: demidova@ixv.ru; phone: +7-916-902-51-39
ORCID: 0000-0003-3187-4408

Дунаев Алексей Петрович – кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог отделения магнитно-резонансной диагностики ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 ДЗ города Москвы» (143423 Московская область, Красногорский район, п/о Степановское, поселок Истра, дом 27, строение с 1 по 26)
доцент кафедры рентгенологии и ультразвуковой диагностики ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами президента РФ (121359, ул. Маршала Тимошенко д.19, с.1А).
E-mail: dunaev_alexei@mail.ru; gob62@zdrav.mos.ru
Тел. : +7-965-267-41-10 (моб.); +7-495-536-01-00 (паб.)
ORCID: 0000-0002-6685-7782

Dunaev Alexey Petrovich – candidate of medical sciences, radiologist of the department of magnetic resonance diagnostics of SBHI «Moscow city oncological hospital No. 62 DZ of the city of Moscow» (house 27, buildings 1 to 26, p/o Stepanovskoye, Krasnogorsk district, Istra settlement, Moscow region, 143423, Russian Federation)
docent of Radiology and Ultrasound Diagnostics Department of FSBI APE «Central

State Medical Academy» of the Office of the President of the Russian Federation (Marshal Timoshenko str., 19, p.1A, Moscow, 121359, Russian Federation).

E-mail: dunaev_alexei@mail.ru; gob62@zdrav.mos.ru

Phone: +7-965-267-41-10 (mob.); +7-495-536-01-00 (work)

ORCID: 0000-0002-6685-7782

Жаров Константин Александрович – врач-рентгенолог ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М.Е. Жадкевича ДЗМ» (115682, Москва, Можайское шоссе, 14)

e-mail: dr.zharov@bk.ru; тел.: +7-495-440-58-10, +7-958-639-93-31

ORCID: 0000-0003-0103-4352

Zharov Konstantin Aleksandrovich – radiologist of Zhadkevich State Clinical Hospital DZM (Mozhaiskoye shosse, 14, Moscow, 121374, Russian Federation)

e-mail: dr.zharov@bk.ru; phone: +7-495-440-58-10; +7-958-639-93-31

ORCID: 0000-0003-0103-4352

Журавлёва Вероника Андреевна – врач-рентгенолог кабинета МРТ ФГБУ Федеральный научно-клинический центр ФМБА России (115682, Москва, Ореховый бульвар, 28)

e-mail: z-vera@bk.ru; тел.: +7-962-949-95-57

ORCID: 0000-0003-0558-1142

Zhuravleva Veronika Andreevna – radiologist of the MRI room of Federal research clinical center under FMBA of Russia (Orekhovy boulevard, 28, Moscow, 115682, Russian Federation)

e-mail: z-vera@bk.ru; tel: +7-962-949-95-57

ORCID: 0000-0003-0558-1142

Замятина Ксения Андреевна – ординатор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России (117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27)

e-mail: catos-zama@mail.ru; тел.: +7-926-860-50-02

ORCID: 0000-0002-1643-6613

Zamyatina Kseniia Andreevna – resident in the specialty «radiology» of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery (Bolshaya Serpuhovskaya str., 27, Moscow, 117997, Russian Federation)

e-mail. catos-zama@mail.ru; phone: +7-926-860-50-02

ORCID: 0000-0002-1643-6613

Знаменский Игорь Альбертович – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры лучевой диагностики и терапии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (117997, Москва, ул. Островитянова, 1)

заведующий отделением радионуклидной диагностики Центральной клинической больницы РАН (117593, Москва, Литовский бульвар, 1А)

e-mail: doc551@yandex.ru; тел.: +7-903-755-42-33

ORCID: 0000-0003-0305-6723

Znamenskiy Igor Albertovich – doctor of medical sciences, associate professor; Professor of radiology department of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation)

head of Radionuclide Diagnostics Department of Central Clinical Hospital of the

Russian Academy of Sciences (Litovskiy boulevard, 1A, , Moscow, 117593, Russian Federation)

e-mail: doc551@yandex.ru; phone: +7-903-755-42-33

ORCID: 0000-0003-0305-6723

Кармазановский Григорий Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделением рентгенологии и магнитно-резонансных исследований с кабинетом ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27)

профессор кафедры лучевой диагностики и терапии медико-биологического факультета ФGAOY BO «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (117997, Москва, ул. Островитянова, 1)

Вице-президент Российского общества рентгенологов и радиологов, Главный редактор журнала «Медицинская визуализация», Заслуженный деятель науки РФ, Лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, Лауреат премии города Москвы в области медицины, Лауреат премии Ленинского комсомола

e-mail: karmazanovsky@yandex.ru; karmazanovsky@ixv.ru; vishnevskogo@ixv.ru; тел.: +7-499-236-15-37 (раб.); +7-916-118-50-37 (моб.)

ORCID: 0000-0002-9357-0998

Karmazanovsky Grigory Grigoryevich – doctor of medical sciences, professor, corresponding member of Russian Academy of Sciences, head of the department of radiology and magnetic resonance imaging with an ultrasound diagnostic cabinet of FSBI «A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery» (Bolshaya Serpukhovskaya str., 27, 117997, Moscow, Russian Federation)

Professor of the Department of Radiology of Faculty of Medicine and Biology of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation)

Vice President of the Russian Society of Roentgenologist and Radiologists. Editor-in-chief of the journal «Medical visualization», Honored Scientist of the Russian Federation. Laureate of the Prize of the Government of the Russian Federation in the field of science and technology. Winner of the Moscow City Prize in Medicine. Laureate of the Lenin Komsomol Prize

e-mail: karmazanovsky@yandex.ru; karmazanovsky@ixv.ru; vishnevskogo@ixv.ru; phone.: +7-499-236-15-37 (work); +7-916-118-50-37 (mob.)

ORCID: 0000-0002-9357-0998

Кириллова Маргарита Сергеевна – кандидат медицинских наук, врач ультразвуковой диагностики, хирург ГБУЗ Городской клинической больницы им. В.П. Демикова ДЗМ (ГКБ №68 г. Москвы) (109263, Москва, ул. Шкулева, 4)

e-mail: mkirillovas@gmail.com; тел.: +7-499-179-67-85

ORCID: 0000-0002-5041-6528

Kirillova Margarita Sergeevna – candidate of medical sciences, ultrasound doctor, surgeon of SBHI V.P. Demikhov City Clinical Hospital. (City Clinical Hospital No. 68, Moscow) (Shkuleva str., 4, Moscow, 109263, Russian Federation)

e-mail: mkirillovas@gmail.com; phone: +7-499-179-67-85

ORCID: 0000-0002-5041-6528

Кондаков Антон Кириллович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры лучевой диагностики и терапии МБФ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (117997, Москва, ул. Островитянова, 1)

врач-рентгенолог Центральной клинической больницы РАН (117593, Москва, Литовский бульвар, 1А)

e-mail: kondakov.a.k@gmail.com тел.: +7-910-524-17-92

ORCID: 0000-0002-9300-8655

Kondakov Anton Kirillovich – candidate of medical sciences, assistant of radiology department of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation)

radiologist of Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences (Litovskiy boulevard, 1A, Moscow, 117593, Russian Federation)

e-mail: kondakov.a.k@gmail.com; phone: +7-910-524-17-92

ORCID: 0000-0002-9300-8655

Кондратьев Евгений Валерьевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения рентгенологии и магнитно-резонансных исследований с кабинетом ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27)

e-mail: evgenykondratiev@gmail.com

ORCID: 0000-0001-7070-3391

Kondratyev Evgeny Valeryevich – candidate of medical sciences, senior research fellow of the department of radiology and magnetic resonance imaging with an ultrasound diagnostic cabinet of FSBI «A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery» (Bolshaya Serpukhovskaya str., 27, 117997, Moscow, Russian Federation)

e-mail: evgenykondratiev@gmail.com

ORCID: 0000-0001-7070-3391

Курочкина Алла Ивановна – кандидат физико-математических наук, главный специалист Регламентной службы ведения нормативно-справочной информации ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России (125206, Москва, ул. Добролюбова, 11)

e-mail: kurochkina37@rambler.ru; тел.: +7-916-828-27-49

ORCID: 0000-0002-2013-196X

Kurochkina Alla Ivanovna – candidate of physics and mathematics sciences, 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 (Dobrolyubova str., 11, Moscow, 125206, Russian Federation)

e-mail: kurochkina37@rambler.ru; phone: +7-916-828-27-49

ORCID: 0000-0002-2013-196X.

Лесняк Виктор Николаевич – кандидат медицинских наук, заведующий рентгеновским отделением с кабинетами МРТ, заведующий кафедрой рентгенологии и ультразвуковой диагностики Академии постдипломного образования ФГБУ Федеральный научно-клинический центр ФМБА России (115682, Москва, Ореховый бульвар, 28)

e-mail: lesnyak_kb83@mail.ru; тел: +7-916-135-50-52

ORCID: 0000-0002-2739-0649

Lesnyak Victor Nikolaevich – candidate of medical sciences, head of the X-ray Department with MRI rooms, head of Radiology and Ultrasound Diagnostics Department of the Academy of Postgraduate Education of Federal research clinical center under FMBA of Russia (Orekhovy boulevard, 28, Moscow, 115682, Russian Federation)

e-mail: lesnyak_kb83@mail.ru; phone: +7-916-135-50-52

ORCID: 0000-0002-2739-0649;

Литвиненко Ия Владимировна – кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М.Е. Жадкевича ДЗМ» (115682, Москва, Можайское шоссе, 14)

e-mail: iya_litvinenko@mail.ru; тел. +7-977-648-25-33

ORCID: 0000-0001-7494-8046

Litvinenko Iya Vladimirovna – candidate of medical sciences, radiologist of the Zhadkevich State Clinical Hospital DZM (Mozhaiskoye shosse, 14, Moscow, 121374, Russian Federation)

e-mail: iya_litvinenko@mail.ru; phone: +7-977-648-25-33

ORCID: 0000-0001-7494-8046

Маслов Алексей Леонидович – врач-рентгенолог рентгенологического отделения клинического госпиталя «Лапино» ООО «ХАВЕН» (143081, Московская область, Одинцовский район, 1-е Успенское шоссе, Лапино, 111)

врач-радиолог отделением рентгенологии и магнитно-резонансных исследований с кабинетом ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России (117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27)

e-mail: maslow@doctor.com; тел: +7-916-713-47-57

ORCID: 0000-0003-0321-0073

Maslov Alexey Lronidovich – radiologist of the X-ray department of the Clinical Hospital “Lapino” LLC “HAVEN” (Lapino village, 111, Odintsovo district, Moscow region, 143081, Russian Federation)

radiologist the department of radiology and magnetic resonance imaging with an ultrasound diagnostic cabinet of FSBI «A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery» (Bolshaya Serpukhovskaya str., 27, 117997, Moscow, Russian Federation)

e-mail: maslow@doctor.com; phone: +7-916-713-47-57

ORCID: 0000-0003-0321-0073

Нуднов Николай Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России (117997, Москва, ул. Профсоюзная, 86) профессор кафедры рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (121374, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1)

профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобра России (117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6)

Генеральный секретарь Российского общества рентгенологов и радиологов, член исполкома общества «Интервенционных радиологов в онкологии», заместитель главного редактора журнала «Медицинская визуализация», заместитель главного редактора электронного журнала «Вестник РНЦРР»

e-mail: nudnov@mcrr.ru; тел. +7-495-333-29-60 (раб.), +7-985-224-04-68 (моб.)

ORCID: 0000-0001-5994-0458 9

Nudnov Nikolay Vasilyevich – doctor of medical sciences, professor, deputy director for research of FSBI «Russian scientific center of radiology» of the Ministry of health of the Russian Federation (Trade Union street, 86, Moscow, 117997, Russian Federation), professor of radiology department of FSBEI of EPE «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» (Barrikadnaya str., 2/1 building 1, Moscow, 121374, Russian Federation)

professor of oncology and radiology department of FSAEI of HE «Peoples' Friendship University of Russia» of the Ministry of Education of Russia (Miklukho-Maklaya str., 6, Moscow, 117198, Russian Federation)

General Secretary of the Russian Association of roentgenologists and radiologists, member of the Executive Committee of the society, «Interventional radiology in Oncology» Deputy editor-in-chief of the journal «Medical imaging», Deputy chief editor of the electronic journal «Herald RNTSRR»

e-mail: nudnov@mcrr.ru; phone: +7-495-333-29-60 (work); +7-985-224-04-68 (mob.)

ORCID: 0000-0001-5994-0458

Першина Екатерина Сергеевна – кандидат медицинский наук, заведующая Центром лучевой диагностики ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 имени Н.И. Пирогова ДЗМ» (119049, Москва, Ленинский проспект 8)

e-mail: pershina86@mail.ru тел.: +7-926-173-12-34

ORCID: 0000-0002-3952-6865

Pershina Ekaterina Sergeevna – candidate of medical sciences, head of radiology department of N.I. Pirogov First City Hospital of the Moscow Health Department (Leninskiy ave., 8, 119049, Moscow, Russian Federation)

e-mail: pershina86@mail.ru; phone: +7-926-173-12-34

ORCID: 0000-0002-3952-6865

Петриков Сергей Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (129090, Москва, Большая Сухаревская площадь, 3),

заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной медицины ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России (127473, Москва, Делегатская ул., 20/1)

e-mail: PetrikovSS@sklif.mos.ru; тел.: +7-495-625-38-97

ORCID: 0000-0003-3292-8789

Petrikov Sergey Sergeevich – doctor of medical sciences, professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Director of the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of Health Department (Bolshaya Sukharevskaya square, 3, Moscow, 129090, Russian Federation)

head of anesthesiology, intensive care and emergency medicine department of FSBEI of HE «A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Delegatskaya str., 20/1,

Moscow, 127473, Russian Federation)
e-mail: PetrikovSS@sklif.mos.ru; phone: +7-495-625-38-97
ORCID: 0000-0003-3292-8789

Плотников Георгий Павлович – доктор медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России (117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27)

mail: georgpp@mail.ru; тел.: +7-925-311-75-09
ORCID: 0000-0002-4291-3380

Plotnikov Georgy Pavlovich – doctor of medical sciences, head of the department of anesthesiology and intensive care of FSBI «A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery» (Bolshaya Serpukhovskaya str., 27, 117997, Moscow, Russian Federation)

mail: georgpp@mail.ru; phone: +7-925-311-75-09
ORCID: 0000-0002-4291-3380

Попов Максим Васильевич – врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ ГНЦ ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА) (123098, Москва, ул. Маршала Новикова, 23)

e-mail: maximmsk@mail.ru; тел.: +7-499-190-85-55 (раб.); +7-916-581-64-06 (моб.)
ORCID: 0000-0002-6558-7143

Popov Maksim Vasilevich – doctor of X-ray surgical diagnostic and treatment methods department of State Research Center — A.I. Burnazyan Federal Medical and Biophysical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia (Burnasyan SRC-FMBC FMBA) (Marshala Novikova str., 23, Moscow, 123098, Russian Federation)

e-mail: maximmsk@mail.ru; phone: +7-499-190-85-55 (work); +7-916-581-64-06 (mob.)
ORCID: 0000-0002-6558-7143

Попугаев Константин Александрович – доктор медицинских наук, заместитель директора, руководитель регионального сосудистого центра ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (129090, Москва, Большая Сухаревская площадь, 3)

заведующий кафедрой анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ ГНЦ ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА) (123098, Москва, ул. Маршала Новикова, 23) (123098, Москва, ул. Живописная, 46)

e-mail: PopugaevKA@sklif.mos.ru; тел.: +7-903-173-80-55
ORCID: 0000-0003-1945-323X

Popugaev Konstantin Alexandrovich – doctor of medical sciences, associate director, head of the regional vascular center of the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of Health Department (Bolshaya Sukharevskaya

square, 3, Moscow, 129090, Russian Federation)
head of the department of anesthesiology and intensive care of State Research Center — A.I. Burnazyan Federal Medical and Biophysical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia (Burnasyan SRC-FMBC FMBA) (Pictorial str., 46, Moscow, 123098, Russian Federation)
e-mail: PopugaevKA@sklif.mos.ru тел.: +7-903-173-80-55
ORCID: 0000-0003-1945-323X

Прокофьева Наталья Александровна – врач-терапевт, заведующая терапевтическим отделением клиники Петра Великого ФГБОУ ВО «Северо Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России (191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41)
e-mail: Natalya.Prokofeva@szgmu.ru; тел. +7-812-543-14-85
ORCID: 0000-0003-3105-4530

Prokofieva Natalia Alexandrovna – physician-therapist, head of the therapeutic department of the Peter the Great clinic of FSBEI of HE «I.I. Mechnikov North-Western State Medical University» Ministry of Health of the Russian Federation (Kirochnaya str., 41, St. Petersburg, 191015, Russian Federation)
e-mail: Natalya.Prokofeva@szgmu.ru; phone: +7-812-543-14-85
ORCID: 0000-0003-3105-4530

Ростовцев Михаил Владиславович – доктор медицинских наук, заведующий отделом лучевой диагностики ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М.Е. Жадкевича ДЗМ» (115682, Москва, Можайское шоссе, 14) профессор кафедры рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (121374, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1)
e-mail: rnv5858@mail.ru; тел: +7-495-440-58-10 (раб.), +7-915-254-58-15 (моб.)
ORCID: 0000-0002-5032-4164

Rostovtsev Mikhail Vladislavovich – doctor of medical sciences, chief of radiology Department of Zhadkevich State Clinical Hospital DZM (Mozhaiskoye shosse, 14, Moscow, 121374, Russian Federation)
professor of radiology department of FSBEI of EPE «Russian Medical Academy of Continious Professional Education» (Barrikadnaya str., 2/1 building 1, Moscow, 121374, Russian Federation)
e-mail: rnv5858@mail.ru; phone: +7-495-440-58-10 (work), +7-915-254-58-15 (mob.)
ORCID: 0000-0002-5032-4164

Рыбалко Наталья Владимировна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения ультразвуковой и функциональной диагностики ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (129090, Москва, Большая Сухаревская площадь, 3)
e-mail: rybalko_dr@mail.ru; тел.: +7-926-574-37-06
ORCID: 0000-0001-6973-4430

Rybalko Natalia Vladimirovna – doctor of medical sciences, leading researcher of the department of ultrasound and functional diagnostics of the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of Health Department (Bolshaya Sukharevskaya square, 3, Moscow, 129090, Russian Federation)
e-mail: rybalko_dr@mail.ru; phone: +7-926-574-37-06
ORCID: 0000-0001-6973-4430

Самсонова Мария Викторовна – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией патологической анатомии ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства» (115682, Москва, Ореховый бульвар, 28)

старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии ГБУЗ города Москвы Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логина ДЗМ (111123, Москва, шоссе Энтузиастов, 86)

e-mail: samary@mail.ru; тел.: +7-916-371-79-25

ORCID: 0000-0001-8170-1260.

Samsonova Maria Viktorovna – doctor of medical sciences, head of the pathology department of FSBI «Pulmonology Scientific Research Institute under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation» (Orehoviy boulevard, 28, 115682, Moscow, Russia)

senior researcher of pathomorphology department of A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center (Entusiastov hv., 86, 111123, Moscow, Russian Federation)

e-mail: samary@mail.ru; phone: +7-916-371-79-25

ORCID: 0000-0001-8170-1260.

Сказываева Екатерина Васильевна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «Северо Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России (191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41)

e-mail: eskazyvaeva@yandex.ru; тел. +7-905-235-36-26

ORCID: 0000-0002-8563-6870

Skazyvaeva Ekaterina Vasilevna – candidate of medical sciences, associate professor, associate professor of the of S.M. Ryss propedeutics of internal diseases, gastroenterology and dietology department of FSBEI of HE «I.I. Mechnikov North-Western State Medical University» Ministry of Health of the Russian Federation (Kirochnaya str., 41, St. Petersburg, 191015, Russian Federation)

e-mail: eskazyvaeva@yandex.ru; phone: +7-905-235-36-26

ORCID: 0000-0002-8563-6870

Скалинская Мария Игоревна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «Северо Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России (191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41)

e-mail: mskalinskaya@yahoo.com; тел. +7-961-607-01-85

ORCID: 0000-0003-0769-8176

Skalinskaya Maria Igorevna – candidate of medical sciences, associate professor, associate professor of the of S.M. Ryss propedeutics of internal diseases, gastroenterology and dietology department of FSBEI of HE «I.I. Mechnikov North-Western State Medical University» Ministry of Health of the Russian Federation (Kirochnaya str., 41, St. Petersburg, 191015, Russian Federation)

e-mail: mskalinskaya@yahoo.com; phone. +7-961-607-01-85

ORCID: 0000-0003-0769-8176

Сташкив Владислава Ивановна – ординатор по специальности «лучевая диагностика» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России (117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27)

e-mail: vladastashkiv@gmail.com; тел.: +7-929-511-39-68

ORCID: 0000-0002-7349-1192

Stashkiv Vladislava Ivanovna – resident in the specialty «radiology» of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery (Bolshaya Serpukhovskaya str., 27, Moscow, 117997, Russian Federation)

e-mail: vladastashkiv@gmail.com; phone: +7-929-511-39-68

ORCID: 0000-0002-7349-1192

Степанова Юлия Александровна – доктор медицинских наук, Ученый секретарь, старший научный сотрудник отделения рентгенологии и магнитно-резонансных исследований с кабинетом ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27) Президент РОО «Общество рентгенологов, радиологов и специалистов ультразвуковой диагностики города Москвы», Исполнительный директор МОО «Ассоциация гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ»

e-mail: stepanovaia@mail.ru; тел.: +7-499-236-60-94

ORCID: 0000-0002-2348-4963

Stepanova Yulia Aleksandrovna – doctor of medical sciences, Scientific secretary, senior researcher of radiology and magnetic resonance studies with ultrasound diagnostics department of the FSBI «A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery» of the Ministry of Health of Russia (Bolshaya Serpukhovskaya str., 27, Moscow, 117997, Russian Federation)

President of the Russian Public Organization «Society of Radiologists and Ultrasound Diagnostic Specialists of Moscow City», Executive Director of the International Public Organization «Association of Hepatopancreatobiliary Surgeons of the CIS Countries»

e-mail: stepanovaia@mail.ru; phone: +7-499-236-60-94

ORCID: 0000-0002-2348-4963

Черняев Андрей Львович – доктор медицинских наук, заведующий отделом фундаментальной пульмонологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства» (115682, Москва, Ореховый бульвар, 28)

ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» (117418, Москва, ул. Цюрупы, 3)

профессор кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (117997, Москва, ул. Островитянова, 1)

e-mail: cheral12@gmail.com; тел. +7-916-359-93-17

ORCID: 0000-0002-0158-7056.

Cherniaev Andrey Lvovich – doctor of medical sciences, Head of the Division of Fundamental Medicine of FSBI «Pulmonology Scientific Research Institute under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation» (Orehoviy ave., 28, Moscow, 115682, Russian Federation)

chief researcher of SBRI of Human Morphology (Tsyurupy str., 3, Moscow, 117418, Russian Federation)
professor of Pathology Department of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation)
e-mail: cheral12@gmail.com; Phone +7-916-359-93-17
ORCID: 0000-0002-0158-7056

Чижова Ольга Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса, декан лечебного факультета ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41)
e-mail: Ochizhova@gmail.com; тел. +7-921-954-97-32
ORCID: 0000-0002-1716-7654

Chizhova Olga Yurievna – doctor of medical sciences, professor of the S.M. Ryss propedeutics of internal diseases, gastroenterology and dietology department, dean of the faculty of medicine of FSBEI of HE « I.I. Mechnikov North-Western State Medical University» Ministry of Health of the Russian Federation (Kirochnaya str., 41, St. Petersburg, 191015, Russian Federation)
e-mail: Ochizhova@gmail.com; phone +7-921-954-97-32
ORCID: 0000-0002-1716-7654

Хамидова Лайля Тимарбековна – кандидат медицинских наук, руководитель отделения ультразвуковой и функциональной диагностики ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (129090, Москва, Большая Сухаревская площадь, 3)
e-mail: layla72@mail.ru; тел.:+7-926-019-00-95
ORCID:-0002-9669-9164

Khamidova Laila Timarbekovna – candidate of medical sciences, head of ultrasound and functional diagnostics department of the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of Health Department (Bolshaya Sukharevskaya square, 3, Moscow, 129090, Russian Federation)
e-mail: layla72@mail.ru; phone: +7-926-019-00-95
ORCID: 0000-0002-9669-9164

Шантаревич Мария Юрьевна – аспирант по специальности «лучевая диагностика и лучевая терапия» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России (117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27)
e-mail: shantarevichm@list.ru; тел.: +7-917-526-83-26
ORCID: 0000-0002-4518-4451

Shantarevich Mariia Yurevna – graduate student in the specialty «radiology» of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery (Bolshaya Serpukhovskaya str., 27, Moscow, 117997, Russian Federation)
e-mail: shantarevichm@list.ru; phone: +7-917-526-83-26
ORCID: 0000-0002-4518-4451

Шейх Жанна Владимировна – доктор медицинских наук, профессор ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» ДЗМ (125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 5)

профессор кафедры рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 121374, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1)

профессор кафедры лучевой диагностики ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ ГНЦ ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА) (123098, Москва, ул. Маршала Новикова, 23)

e-mail: zhanna.sheikh@mail.ru; тел.: +7-499-728-81-76 (раб.); +7-910-453-19-32 (моб.)

ORCID: 0000-0003-1334-6652

Sheikh Zhanna Vladimirovna – doctor of medical sciences, professor of SBIHC «S.P. Botkin City clinical hospital» Of the Department of health of the city of Moscow (2nd Botkin passage, 5, Moscow, 125284, Russian Federation)

professor of radiology department of FSBEI of EPE «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» (Barrikadnaya str., 2/1 building 1, Moscow, 121374, Russian Federation)

professor of the chair of radiology biomedical innovation of State Research Center — A.I. Burnazyan Federal Medical and Biophysical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia (Burnasyan SRC-FMBC FMBA) (Marshala Novikova str., 23, Moscow, 123098, Russian Federation)

e-mail: zhanna.sheikh@mail.ru; phone: +7-499-728-81-76 (work); +7-910-453-19-32 (mob.)

ORCID: 0000-0003-1334-6652

Шилова Александра Сергеевна – заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии для больных инфарктом миокарда ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 имени Н.И. Пирогова ДЗМ» (119049, Москва, Ленинский проспект, 8)

доцент кафедры интервенционной кардиологии и кардиореабилитации ФГА-ОУ ВО Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (117997, Москва, ул. Островитянова, 1)

e-mail: a.s.shilova@gmail.com, тел. +7-903-559-40-90

ORCID: 0000-0002-4092-5222

Shilova Alexandra Sergeevna – chief of intensive coronary care unit of N.I. Pirogov First City Hospital of the Moscow Health Department (Leninskiy ave., 8, Moscow, 119049, Russian Federation)

associate professor of interventional cardiology and cardio rehabilitation department of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation)

e-mail: a.s.shilova@gmail.com; phone +7-903-559-40-90

ORCID: 0000-0002-4092-5222

Щекочихин Дмитрий Юрьевич – врач-кардиолог ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 имени Н.И. Пирогова ДЗМ» (119049, Москва, Ленинский проспект, 8)

доцент кафедры кардиологии, ультразвуковой и функциональной диагностики

ФГАОУ ВО Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4)
доцент кафедры интервенционной кардиологии и кардиореабилитации ФГА-ОУ ВО Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (117997, Москва, ул. Островитянова, 1)
E-mail: agishm@list.ru; тел +7-903-711-43-77
ORCID: 0000-0002-8209-2791

Shchekochikhin Dmitry Yurevich – cardiologist of N.I. Pirogov First City Hospital of the Moscow Health Department (Leninskiy ave., 8, 119049, Moscow, Russian Federation)

associate Professor of Department of Cardiology, Ultrasound and functional diagnostic of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Bolshaya Pirogovskaya str., 2, 119991, Moscow, Russian Federation)
associate professor of interventional cardiology and cardio rehabilitation department of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Ostrovityanova str., 1, 117997, Moscow, Russian Federation)
e-mail: agishm@list.ru; phone -7-903-711-43-77
ORCID: 0000-0002-8209-2791

Юдин Александр Александрович – кандидат медицинских наук, заведующий отделением аллергологии и иммунологии ГБУЗ Городская клиническая больница №24 ДЗМ (127015, Москва, ул. Писцовая, д.10)
доцент кафедры иммунологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (117997, Москва, ул. Островитянова, 1)
e-mail: youdine@gmail.com; тел.: +7-910-473-45-33
ORCID: 0000-0003-3419-8521

Yudin Alexander Alexandrovich – candidate of medical sciences, head of the department of allergology and immunology, city Hospital №24; house 10, Pistsovaya str., Moscow, 127015, Russian Federation
associate professor of immunology department of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation)
e-mail: youdine@gmail.com; phone: +7-910-473-45-33
ORCID: 0000-0003-3419-8521

Юдин Андрей Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и терапии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (117997, Москва, ул. Островитянова, 1)
e-mail: prof_yudin@mail.ru; тел.: +7-903-237-41-92
ORCID: 0000-0002-0310-0889

Yudin Andrey Leonidovich – doctor of medical sciences, professor, head of radiology department of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation)
e-mail: prof_yudin@mail.ru; phone: +7-903-237-41-92
ORCID: 0000-0002-0310-0889

Введение

Идея этой книги возникла в начале лета 2020 года, когда были получены первые результаты и проанализирован опыт лечения, в прямом смысле – борьбы с COVID–19, а, соответственно, и лучевой диагностики новой коронавирусной инфекции.

Обсудив концепцию, мы приступили к написанию текста. Сразу же появилось ощущение, что не следует торопиться, потому что по ходу процесса возникали новые идеи, которые логично вплетались в канву изложения материала. Так появилась возможность пригласить к участию в монографии авторов из других лечебных учреждений и показать на большом обобщенном материале, что течение воспалительно-деструктивного процесса и реакция организма больного на пагубное влияние вируса SARS-CoV-2 имеет закономерности, которые наблюдаются повсеместно, как по публикациям в западных источниках медицинской информации, так и по данным наших собственных исследований.

Уже в процессе работы мы расширили структуру книги за счет глав о диагностической значимости как ультразвуковых исследований, которые оказались весьма информативными и востребованными, так и магнитно-резонансной томографии (МРТ). МРТ как метод диагностики, использующий неионизирующий эффект получения диагностической информации, безусловно, станет одним из важнейших методов томографической диагностики, даже при массовых обследованиях, но не в условиях пандемии, особенно у категорий граждан, дополнительная лучевая нагрузка на организм которых крайне нежелательна (работники атомной промышленности и приравненные к ним категории). Позже появилась и была реализована идея о дополнении монографии данными о поражении различных органов и систем при COVID–19, в частности, поражениями печени, что позволило обогатить нас дифференциально-диагностическими и прогностическими инструментами.

Мы завершили монографию в конце октября 2020 года, но не завершили работу над этой, безусловно, актуальной проблемой, являющейся причиной наших тревог как граждан, как медиков, как ученых.

Как сказал один академик, «SARS-CoV-2 с нами навсегда». А это значит, что мы лишь в начале пути. Безусловно, какие-то постулаты этой книги со временем могут оказаться спорными или отвергнутыми опытом. Но с чего-то путь познания начинать нужно.

Глава 1

Респираторные вирусные инфекции XXI века. Лучевая диагностика (Юдин А.Л.)

В начале XXI века мировое сообщество уже столкнулось с 7 эпидемиями, обусловленными вирусными поражениями, захватывавшими обширные территории, которые превышали границы отдельных государств. 5 из них вызывают повреждение, в первую очередь, органов дыхания.

Тяжелый острый респираторный синдром, ТОРС (SARS, Severe Acute Respiratory Syndrome). 2002–2003 годы

В ноябре 2002 года в южно-китайской провинции Гуандун была зафиксирована вспышка атипичной пневмонии, вызываемой коронавирусом SARS-CoV (*Cheng V.C. et al., 2020*). За полгода было зафиксировано более 300 случаев заболевания. За короткое время эпидемия распространилась на другие районы Китая, Вьетнам, Филиппины, Индонезию, Новую Зеландию, Таиланд. Отдельные случаи зафиксированы в США и Европейских странах, в том числе в России. Последняя вспышка заболевания зарегистрирована в 2003 году. Общее число заболевших в 37 странах составило 8422 человек, 916 из них скончались (*Ng W.F. et al., 2006*).

Птичий грипп (Bird Flu, Avian influenza). 1997–2014 годы

Первый случай заражения человека от птицы зафиксирован в 1971 году в Гонконге. По другим сведениям вспышка гриппа среди кур, вызванного вирусом H5N1, впервые перекинулась на людей в 1997 году, из 18 человек 6 скончались. С 2003 по 2008 год выявлен 361 случай заражения людей, 227 из них скончались. Вторая вспышка птичьего гриппа, вызванная вирусами H5N1 и H7N9, произошла в 2013 году в Южной и Восточной Азии. Зарегистрировано 649 случаев заболевания в 15 странах, 384 человека скончались. Последняя смерть человека от птичьего гриппа зафиксирована в 2014 году в Канаде. Подвидами вируса птичьего гриппа, вызывающих потенциально смертельных заболевания у людей, являются также H2N2 (азиатский грипп), H3N2 (гонконгский грипп), H5N7, H9N2, H7N2, H7N3, H7N7 (*World Health Organization. Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A (H5N1) reported to WHO, 2020*).

Свиной грипп (Swine Flu). 2009-2015 годы

В 2009 году зафиксирована вспышка свиного гриппа, вызываемого вирусом H1N1и передаваемого как от животных к человеку, так и между людьми (*World Health Organization Website. Weekly epidemiological record, 2020*). Заболевание распространилось из Мексики в США, Канаду, затем в Испанию, Германию, Великобританию, другие страны

Европы. В 2013 году в Китае выявлено 453 случая заболевания от нового штамма вируса H7N9. 175 человек скончались. В России первые заболевшие свиным гриппом зарегистрированы в 2009 году. Официально подтверждено 3122 случая заболевания, 14 человек скончались. В мире зафиксировано около 414 тысяч заболевших, более 5000 человек скончались. Математические модели развития данной пандемии предполагают, что действительная смертность от гриппа H1N1 составила от 151 700 до 575 400, что в восемь-тридцать раз больше числа, подтвержденного лабораторно (*Saunders-Hastings P. R. et al., 2016*).

Ближневосточный респираторный синдром, БВРС (MERS, Middle East Respiratory Syndrome). 2012-н.в.

Эпидемия заболевания, вызываемого коронавирусом ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV, 2012-nCoV, EMC/2012, HCoV-EMC/2012) началась в Саудовской Аравии осенью 2012 года и распространилась в другие страны Ближнего Востока (ОАЭ, Катар, Иорданию, Кувейт, Оман, Турцию), Северную Африку (Тунис, Алжир, Египет), Европу (Италию, Францию, Германию, Великобританию, Австрию). Вирус переносится от летучих мышей к одногорбым верблюдам и людям, далее от человека к человеку воздушно-капельным, пищевым и контактно-бытовым путями. К концу 2013 года подтверждено 145 заболевших, 62 из них умерли. На конец 2019 года зарегистрировано 2494 больных, 8582 человек умерли (*World Health Organization website. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV), 2020*).

Коронавирусная инфекция 2019-nCoV (COVID-19, Coronavirus disease 2019). 2019-н.в.

В конце 2019 года в китайском городе Ухань был зарегистрирован первый случай заболевания новым коронавирусом, названным SARS-CoV-2 (*World Health Organization website. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report 23, 2020*). Считается, что вирус является результатом рекомбинации вируса летучих мышей с другим, пока ещё не известным, коронавирусом. Вирус передаётся воздушно-капельным путём через вдыхание мелких капель, распылённых в воздухе. Капли с вирусом могут попадать на поверхности и предметы, а затем инфицировать прикоснувшегося к ним человека через последующие прикосновения к глазам, носу или рту. *11 марта 2020 года распространение вируса Всемирная Организация Здравоохранения признала пандемией*. К середине июня 2020 года зарегистрировано около 7,5 миллионов заболевших COVID-19 в 188 странах, скончалось около 500 тысяч человек.

Сезонные эпидемии гриппа

По оценкам ВОЗ, сезонные эпидемии гриппа охватывают не менее 5-10% взрослого населения и до 20-30% детей. Тяжелыми формами заболевания ежегодно в мире болеют около 3-5 миллионов человек,

умирают 250-700 тысяч. На долю гриппа и острых респираторных вирусных инфекций приходится 90-95% всех ежегодно регистрируемых инфекционных заболеваний. Каждые 2-3 года возникают пандемии гриппа, связанные с формированием новых антигенных вариантов вируса. *Причиной острого респираторного заболевания дыхательных путей могут стать свыше 200 различных видов вирусов.* В обширную группу таких вирусов, кроме вирусов гриппа, также входят респираторно-синцициальный вирус, вирусы парагриппа, аденовирус, вирусы Хендра и Нипах и проч. (Покровский В.И. с соавт., 2007).

Общие проявления вирусных инфекций в остром периоде заболевания

Отсутствие видимых изменений на компьютерных томограммах или признаки повреждений, не обусловленных воспалительным процессом (например, эмфизема), в первые 72 часа клинических проявлений вирусного заболевания определяются примерно лишь у 1/3 пациентов. Данный факт противоречит общепринятому мнению пульмонологов и рентгенологов о том, что вирусные повреждения не определяются на компьютерных томограммах (и тем более на рентгенограммах) на ранних этапах развития заболевания, или не выявляются вовсе.

Более чем у 1/3 пациентов на этой стадии уже можно обнаружить признаки воспаления дыхательных путей, которые проявляются утолщением стенок бронхов и/или появлением симптома «дерево с набухшими почками» как признака бронхиолита.

Альвеолярные изменения во вторичных долях определяются у 1/4 пациентов, которые представляют собой мультифокальные очаги по типу «матового стекла» (~20%), мультифокальные очаги консолидации (~25%) или их сочетания. Распространенные или диффузные зоны «матового стекла» или распространенные консолидации встречаются редко (<2%). Также редко вирусное повреждение легкого проявляется унифокальными зонами «матового стекла» или консолидациями (<7%) (Miller W.T. et al., 2011).

В общем, вирусные инфекции проявляют себя 4-мя видами патологической картины в легких:

1. Повреждения дыхательных путей (бронхит, бронхиолит, бронхопневмония) (рис.1.1-1.2).
2. Мультифокальная пневмония (рис.1.3).
3. Унифокальная пневмония (одиночная зона консолидации, «матового стекла» или ограниченный участок с признаком «дерево с набухшими почками») (рис.1.4-1.5).
4. Отсутствие признаков воспалительных изменений в легких.

В целом, ~30% вирусных инфекций проявляются патологическими изменениями дыхательных путей, ~25% – мультифокальной пневмонией и ~5% – унифокальной пневмонией (Shiley K. T. et al., 2020).



*Рис.1.1. Острая респираторная вирусная инфекция. Пациент К., 53 лет.
Фрагмент компьютерной томограммы органов грудной клетки в режиме МIP.
Локальный участок с мелкими четко очерченными мелкими узелками и усиления внутридолькового интерстиция – симптом «дерево с набухшими почками» как проявление инфекционного бронхиолита (стрелка). Утолщение стенки бронха как проявление бронхита (двойная стрелка)*



*Рис.1.2. Острая респираторная вирусная инфекция. Пациент Ф., 63 лет.
Фрагмент компьютерной томограммы органов грудной клетки в режиме МIP.
Обширная зона в нижней доли левого легкого с внутридольковыми очагами и усилением внутридолькового интерстиция – симптом «дерево с набухшими почками» как проявление инфекционного бронхиолита (стрелки)*

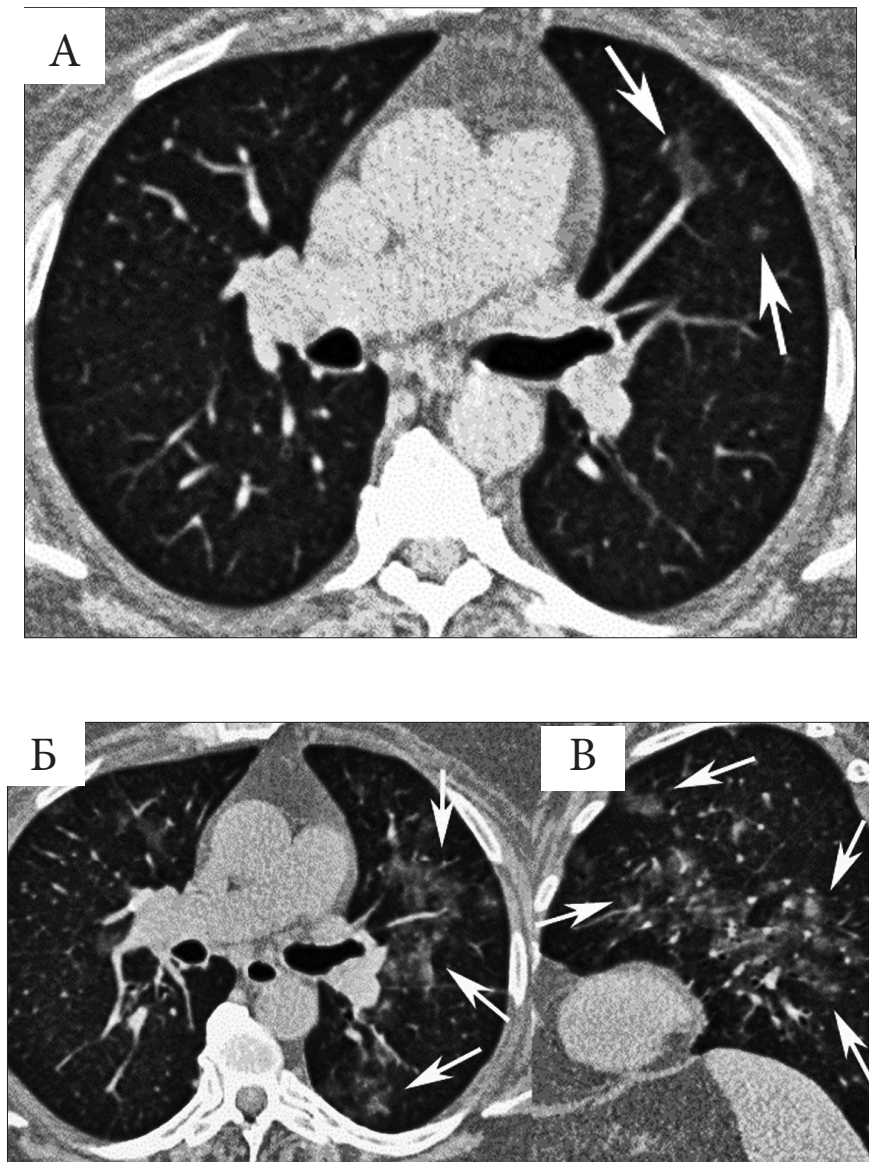


Рис.1.3. Острая респираторная вирусная инфекция. Пациентка Н., 56 лет. Фрагменты компьютерных томограмм органов грудной клетки в аксиальной (А,Б) и сагиттальной (В) проекциях. А – 2 день после начала заболевания. Единичные внутридольковые очаги с плотностью «матового стекла» (стрелки). Б,В – 7 суток после начала заболевания. Множественные сливающиеся между собой очаги по типу «матового стекла» (стрелки). КТ картина полиацинарной пневмонии

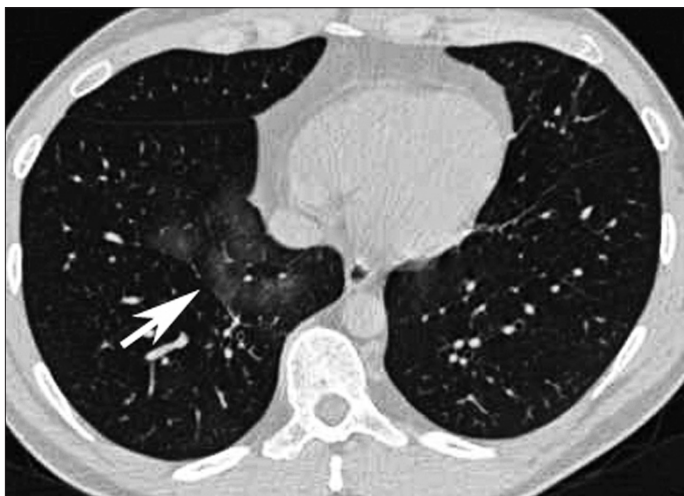


Рис.1.4. Острая респираторная вирусная инфекция. Пациент Г., 47 лет. Фрагмент компьютерной томограммы органов грудной клетки. Ограниченный участок понижения прозрачности легочной ткани по типу «матового стекла», соответствующий 7 сегменту правого легкого. КТ картина унифокальной пневмонии



Рис.1.5. Острая респираторная вирусная инфекция. Пациент К., 67 лет. Фрагмент компьютерной томограммы органов грудной клетки. Группа внутридольковых очагов на фоне несколько усиленного внутридолькового интерстиция – симптом «дерево с набухшими почками» как проявление инфекционного бронхиолита (стрелка)

В сравнении с бактериальными инфекциями, *вирусные повреждение легких имеют схожие изменения при визуализации с помощью КТ*. Единственным статистически значимым отличием можно считать значительно более редкое, чем при бактериальных пневмониях, выявление распространенного или диффузного понижения прозрачности легочной ткани по типу «матового стекла» или консолидации. *При вирусных инфекциях в первые дни заболевания чаще, чем при бактериальных пневмониях, не выявляются патологические изменения в легких на КТ*. Наиболее типичным признаком, отличающим вирусные и бактериальные пневмонии, можно считать симптом «сухого листа» (рис.1.6), описанного нашими коллегами из Санкт-Петербурга (Сперанская А.А. с соавт., 2016): понижение прозрачности и уплотнения внутридолькового интерстиция отдельных вторичных легочных долек, имеющих четкие, ровные контуры. Отмечается мультифокальность поражения, преимущественно субплевральная локализация (в том числе вдоль парамедиастинальной плевры).

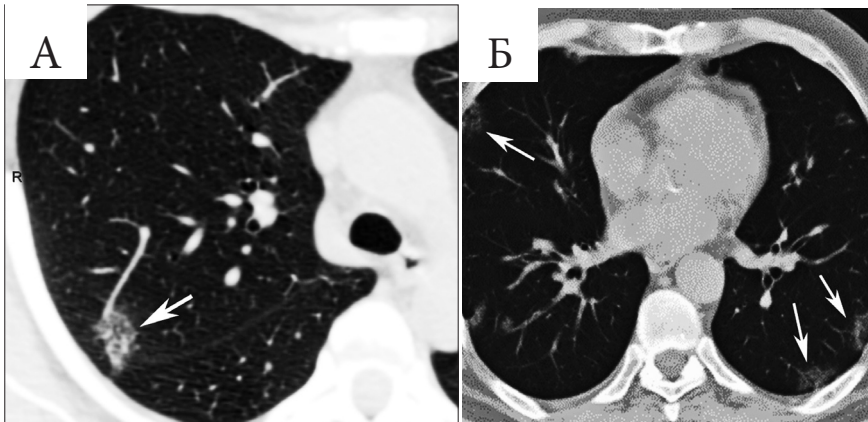


Рис.1.6. Острая респираторная вирусная инфекция.

Фрагменты компьютерных томограмм 2-х пациентов. А – симптом «сухой лист»: четкий контур – стенка вторичной легочной дольки, неправильная треугольная форма – конус дольки, черенок – сосуд дольки, неравномерная исчерченность внутренней структуры – уплотнение внутридолькового интерстиция и частичное заполнение альвеол экссудатом (описание симптома цитируется по: Сперанская А.А. с соавт., 2016). Б – типичная КТ-картина вирусной инфекции, «осенний листопад» (стрелки)

Частные проявления вирусных инфекций в остром периоде заболевания

Данные КТ не специфичны, однако можно отметить тенденции более частых изменений ткани легких для проявлений инфицирования конкретными вирусами. Так, респираторно-синцитиальный вирус

преимущественно вызывает клиническую и рентгенологическую картину бронхиолита (Hall C. et al., 2010) и характеризуется различными комбинациями симптома «дерево с набухшими почками», утолщения стенок бронхов и перибронховаскулярных консолидаций (рис.1.7).

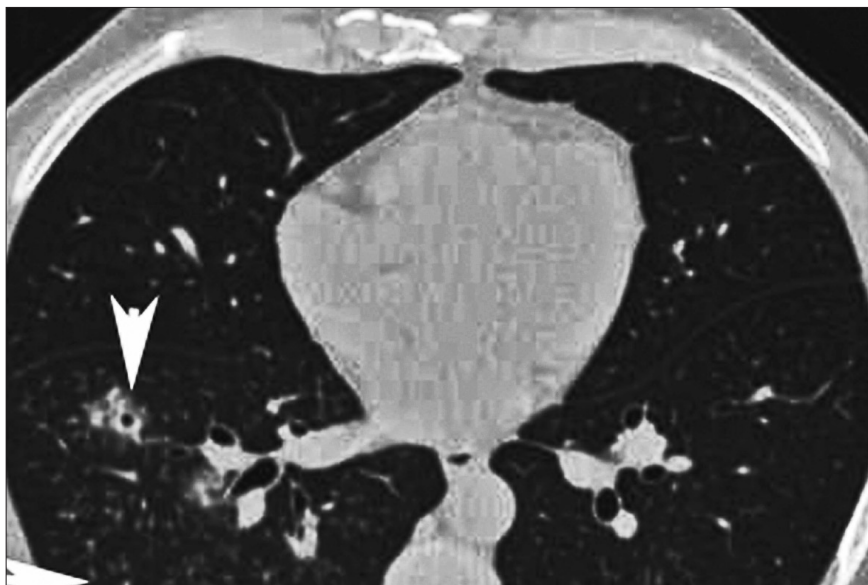


Рис.1.7. Заболевание, вызванное респираторно-синцитиальным вирусом. Пациент М., 58 лет. Фрагмент компьютерной томограммы органов грудной клетки. Обширная группа мелких внутрисегментарных очагов (стрелки), утолщение стенок бронха и перибронхиальные консолидации (головка стрелки)

В свою очередь, аденовирусная инфекция в легких чаще всего характеризуется как распространенная пневмония с мультифокальными участками понижения прозрачности легочной ткани по типу «матового стекла», возможно, с утолщением внутрисегментарного интерстиция (рис.1.8) или консолидаций без поражения бронхиального дерева (Chong S. et al., 2006).

Инфицирование вирусами гриппа (за исключением свиного и птичьего) чаще всего не дает признаков воспалительного процесса в остром периоде заболевания в противовес выраженной клинической картине.

С другой стороны, при гриппозных поражениях легких встречается весь спектр воспалительных изменений легких и бронхов, причем, поражения, обусловленные гриппом, встречаются чаще, чем все другие вместе взятые из-за более частой заболеваемости именно гриппом (Oikonotou A. et al., 2003) (рис.1.9).

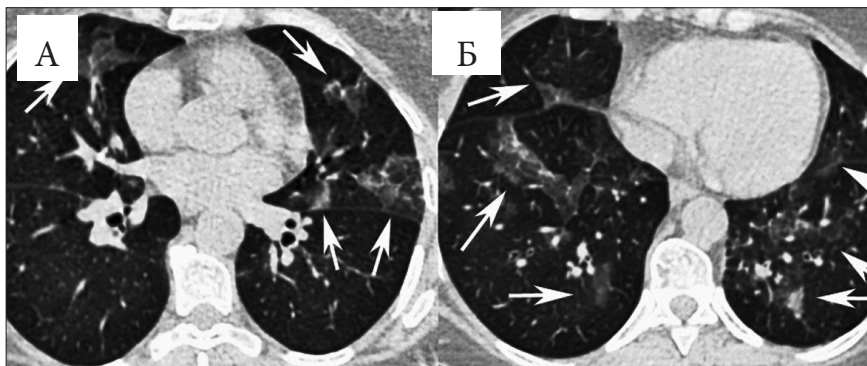


Рис.1.8. Заболевание, вызванное аденовирусной инфекцией. Пациентка Ж., 72 лет.

Фрагменты компьютерных томограмм органов грудной клетки на различных уровнях исследования (А,Б). Распространенная пневмония с мультифокальными участками понижения прозрачности легочной ткани по типу «матового стекла» и консолидаций, утолщение внутридолькового интерстиция – симптом «шальной исчерченности», «crazy paving sign» (стрелки)



Рис.1.9. Заболевание, вызванное вирусом гриппа. Пациентка Р., 63 лет. Фрагмент компьютерной томограммы органов грудной клетки. Группа внутридольковых очагов с плотностью по типу «матового стекла», с нечеткими контурами, частично сливающиеся между собой (стрелки). КТ картина соответствует бронхопневмонии

Вирусы парагриппа, несмотря на название, схожи с респираторно-синцициальным вирусом, и также чаще всего проявляются признаками бронхита и бронхиолита (Herbst T. et al., 2013) (рис.1.10).

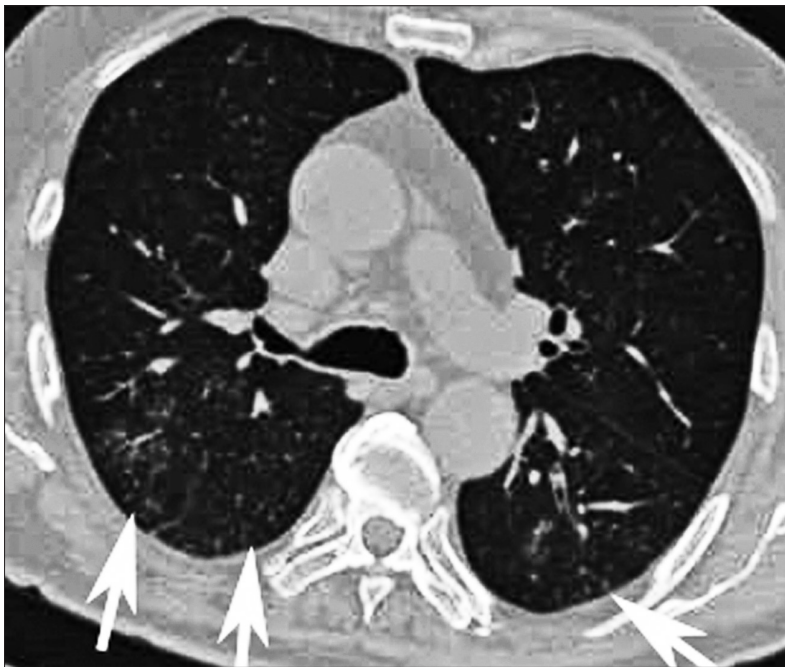


Рис.1.10. Заболевание, вызванное вирусом парагриппа, серотип 3. Пациент У., 76 лет. Фрагмент компьютерной томограммы органов грудной клетки. В нижних долях обоих легких множественные мелкие внутридольковые очаги (стрелки), соответствующие инфекционному бронхиолиту

При свином гриппе (H1N1) на компьютерных томограммах обычно выявляют участки понижения прозрачности легких по типу «матового стекла» и консолидации в различных комбинациях. Изменения чаще всего двусторонние с периферическим субплевральным, перибронховаскулярным, лобарным или случайным распределением (Ajlani A.M. et al., 2009) (рис.1.11–1.12). Паренхиматозные изменения могут быть диффузными и, редко, односторонними. Сугубо специфических проявлений нет. Лишь отмечается, что у иммуноскомпрометированных пациентов часто выявляются признаки бронхита и бронхиолита (Elicker B.M. et al., 2010).

Характер изменений в легких при птичьей гриппе практически не изучен. В литературе представлены единичные рентгенограммы и анализ изменений у 8 пациентов (Kudo K. et al., 2012). Отмечались единичные или множественные зоны затенения, которые расширялись до всего легочного поля в течение нескольких дней (рис.1.13).

В свете данной публикации наиболее интересным, видимо, будет определение особенностей визуализации легких при SARS и MERS.



Рис.1.11. Острый респираторный дистресс-синдром (по клиническим данным), вызванный вирусом свиного гриппа H1N1. Пациентка В., 59 лет. Фрагмент компьютерной томограммы органов грудной клетки. Субплевральные зоны усиления внутридолькового интерстиция на фоне понижения прозрачности легочной ткани по типу «матового стекла» (симптом «шальной исчерченности», «crazy paving sign»). Небольшое количество выпота в плевральной полости



Рис.1.12. Острый респираторный дистресс-синдром (по клиническим данным), вызванному вирусом свиного гриппа H1N1. Пациентка В., 59 лет. Фрагмент компьютерной томограммы органов грудной клетки. Обширные субплевральные зоны усиления внутридолькового интерстиция на фоне понижения прозрачности легочной ткани по типу «матового стекла» (симптом «шальной исчерченности», «crazy paving sign»)

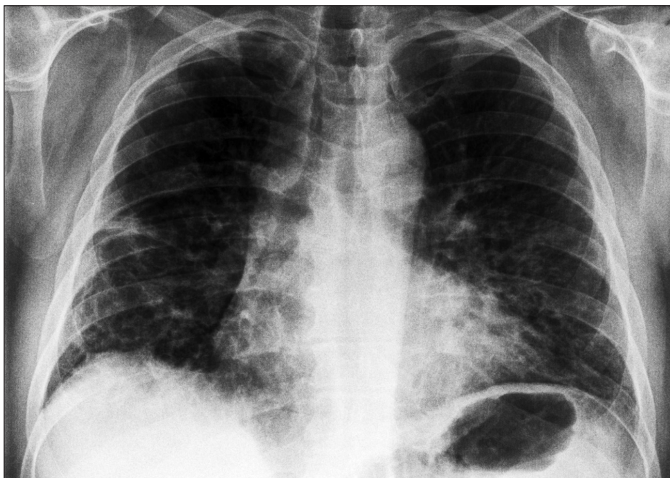


Рис.1.13. Заболевание, вызванное вирусом птичьего гриппа H5N1. Рентгенограмма органов грудной клетки. Множественные зоны затенения легочной ткани по типу «матового стекла», сетчатая деформация легочного рисунка

В остром периоде особенности изображений легких при SARS и MERS в общем схожи, но различия также существуют. На первичных рентгенограммах патологические изменения выявляются у 80% пациентов с SARS (Wong K.T. et al., 2003). Чаще всего определяются односторонние затенения с периферическим распределением, преимущественно в нижних отделах легких. Реже встречается мультифокальные затенения, а диффузные изменения – лишь в 10% случаев (Ko S.F. et al., 2004). На рентгенограммах в динамике отмечается развитие мультифокальных консолидаций в одном или обоих легких в течение 1–2 недель. У ¼ пациентов затенения остаются фокальными и односторонними.

При компьютерной томографии обычно выявляют пятнистые зоны «матового стекла» и консолидаций (рис.1.14). Наличие внутридольковых очагов и симптома «дерево с набухшими почками» обычно свидетельствует в пользу другого заболевания (Ketaj L. et al., 2006). Наличие двусторонних сливающихся и диффузных затенений, сходных с проявлениями респираторного дистресс-синдрома, и прогрессирующее развитие консолидаций на рентгенограммах несмотря на лечение в течение более 12 дней от начала клинической симптоматики ассоциируется с неблагоприятными последствиями (Antonio G.E. et al., 2005).

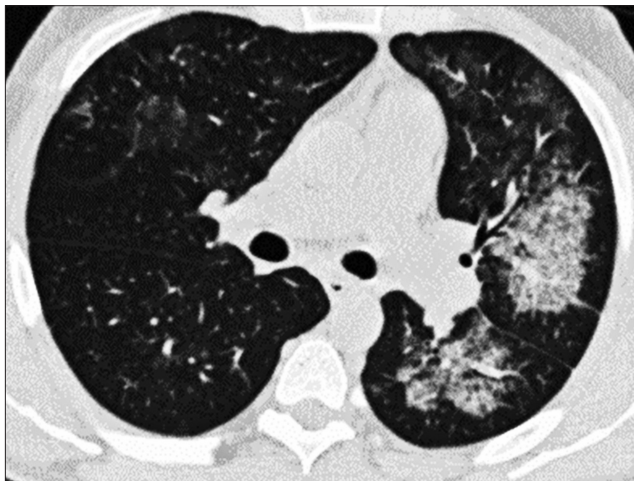


Рис.1.14. Заболевание, вызванное коронавирусом SARS-CoV. Фрагмент компьютерной томограммы. Односторонние четко отграниченные зоны понижения прозрачности легочной ткани по типу «матового стекла», соответствующие группам вторичных долек

При MERS в остром периоде патологические изменения на рентгенограммах также выявляются в 83% случаев и характеризуются мультифокальными затенениями в нижних отделах легких (*Das K.M. et al., 2015*). При прогрессировании процесса изменения распространяются на прикорневые зоны и верхние доли. При компьютерной томографии определяют множественные участки «матового стекла» и консолидаций в обоих легких, преимущественно в базальных и периферических отделах (рис.1.15). Изолированные консолидации, утолщение междолькового интерстиция и плевральный выпот встречаются в 20-33% случаев (*Das K.M. et al., 2016*), симптом «дерево с набухшими почками» и полостные образования встречаются крайне редко, лимфаденопатия не характерна (*Ajlan A.M. et al., 2014*). Выпот в плевральной полости, пневмоторакс и обширное вовлечение легких в патологический процесс ассоциируются с худшим прогнозом (*Das K.M. et al., 2016*).

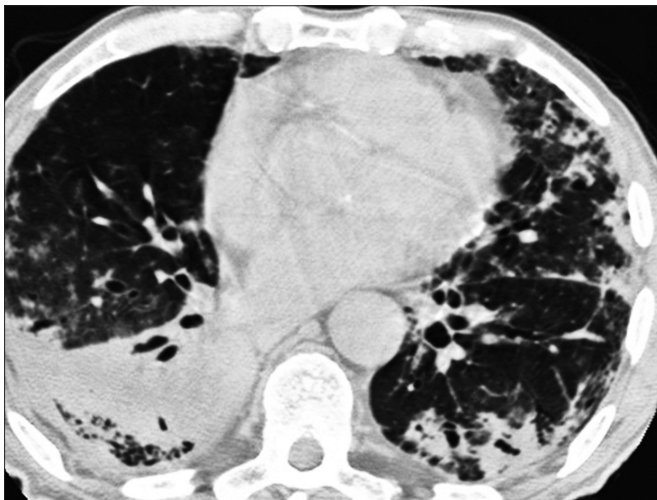


Рис.1.15. Заболевание, вызванное коронавирусом MERS-CoV. Фрагмент компьютерной томограммы. Множественные двусторонние, преимущественно субплевральные, зоны консолидации легочной ткани, обширные участки избыточной воздушности легочной ткани по типу «воздушных ловушек», вероятно, как признак облитерирующего бронхиолита. Небольшое количество выпота в плевральной полости

После выздоровления при SARS на протяжении нескольких недель и месяцев при проведении компьютерной томографии определяют участки утолщения междолькового и внутридолькового интерстиция, исчезающие со временем (Ooi G.C. et al., 2004). У $\frac{1}{3}$ пациентов данные признаки не исчезают, к ним присоединяются тракционные бронхоэктазы и, возможно, симптом «сотовое легкое», что вместе предполагает развитие фиброза (Ketaj L. et al., 2006). Зоны «воздушных ловушек», косвенно свидетельствующие о развитии облитерирующего бронхиолита, определяются у 92% пациентов (Chang Y.C. et al., 2005).

Также при MERS после выздоровления у 33% пациентов на компьютерных томограммах определяются признаки фиброза (Das K.M. et al., 2017).

Организирующая пневмония как реакция на вирусное повреждение

Организирующая пневмония представляет собой своеобразный тип повреждения и восстановления легочной ткани. В результате повреждения эндотелия капилляров и альвеолярных эпителиальных клеток белки плазмы крови накапливаются в просвете альвеол. Активация коагуляционного каскада приводит к высвобождению фибрина, а в дальнейшем происходит заселение фибробластов, продуцирующих соединительнотканый матрикс.

Организирующая пневмония может быть первичной (основной тип поражения, определяемый в легочной ткани) и вторичной реактивной (патоморфологические признаки на фоне других заболеваний легких). *Этиология первичной организирующей пневмонии может быть не установлена, тогда заболевание именуется криптогенной организирующей пневмонией.* Список известных причин развития организирующей пневмонии обширен и включает в первую очередь вирусные инфекции (Staud R. et al., 2001), а также заболевания соединительной ткани, лекарственные и пострадиационные поражения и многие другие патологические состояния.

Принято выделять три формы компьютерно-томографической картины, встречающиеся при данном заболевании: 1. Двусторонние зоны консолидации «матового стекла», расположенные преимущественно субплеврально и перибронхиально (наиболее часто встречающиеся проявления организирующей пневмонии) (рис.1.16). 2. Единичная зона консолидации/«матового стекла» (локальная, фокальная, узловатая форма организирующей пневмонии) (рис.1.17). 3. Ретикулярные изменения в сочетании с участками консолидации (интерстициальная, инфильтративная, прогрессирующая, фиброзная форма организирующей пневмонии) (рис.1.18). В соответствующем клинико-рентгенологическом контексте диагноз организирующей пневмонии может быть подтвержден бронхоальвеолярным лаважем, трансbronхиальной и трансторакальной биопсией.

Организирующая пневмония может проявляться атипичными клиническими и патологическими признаками, такими как внутриаальвеолярные фибриновые «шарики» и организирующая ткань, напоминающая острый респираторный дистресс-синдром или диффузное альвеолярное повреждение. Последние характеристики составляют недавно описанную анатомо-клиническую единицу, называемую острой фибринозной и организирующей пневмонией (Beasley M. B. et al., 2002). *По-видимому, существуют две различные модели прогрессирования и исхода заболевания: острый, с молниеносным течением и быстрым прогрессированием до смерти (рис.1.19), и подострый, с шансами на выживание и выздоровление (рис.1.20).* Острая фибринозная и организирующая пневмония может носить идиопатический характер или ассоциироваться со многими факторами, такими как аутоиммунные ревматические заболевания, профессиональное воздействие, измененный иммунный статус, воздействие лекарств и инфекционные причины, в том числе коронавирус (Cordeiro C. R., 2006).

У 10% пациентов организирующая пневмония может рассасываться спонтанно или при длительном лечении эритромицином. Однако в настоящее время стандартом считается лечение кортикостероидами (Cottin V. et al., 2012).

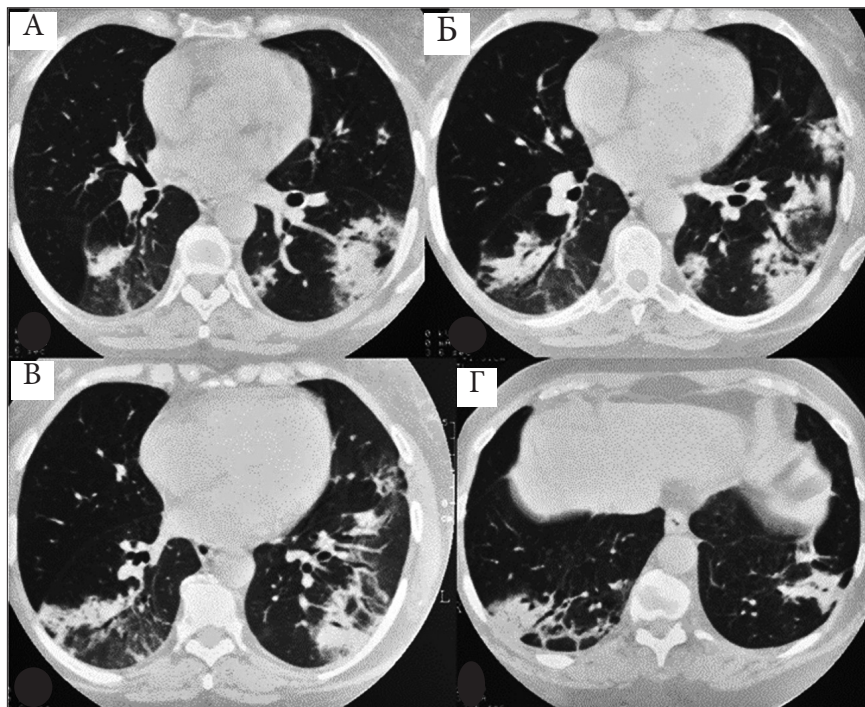


Рис. 1.16. Организующая пневмония. Пациентка К., 64 лет. Фрагменты компьютерных томограмм органов грудной клетки на различных уровнях исследования (А-Г). Множественные двусторонние зоны консолидации по типу «матового стекла», расположенные преимущественно субплеврально и перибронхиально. Рассасывание изменений после курса лечения кортикостероидами, последующие периодические рецидивы



Рис.1.17. Узловая фокальная форма организуемой пневмонии. Пациент О., 82 лет. Фрагмент компьютерной томограммы. Единичный субплевральный участок консолидации легочной ткани (стрелка), самопроизвольно рассосавшийся в течение 3 недель динамического наблюдения (решения вопроса о тактике дальнейшего обследования и лечения)

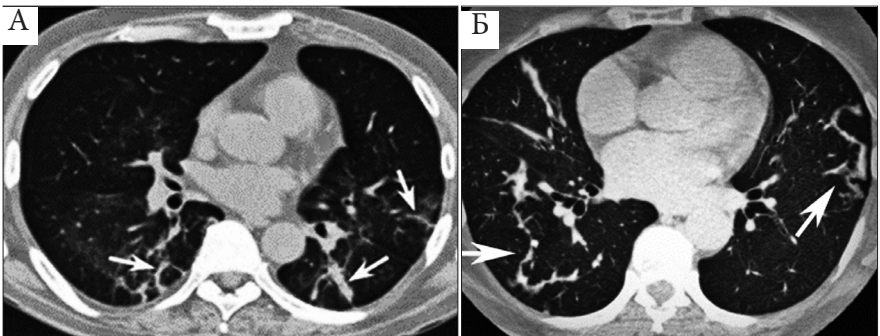


Рис.1.18. Интерстициальная фиброзная форма организуемой пневмонии. Фрагменты компьютерных томограмм 2-х пациентов. А – локальные утолщения междолькового интерстиция (стрелки) с уплотнением прилежащей легочной паренхимы. Б – интерстициальные тяжи, соответствующие расположению стенок вторичных долек с уплотнением прилежащей легочной паренхимы

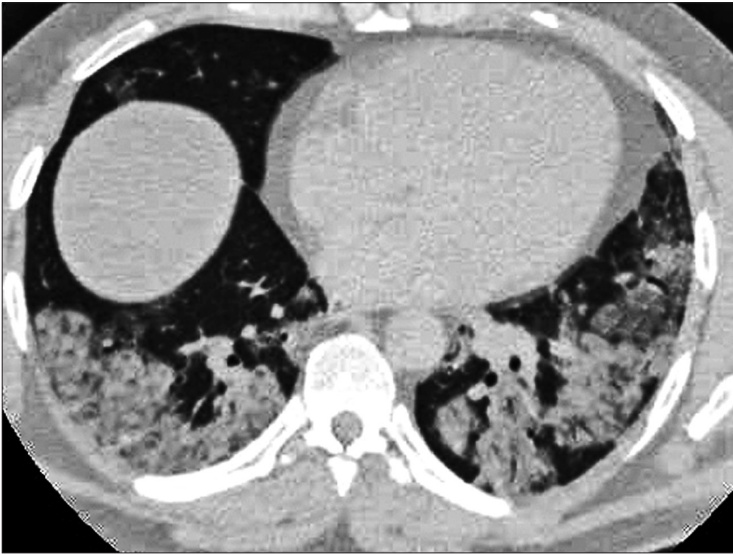


Рис.1.19. Острый респираторный дистресс-синдром (по клиническим данным). Острая фибринозная и организирующая пневмония. Пациент В., 39 лет. Фрагмент компьютерной томограммы органов грудной клетки. Обширные поля выраженного понижения прозрачности легочной ткани, симптом «белое легкое»



Рис.1.20. Острая фибринозная и организирующая пневмония. Пациент В., 39 лет. Фрагмент компьютерной томограммы органов грудной клетки. КТ картина соответствует вирусной инфекции в стадии организации (стрелки), схожа с картиной организирующей пневмонии

Острая интерстициальная пневмония как реакция на вирусное повреждение

Острая интерстициальная пневмония – это быстро прогрессирующая форма интерстициальной пневмонии, которая развивается у здорового человека в течение нескольких дней или недель, которая характеризуется гистологическим обнаружением диффузного альвеолярного повреждения. Это патологическое состояние неотличимо как клинически, так и гистологически от острого респираторного дистресс-синдрома, который может быть обусловлен различными состояниями, включающими сепсис, шок, уремию, травму, вдыхание токсинов (Lynch D.A. et al., 2005) и пневмонию различной этиологии, в том числе и вирусной (рис. 1.21–1.22).

Обычно термин «острая интерстициальная пневмония» зарезервирован для диффузного альвеолярного повреждения неизвестной причины. Однако пациенты часто сообщают о продромальном периоде, наводящем на мысль о вирусной инфекции верхних дыхательных путей с такими симптомами как лихорадка, озноб, миалгия, кашель и одышка, сопровождаемые быстро прогрессирующей тяжелой одышкой, которая развивается в течение нескольких дней. Гипоксемия и дыхательная недостаточность развиваются рано, что обычно требует искусственной вентиляции легких. В противном случае лечение в основном поддерживающее, состоящее из кислородной поддержки и кортикостероидной терапии, которая может быть эффективной на ранней стадии болезни. Смертность более 50%, у выживших нередко развивается фиброз легких (Mueller-Mang C. et al., 2007).

Гистологически диффузное альвеолярное повреждение можно разделить на 3 этапа: острая экссудативная фаза, подострая пролиферативная фаза и хроническая фиброзная фаза. Острая экссудативная фаза характеризуется отеком, образованием гиалиновых мембран и острым интерстициальным воспалением (Silva C.I. et al., 2009). Этот этап длится около 6 дней. Подострая пролиферативная фаза характеризуется и пролиферацией фибробластов в интерстициальную ткань и альвеолы, гиперплазией пневмоцитов 2-го типа. Эта фаза длится примерно с четвертого по десятый день (Johkoh T. et al., 1999). Заключительный этап – хроническая фиброзная фаза, в которой происходит отложение коллагена и фиброз, наблюдаемый примерно после восьмого дня от начала болезни (Johkoh T. et al., 1999). В ветвях легочной артерии малого и среднего диаметра могут формироваться тромбы.

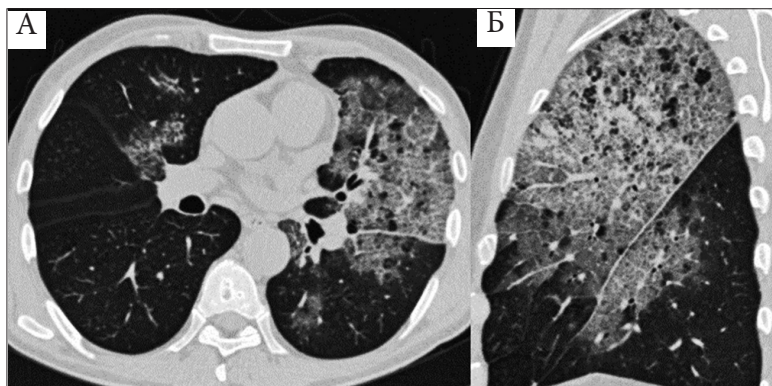


Рис.1.21. Острый респираторный дистресс-синдром (по клиническим данным). Острая интерстициальная пневмония. Пациент К., 33 лет. Фрагменты компьютерных томограмм в аксиальной (А) и сагиттальной проекциях (Б). Обширные участки усиления внутри- и междолькового интерстиция на фоне понижения прозрачности легочной ткани по типу матового стекла (симптом «шалльной исчерченности», «crazy paving sign»), преимущественно в верхней доле левого легкого

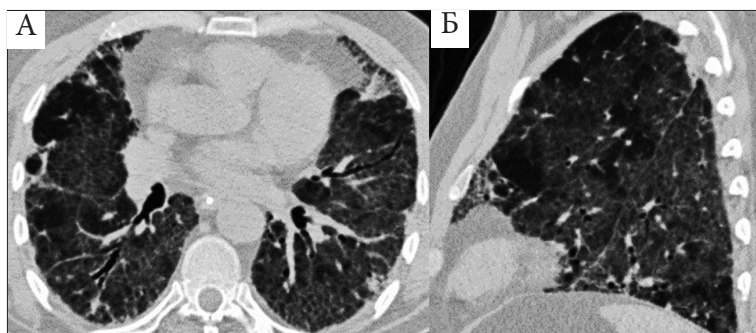


Рис.1.22. Острый респираторный дистресс-синдром (по клиническим данным). Острая интерстициальная пневмония. Пациент К., 33 лет. Фрагменты компьютерных томограмм в аксиальной (А) и сагиттальной проекциях (Б). Тотальное усиление внутри- и междолькового интерстиция на фоне понижения прозрачности легочной ткани по типу матового стекла (симптом «шалльной исчерченности», «crazy paving sign»)

Неспецифическая интерстициальная пневмония как реакция на вирусное повреждение

Неспецифическая интерстициальная пневмония встречается чаще в ассоциации с другими патологическими состояниями, такими как заболевания соединительной ткани (особенно склеродермия и полимиозит или дерматомиозит), гиперчувствительный пневмонит, лекарственная токсичность иммунодефицитные состояния и инфекции.

Следовательно, перед постановкой диагноза идиопатической неспецифической интерстициальной пневмонии необходимо искать основную причину заболевания. На идиопатический вариант заболевания приходится 14-36% случаев (*Collard H.R. et al., 2003*), у значительной части из них, вероятно, может выясниться вирусное происхождение (рис.1.23). Большинство пациентов с неспецифической интерстициальной пневмонией (особенно клеточный целлюлярный вариант), вылечиваются или стабилизируются при терапии кортикостероидами и цитотоксическими препаратами (*Kondoh Y. et al., 2005*).

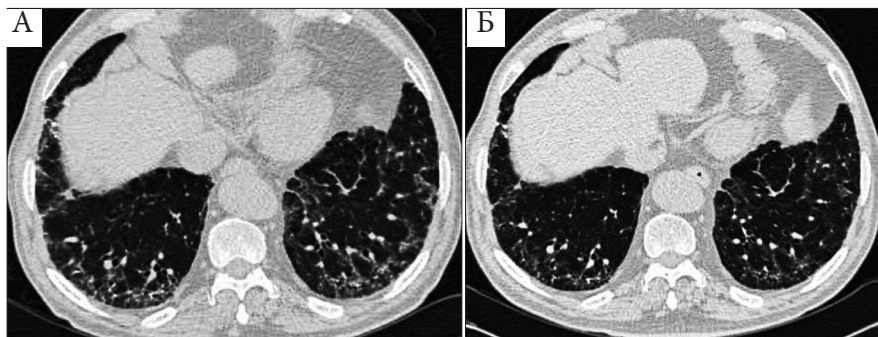


Рис.1.23. Неспецифическая интерстициальная пневмония. Пациентка Р., 53 лет. Фрагменты компьютерных томограмм. А – КТ картина перед началом лечения. Субплевральные базальные зоны усиления внутридолькового интерстиция, тракционные бронхоэктазы. Б – уменьшение выраженности ретикулярных изменений после курса лечения кортикостероидами на протяжении 1 месяца.

Идиопатический фиброз легких как реакция на вирусное повреждение

Идиопатический фиброз легких патоморфологически определяется картиной обычной интерстициальной пневмонии. Это хроническое фиброзирующее заболевание неизвестной природы является наиболее распространенным вариантом идиопатических интерстициальных пневмоний, на который приходится 50–60% всех случаев (*Silva S.I. et al., 2009*). Признаки данного патологического состояния также могут развиваться в ассоциации с воздействием лекарств и пыли, хроническим гиперчувствительным пневмонитом, коллагеновыми сосудистыми заболеваниями и воздействием асбеста. В настоящее время имеются доказательства формирования признаков обычной интерстициальной пневмонии при вирусном повреждении (*Moore B.B. et al., 2015*) (рис. 1.24).



Рис.1.24. Фиброз легких неустановленного генеза. Пациент Н., 62 лет. Фрагмент компьютерной томограммы. Изменение структуры легочной ткани по типу «сотового легкого» в базальных и субплевральных отделах – фиброз в последней стадии

Геморрагическая пневмония как реакция на вирусное повреждение

Легочное кровотечение является известным осложнением гриппозной пневмонии, в том числе хорошо документированной отчетами по предыдущим пандемиям. Некоторые сообщения во время «испанского гриппа» 1918 года включают сообщения о пациентах, «задыхающихся до смерти к вечеру, их легкие были забиты кровью, пеной и гноем» (приведено по *Gilbert Chr.R. et al., 2010*).

Еще в конце 50-х годов прошлого века у пациентов с тяжелыми вирусными повреждениями отмечены обширные поражения дыхательного дерева с некротическим трахеобронхитом, изъязвлением и отслоением слизистой бронхов (*Oseasohn R. et al., 1959*), гиперемизированными альвеолярными капиллярами с внутриальвеолярным кровоизлиянием, инфильтрацией альвеолярных пространств с жидким, фибриновым и клеточным экссудатами и слизистой оболочкой альвеол с бесклеточными гиалиновыми мембранами (*Louria D.B. et al., 1959*). Вскрытие таких пациентов подтвердило двусторонний тяжелый геморрагический пневмонит с интерстициальным воспалением, диффузным альвеолярным повреждением и тяжелыми вирусными нагрузками, наблюдаемыми на периферии легких. Имеются и современные сообщения по результатам аутопсий, подтверждающие развитие геморрагической пневмонии у пациентов со свиным гриппом H1N1

(Soto-Abraham M. V. et al., 2009; Mauad T. et al., 2010) (рис.1.25) и гриппом H5N1 (Ng W.F. et al., 2006). В этой связи необходимо взвешенно относиться к применению антикоагулянтной терапии у пациентов с вирусными пневмониями. В отчете одного из центров, использовавшего антикоагулянтную терапию во время пандемии свиного гриппа, геморрагические осложнения встречались не менее чем в 10% случаев (Davies A. et al., 2009).

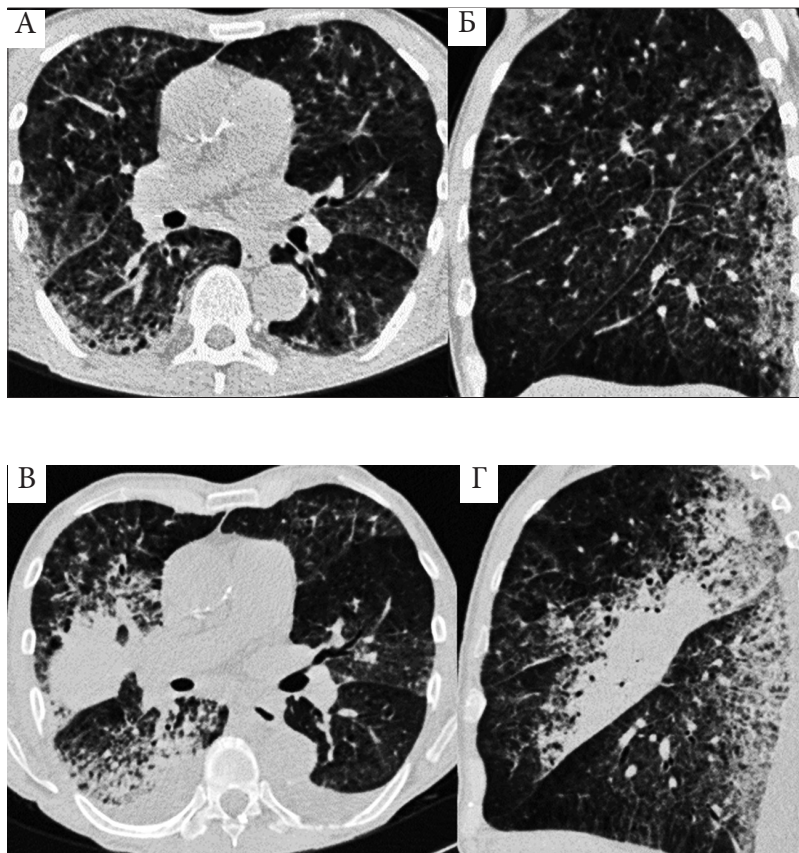


Рис.1.25. Острый респираторный дистресс-синдром (по клиническим данным). Тотальная массивная геморрагическая пневмония, вызванная вирусом H1N1. Пациент Г. 59 лет. Фрагменты компьютерных томограмм в аксиальной (А,В) и сагиттальной проекциях (Б,Г). А,Б – при поступлении в стационар тотальное понижение прозрачности легочной ткани по типу «матового стекла», усиление внутри – и междолькового интерстиция, гравитационно обусловленные не резко выраженные субплевральные консолидации. В,Г – отрицательная динамика КТ признаков через 2 дня: обширные, гравитационно обусловленные, консолидации, выпот в плевральной полости

Заключение

Таким образом, клинические, патологоанатомические, гистологические признаки и результаты лучевых методов исследования при респираторной вирусной инфекции неспецифичны. Также, один и тот же вирус может проявляться несколькими различными признаками, встречающимися при широком спектре патологических состояний, что должно учитываться в клинической практике. Даже во время эпидемий многие патологические состояния, обусловленные вирусными повреждениями, на практике остаются идиопатическими или криптогенными. Очевидно, что в диагностике и дифференциальной диагностике подобных состояний необходима комбинированная стратегия с применением компьютерной томографии, бронхоскопии с бронхоальвеолярным лаважем, различных биохимических исследований, специфичных для конкретных патологических агентов.

Список литературы

Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. Инфекционные болезни и эпидемиология. 2-е изд. М.: Геотар– Медиа. 2007; 816 с.

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.

Ajlan A.M., Ahyad R.A., Jamjoom L.G., Alharthy A., Madani T.A. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection: chest CT findings. AJR 2014; 203:782–787.

Ajlan A.M., Quiney B., Nicolaou S., Müller N.L. Swine-origin influenza A (H1N1) viral infection: radiographic and CT findings. AJR. 2009; 193:1494–1499.

Antonio G.E., Wong K.T., Tsui E.L., Chan D.P.N., Hui D S.C., Ng A. W.H., Shing K.K., Yuen E.H.Y., Chan J.C.K., Ahuja A.T. Chest radiograph scores as potential prognostic indicators in severe acute respiratory syndrome (SARS). AJR. 2005; 184:734–741.

Beasley M. B., Franks T. J., Galvin J. R., Gochuico B., Travis W. D., Acute fibrinous and organizing pneumonia: a histologic pattern of lung injury and possible variant of diffuse alveolar damage. Archives of Pathology and Laboratory Medicine, 2002; 126(9): 1064–1070.

Chang Y.C., Yu C.J., Chang S.C., Galvin J.R., Liu H.-M., Hsiao Ch.-H., Kuo P.-H., Chen K.-Yu, Franks T. J., Huang K.-M., Yang P.-Ch. Pulmonary sequelae in convalescent patients after severe acute respiratory syndrome: evaluation with thinsection CT. Radiology 2005; 236:1067–1075.

Cheng V.C., Lau S.K., Woo P.C., Yuen K.Y. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20:660–694.

Chong S., Lee K.S., Kim T.S., Chung M.J., Chung M.P., Han J. Adenovirus pneumonia in adults: radiographic and high-resolution CT findings in five patients. *AJR*. 2006; 186:1288–1293.

Collard H.R., King T.E. Demystifying idiopathic interstitial pneumonia. *Arch Intern Med* 2003; 163(1):17–29.

Cordeiro C. R. Airway involvement in interstitial lung disease. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2006; 12(5): 337–341.

Cottin V., Cordier J.F. Organizing pneumonia. *Clinical Respiratory Medicine*. Book Chapter. Section 8 Parenchymal Lung Diseases 2012; 629-636.

Das K.M., Lee E.Y., Jawder S.E.A., Enani M.A., Singh R., Skakni L., Al-Nakshabandi N., AlDossari Kh., Larsson S.G. Acute Middle East respiratory syndrome coronavirus: temporal lung changes observed on the chest radiographs of 55 patients. *AJR*. 2015; 205:[web] W267–W274.

Das K.M., Lee E.Y., Langer R.D., Larsson S.G. Middle East respiratory syndrome coronavirus: what does a radiologist need to know? *AJR* 2016; 206:1193–1201.

Das K.M., Lee E.Y., Singh R., Enani M.A., Al Dossari Kh., Van Gorkom K., Larsson S.G., Langer R.D. Follow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery. *Indian J Radiol Imaging* 2017; 27:342–349.

Davies A., Jones D., Bailey M., Beca J., Bellomo R., Blackwell N., et al. ANZ ECMO Influenza Investigators. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2009;302(17):1888-1895.

Elicker B.M., Schwartz B.S., Liu C., et al. Thoracic CT findings of novel influenza A (H1N1) infection in immunocompromised patients. *Emerg Radiol* 2010; 17: 299–307.

Gilbert Chr.R., Vipul K., Baram M. Novel H1N1 Influenza A Viral Infection Complicated by Alveolar Hemorrhage. *Respir Care* 2010; 55(5): 623–625.

Hall C., McCarthy C. Respiratory syncytial virus. In: *Principles and practice of infectious disease*. New York: Elsevier Health Sciences, 2010: 2207–2221.

Herbst T., Van Deerlin V. M., Miller W.T. The CT Appearance of Lower Respiratory Infection Due to Parainfluenza Virus in Adults. *AJR*. 2013; 201: 550–554.

Johkoh T., Müller N.L., Taniguchi H., Kondoh Ya., Akira M., Ichikado K., Ando M., Honda O., Tomiyama N., Nakamura H. Acute interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 36 patients. *Radiology* 1999; 211:859–863.

Ketaj L., Paul N.S., Wong K.T. Radiology of severe acute respiratory syndrome (SARS): the emerging pathologic-radiologic correlates of an emerging disease. *J Thorac Imaging* 2006; 21: 276–283.

Ko S.F., Lee T.Y., Huang C.C., Cheng Yu-F., Ng Sh.-H., Kuo Yeh-L., Lin M.-Ch., Liu J.-W., Yang K.D., Chen M.-Ch., Chen Ch.-L. Severe acute respiratory syndrome: prognostic implications of chest radiographic findings in 52 patients. *Radiology*. 2004; 233: 173–181.

Kondoh Y., Taniguchi H., Yokoi T., Nishiyama O., Ohishi T., Kato T., Suzuki K., Suzuki R. Cyclophosphamide and low-dose prednisolone in idiopathic pulmonary fibrosis and fibrosing nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J*. 2005; 25(3): 528–533.

Kudo K., Binh N.G., Manabe T., Co D.X., Tuan N.D., Izumi Sh., Takasaki J., Minh D.H., Thuy Ph.Th.Ph., Van V.Th.T., Hanh T.Th., Chau N.Q. Clinical preparedness for severe pneumonia with highly pathogenic avian influenza A (H5N1): Experiences with cases in Vietnam. *respiratory investigation* 2012; 50: 140–150.

Louria D.B., Blumenfeld H.L., Ellis J.T., Kilbourne E.D., Rogers D.E. Studies on influenza in the pandemic of 1957–1958. II. Pulmonary complications of influenza. *J Clin Invest.* 1959; 38: 213–265.

Lynch D.A., Travis W.D., Müller N.L., Galvin J. R., Hansell D. M., Grenier Ph. A., King T.E. Idiopathic interstitial pneumonias: CT features. *Radiology* 2005; 236: 10–21 <https://doi.org/10.1148/radiol.2361031674>

Maud T., Hajjar L.A., Callegari G.D., da Silva L.F., Schout D., Galas F.R., Alves V.A.F., Malheiros D.M.A.C., Auler J.O.C., Ferreira A.F., Borsato M.R.L., Bezerra S. M., Gutierrez P.S., Caldini E.T.E.G., Pasqualucci C.A., Dolhnikoff M., Saldiva P.H. N. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(1):72–79.

Miller W.T., Mickus T.J., Barbosa E., Mullin Ch., Van Deerlin V.M., Shiley K.T. CT of Viral Lower Respiratory Tract Infections in Adults: Comparison Among Viral Organisms and Between Viral and Bacterial Infections. *AJR.* 2011; 197: 1088–1095.

Moore B.B., Moore T.A. Viruses in idiopathic pulmonary fibrosis. Etiology and exacerbation. *Ann. Am.Thorac. Soc.* 2015; 12(2): 186–192.

Mueller-Mang C., Grosse C., Schmid K., Stiebellehner L., Bankier A.A. What every radiologist should know about idiopathic interstitial pneumonias. *RadioGraphics* 2007; 27:595–615.

Ng W.F., To K.F., Lam W.W., Ng T.K., Lee K.C. The comparative pathology of severe acute respiratory syndrome and avian influenza A subtype H5N1: a review. *Hum Pathol* 2006; 37(4): 381–390.

Oikonomou A., Muller N.L., Nantel S. Radiographic and high-resolution CT findings of influenza virus pneumonia in patients with hematologic malignancies. *AJR.* 2003; 181: 507–511.

Ooi G.C., Khong P.L., Müller N.L., Yiu W.C., Zhou L.J., Ho J.C.M., Lam B., Nicolaou S., Tsang K.W.T. Severe acute respiratory syndrome: temporal lung changes at thin-section CT in 30 patients. *Radiology* 2004; 230:836–844.

Oseasohn R., Adelson L., Kaji M. Clinicopathologic study of thirty-three fatal cases of Asian influenza. *N Engl J Med.* 1959; 260: 509–518.

Saunders-Hastings P. R., Krewski D. Reviewing the History of Pandemic Influenza: Understanding Patterns of Emergence and Transmission. *Pathogens.* 2016; 5(4): 66.

Shiley K.T., Van Deerlin V.M., Miller W.T. Chest CT. Features of community-acquired respiratory viral infections in adult inpatients with lower respiratory tract infections. *J Thorac Imaging* 2010; 25: 68–75.

Silva C.I., Müller N.L. Idiopathic interstitial pneumonias. *J Thorac Imaging.* 2009; 24: 260–273.

Soto-Abraham M. V., Soriano-Rosas J., Díaz-Quiñónez A., Silva-Pereyra J., Vazquez-Hernandez P., Torres-López O., Roldán A., Cruz-Gordillo A., Alonso-Viveros P., Navarro-Reynoso F. Pathological Changes associated with the 2009 H1N1 virus. *N Engl J Med.* 2009; 361(20): 2001–2003.

Staud R., Ramos L.G. Influenza A-associated bronchiolitis obliterans organizing pneumonia mimicking Wegener's granulomatosis. *Rheumatol Int* 2001; 20: 125–128.

Wong K.T., Antonio G.E., Hui D.S., Lee N., Yuen E. H. Y., Wu A., Leung C. B., Rainer T. H., Cameron P., Chung S. S. C., Sung J. J. Y., Ahuja A. T. Severe acute respiratory syndrome: radiographic appearances and pattern of progression in 138 patients. *Radiology*. 2003; 228:401–406.

World Health Organization website. Coronavirus disease 2019 (COVID–19) situation report 23. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200212-sitrep-23-ncov.pdf?sfvrsn=41e9fb78_4 [accessed July 07, 2020]

World Health Organization website. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/> [accessed July 07, 2020].

World Health Organization Website. Weekly epidemiological record: 1 May 2009, vol. 84, 18 (pp 149–160). <https://www.who.int/wer/2009/wer8418.pdf?ua=1> [accessed July 07, 2020].

World Health Organization. Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A (H5N1) reported to WHO. https://www.who.int/influenza/human_animal_interface/H5N1_cumulative_table_archives/en/ [accessed July 07, 2020].

Глава 2

Из истории лучевой диагностики новой коронавирусной инфекции COVID–19 со времени ее появления и начала лечения в Китае и странах Запада (Кармазановский Г.Г.)

Пандемия COVID–19 – явление в масштабах цивилизации уникальное по нескольким причинам. Первая из них – никогда ранее заболевание не распространялось по планете столь быстро. Вторая – никогда ранее человечество не болело одновременно одним заболеванием в таких масштабах и на таких территориях. И если раньше можно было просто уехать из зараженной территории, то теперь это не возможно в принципе.

Когда наш Центр хирургии им.А.В.Вишневого, на протяжении всей своей истории занимающийся оказанием высокоспециализированной хирургической помощи населению страны, стал готовиться к конверсии в ковидный госпиталь, естественно встал вопрос об изучении уже существующего и опубликованного на тот момент опыта диагностики и лечения этого нового заболевания, опубликованного коллегами из Китая и западных стран, в которых пандемия COVID–19 стала бушевать несколько раньше, чем у нас в стране.

Здесь надо особо подчеркнуть, что мировое медицинское научное сообщество и медицинские издатели проявили акт гуманизма и все научные исследования, относящиеся к проблеме COVID–19, печатаются в открытом доступе и с выражено минимизированным периодом рецензирования рукописей.

Вспоминая историю Великой Отечественной войны, когда танки уходили в бой прямо с заводского конвейера, можно сказать, что научные труды по проблеме COVID–19 уходят в медицинскую практику прямо из-под пера (клавиатуры) авторов. И если 9 апреля 2020 года в поисковой системе и базе данных PubMed на тему «covid radiology» имелась 231 публикация, то на 17 мая 2020 было уже 750 публикаций, а 24 августа 2020 их уже 2372. То есть, во время пандемии COVID–19 представители всех стран пытаются внести свою лепту в общечеловеческое осознание этой достаточно сложной болезни.

Очевидно, что в таком бурном потоке информации нужно искать ключевые звенья. Подход, подразумевающий систематизацию опубликованных данных, одно из них.

Специалистам лучевым диагностам легко понять, что всех интересуют вопросы соотношения рентгенодиагностики и КТ сканирования по их эффективности при выявлении и мониторинговании воспалительного процесса, очередности выполнения ПЦР и КТ при постановке диагноза, и оценка их информативности, а также временной интервал, когда следует выполнять очередное КТ исследование и периодичность

таких сканирований. И самое главное, а стоит ли вообще выполнять рентгенологические исследования с учетом ионизирующего излучения, используемого для диагностики.

КТ семиотика COVID–19

К моменту «погружения» сотрудников нашего Центра в проблему диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции в доступной литературе доминировала тема КТ семиотики COVID–19, причем уже появились первые мета-анализы, обобщающие данные и на их основе стали появляться первые выявленные закономерности (сразу следует отметить, что как показала в последствии практика наших собственных исследований, многие из них оказались надуманными).

На что обращали внимание клиницисты в начале 2020 года? В первую очередь, на симптоматику, по которой можно было бы заподозрить заболевание COVID–19.

В большом обобщении, материалы для которого были собраны очень внушительным коллективом авторов (*Lechien J.R. et al., 2020*), показана вся клиническая симптоматика, сопровождающая развитие COVID–19.

Доминируют кашель, мышечная боль, потеря аппетита. То есть, симптомы, которые традиционно мы считаем проявлением «простуды» и на что мало обращаем внимания. Авторы исследования установили что в большинстве случаев аллергический ринит и астма также сопровождают течение новой коронавирусной инфекции.

О чем это говорит? В первую очередь, о том, что COVID–19 может протекать под «маской» уже привычных для нас сезонных заболеваний. Не отсюда ли «бессимптомное» течение коронавирусной инфекции? Люди ожидают чего-то особенного, а «привычные» симптомы оставляют без внимания.

Но даже у бессимптомных пациентов по данным КТ выявляются изменения в легких (от 17% до 33%) (*Nair A. et al., 2020*).

Китайские медики и ученые были первыми, кто стал на пути новой болезни. Естественно, что результаты их исследований доминируют в публикационном пространстве. Причем, надо отдать должное, они быстро обобщают имеющиеся данные и делают их достоянием общечеловеческой ответственности. Например, опыт лечения 131 больного опубликован в статье со звучным подзаголовком: «мульти-центровое исследование из Юго-Западного Китая» (*Li X. et al., 2020*).

В этой серии КТ исследований было отмечено, что у пациентов, в основном, имеются множественные поражения обоих легких, на их периферии. В 83% имелось вовлечение более чем двух долей легких. Пятнистое проявление симптома «матового стекла» отмечено в 15%. Сочетания пятен «матового стекла» с консолидацией выявлено в 47% (*Li X. et al., 2020*).

Отмечена «специфика» течения заболевания при коронавирусной инфекции: лишь в редких случаях отмечено утолщение плевры, гидроторакс, перикардиальный выпот, увеличение медиастинальных лимфатических узлов.

На что обратили внимание исследователи? Очень быстрая динамика изменений – примерно через 3,5 дня (73%) приводит к их «рассасыванию» (27%). У некоторых пациентов наблюдалась прогрессия заболевания (46%). *Практически у 27% болеющих не было никаких изменений в легких (Li X. et al., 2020).*

Оценивая картину ретроспективно, с позиций нашего приобретенного опыта, можно предположить, что, во-первых, отсутствие изменений в легких могло быть потому, что пациентам выполняли КТ исследование на ранних сроках от начала заболевания (мы сталкивались с таким «явлением» неоднократно – сначала в легких ничего нет, а через день или несколько дней картина выраженных изменений ткани легкого). Во-вторых, у многих пациентов «доминантными» пораженными рецепторами могут быть не обязательно рецепторы в легких, а рецепторы в других органах, практически в любом органе человека.

Преимущества КТ перед рентгенографией

КТ, очевидно, имеет преимущество перед рентгенографией. Рентгенограмма это отражение «суммационного эффекта»: суммируются тени всех мягких и костных тканей, оказавшихся на пути рентгеновского луча. Очевидно также и то, что мелкие и тонкие изменения, которые видны на КТ сканах, на рентгенограмме не будут видны, в силу ее разрешающей способности.

Вопрос возник не случайно. Массовость заболевания требовала принципиального решения по целесообразности использования того или иного метода диагностики. *Изначально была принята концепция, что COVID–19 похож на SARS и MERS по клиническим проявлениям и особенностям изображения (Li B. et al., 2019).*

Исходя из опыта лечения SARS и MERS, КТ является более чувствительным и специфичным методом в распознавании изменений в легких, чем рентгенография (Raо T.N.A. et al., 2003; Memish Z.A. et al., 2014).

Суммируя предшествующий опыт, *Li B. et al. (2019) не рекомендуют рентгенографию как метод визуализации первой линии, если имеется подозрение на COVID–19.* Они подчеркивают, что данные рентгенографии могут свидетельствовать об отсутствии изменений даже при появлении и прогрессировании типичных клинических симптомов. По их данным, пациентам с отрицательными результатами на COVID–19 в этот же день выполняли КТ исследование, при котором обнаруживали «матовое стекло» в легочной паренхиме.

Этот факт еще раз подчеркивает *низкую чувствительность рентгенографии при обнаружении затемнений легких по типу «матового*

стекла». Кроме того, расположение «матового стекла» в базальных или ретрокардиальной зонах может затруднить визуализацию затенений из-за их перекрытия тенью диафрагмы на снимках во фронтальной проекции и медиастинальными структурами на снимках в боковых проекциях.

В то же время, *Li B. et al. (2019)* отмечают положительные стороны рентгенографии. Прежде всего, рентгенография может быть применена для мониторингования процесса, когда выполнить КТ не возможно по каким-либо причинам или из-за тяжести состояния пациента.

В последующем мы тоже придерживались этого правила. При обследовании пожилых, тучных пациентов, пациентов с тяжелым течением заболевания (КТ4, Ro4) для мониторинга заболевания предпочтительнее использовать рентгенографию (рис.2.1–2.3).

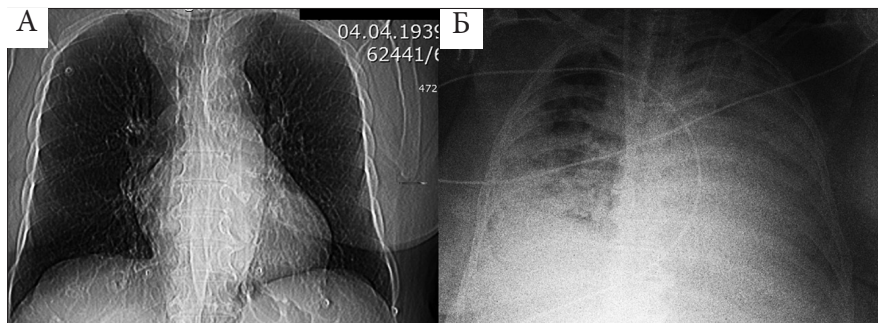


Рис. 2.1. РГ-4. Данных за пневмоторакс не получено. А – сканограмма первичного исследования; Б – рентгенограмма лежа, в условиях реанимации. На рентгенограмме органов грудной клетки, выполненной в прямой проекции, левое легочное поле тотально затенено за счет большого объема жидкости, минимальная прозрачность сохраняется в верхних отделах. Прозрачность правого легочного поля снижена слева за счет значительного объема жидкости, а также за счет сливных теней средней интенсивности. Газа в плевральных полостях не выявлено. Средостение не смещено, расширено. Корни легких скрыты тенью средостения. В проекции трахеи тень инкубационной трубки. Слева определяется тень ЦВК

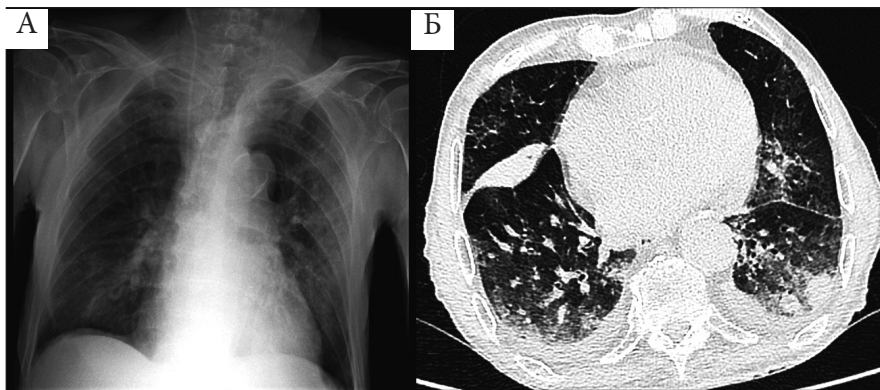


Рис.2.2 КТ-3, 53%, мужчина 1929 г.р., ПЦР отрицательная. А – обзорная рентгенограмма грудной клетки при госпитализации; Б – аксиальный срез на уровне выраженных изменений в ткани легкого КТ признаки вирусной пневмонии, в том числе вызванной COVID-19. Центрилобулярная эмфизема легких. Атеросклероз аорты, створок аортального клапана, коронарных артерий. Жидкость в полости перикарда 12 мм, малого объема плевральный выпот с двух сторон. Жировой гепатоз. По сравнению с РГ 21.05.20 (а) динамику оценить затруднительно.

SrO₂ на воздухе 90%, на фоне инсуффляции кислорода через лицевую маску 98% (21.05.20).
SrO₂ на воздухе 86%, на фоне инсуффляции кислорода через лицевую маску 97% (25.05.20)

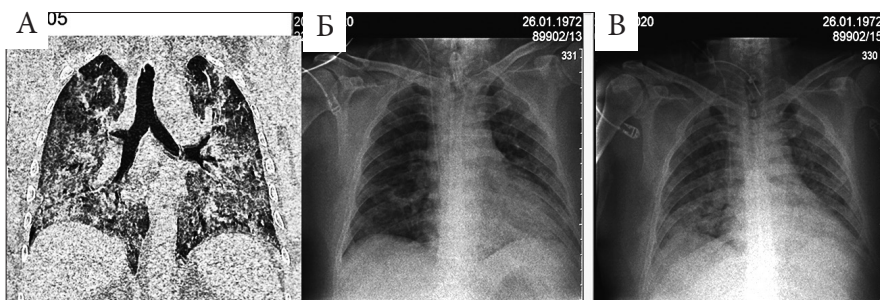


Рис.2.3. РГ-4. А – фронтальная реконструкция КТ; Б – первой рентгенографическое исследование; В – второе рентгенографическое исследование. По сравнению с предыдущим исследованием (в, б) пневматизация легочной паренхимы обоих легких диффузно снизилась. Нельзя исключить минимального количества жидкости в плевральных полостях. Свободного газа в плевральных полостях не выявлено

Li B. et al. (2019) справедливо отмечают, что поскольку после отрицательных результатов рентгенографии при КТ могут определяться участки «матового стекла», то *если есть возможность выполнить первичное исследование легких на компьютерном томографе, рентгенографии следует избегать*. Также они считают, что *необходимо выполнять КТ исследование амбулаторно, не дожидаясь результатов ПЦР*, потому что компьютерная томография является быстрым, эффективным и доказательным методом диагностики, тем более что *ПЦР также может быть ложноотрицательной*.

В то же время, *если нет симптоматики COVID–19 – не стоит рутинно выполнять КТ, а использовать данный лучевой метод если идет прогрессивное ухудшение состояния больного*. В основном КТ показана пациентам со средне-тяжелым и тяжелым течением заболевания, причем независимо от результатов теста на ПЦР (*Nair A. et al., 2020*).

КТ и ПЦР

Согласно текущим диагностическим критериям, *тестирование на нуклеиновые кислоты является золотым стандартом диагностики COVID–19 (Corman V.M. et al., 2020)*. Но существуют проблемы, которые «омрачают» веру в точность такой диагностики. Используемый в настоящее время тест на нуклеиновую кислоту трудоемкий и сопряжен с высокой частотой ложноотрицательных результатов.

В нескольких исследованиях сообщалось, что часть пациентов с положительной реакцией на ОТ-ПЦР, включая некоторые тяжелые случаи, изначально имели нормальные результаты рентгенологического исследования или КТ (*Xu X. et al., 2020; Fang Y. et al., 2020; Ai T. et al., 2020*).

Ложноотрицательные результаты могут возникать по ряду причин, включая неадекватную технику отбора проб или *низкую вирусную нагрузку*, и поэтому многим пациентам потребуется несколько тестов для исключения или подтверждения диагноза (*Peiris J.S.M. et al., 2003; Hui D.S.C., Zumla A., 2019*).

Данные литературы свидетельствуют, что *возможно сочетание типичной визуализационной картины COVID–19 с несколькими подряд отрицательными результатами тестов RT-PCR мазков из носоглотки или горла* (reverse transcription polymerase chain reaction, полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией, ОТ-ПЦР) (*Huang P. et al., 2020*).

Так, *Xie X. et al. (2020)* обнаружили, что у 3% (5/167) пациентов в их исследовании изначально были отрицательные результаты ОТ-ПЦР, но положительные результаты КТ грудной клетки, однако в процессе лечения тест ОТ-ПЦР и данные КТ грудной клетки стали соответствовать COVID–19.

Fang Y. et al. (2020) сравнили чувствительность исходной КТ грудной клетки и ОТ-ПЦР при диагностике COVID–19. По их данным чувствительность первичной КТ равна 98% и она выше, чем первоначальный тест ОТ-ПЦР (71%) ($P < 0,001$).

Li B. et al. (2019) оценили результаты 1014 исследований – тестов ОТ-ПЦР и КТ больных COVID–19 и получили следующие данные: 88% пациентов имели типичную КТ картину, в то время как тест ОТ-ПЦР был положительным в 59%.

У 93% всех пациентов, у которых ОТ-ПЦР стала положительной после изначально отрицательного результата теста, КТ признаки указывали на COVID–19 (*Ai T. et al., 2020*).

К апрелю 2020 года сформировалось четкое отношение к тесту ОТ-ПЦР.

Если тест ОТ-ПЦР положительный, то результаты КТ в этих условиях не повлияют на диагноз и могут быть ложноотрицательными примерно в 2–3% положительных симптоматических случаев ОТ-ПЦР (Nair A. et al., 2020).

Если тест ОТ-ПЦР отрицательный, то в этом случае сомнительные данные КТ менее аргументированы, так как чувствительность ОТ-ПЦР составляет 60–70% и поэтому у 30–40% пациентов с инфекцией COVID–19 изначально может быть ложноотрицательный результат теста ОТ-ПЦР (Nair A. et al., 2020).

Низкий уровень вирулентности может дать объяснение причины отрицательных тестов ОТ-ПЦР. Например, только 15,6% из тех, у кого изначально была отрицательная ОТ-ПЦР, имели типичные признаки на КТ во время первоначальной отрицательной ОТ-ПЦР, а у 29,4% пациентов с изначально отрицательным тестом ОТ-ПЦР имели КТ признаки COVID–19, а затем и положительную ОТ-ПЦР (*Nair A. et al., 2020*).

Многие авторы сходятся во мнении, что когда тест ОТ-ПЦР мазка на ранней стадии COVID–19 был отрицательным, КТ изображения грудной клетки играли важную роль в диагностике (*Feng H. et al, 2020; Kanne J.P., 2020; Xie X. et al., 2020; Ai T. et al., 2020; Yang Z. et al., 2020*).

Li B. et al. (2020) считают, что у пациентов с КТ признаками COVID–19 следует серьезно подозревать эту болезнь, несмотря на отрицательные результаты тестов на нуклеиновые кислоты. Более того, нормальная КТ картина легких вовсе не исключает COVID–19 (*Liu T. et al., 2020*).

Xu J. et al. (2020) описали три случая COVID–19 с отрицательным тестом ОТ-ПЦР (три варианта результатов тестирования на фоне развития болезни при положительных данных КТ):

– вариант 1, когда на фоне клинических симптомов (7 день) тест ОТ-ПЦР дважды перед КТ был отрицательным (7 и 8 день болезни) и третий тест ОТ-ПЦР был положительным лишь на 11 день, через три дня после КТ;

– вариант 2, когда на 8 день появились симптомы, была выполнена ОТ-ПЦР, в этот же день тест отрицательный, а на следующий – положительный;

– вариант 3, когда симптомы появились на 4 день, отрицательным тест был на 6 день, положительные результаты КТ – на 7-й, а повторный тест ОТ-ПЦР был положительным на 8-й день.

Если при подозрении на COVID–19 тест на ОТ-ПЦР дал отрицательный результат, *Nair A. et al. (2020)* рекомендуют три возможных варианта развития событий:

– самоизоляция дома для тех, у кого нет патологических изменений легких на КТ, с последующим серийным тестированием, чтобы окончательно исключить диагноз COVID–19;

– самоизоляция или изоляция в больнице (в зависимости от клинического статуса) для пациентов с типичной КТ картиной болезни;

– срочное обследование для поиска альтернативных диагнозов при сохранении изоляции для пациентов с нетипичными КТ изменениями в легких.

То, что ОТ-ПЦР отличный, но далеко не идеальный диагностический тест, демонстрируют несколько наших примеров (рис.2.4.– 2.6.).

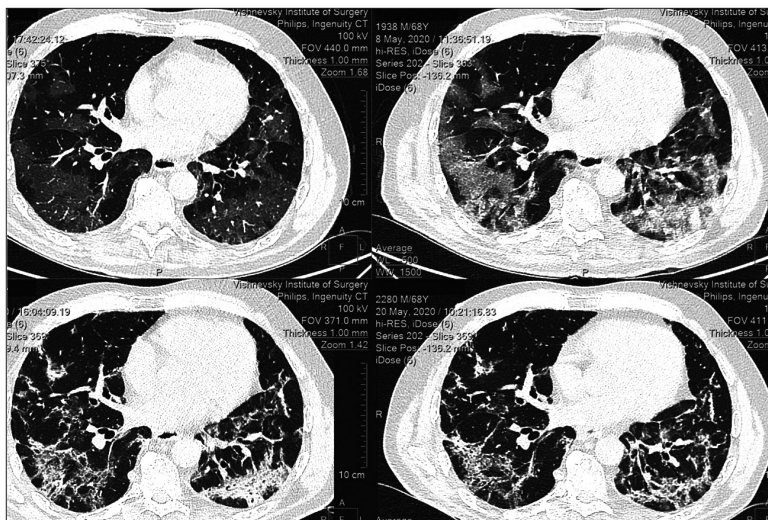


Рис.2.4. Пример 1-й: совпадение данных обоих «тестов». Муж 68 лет, ПЦР положительная. 1 исследование: КТ-4 (88%). КТ картина вирусной пневмонии, в том числе вызванной COVID–19. Атеросклероз аорты, коронарных артерий. Компрессионные переломы Th12, L2. Остеопороз. Дегенеративные изменения позвоночника. Многоузловой зоб. Простые кисты печени. 4 исследование: КТ-2 (48%). Стабильное течение. КТ картина течения вирусной пневмонии

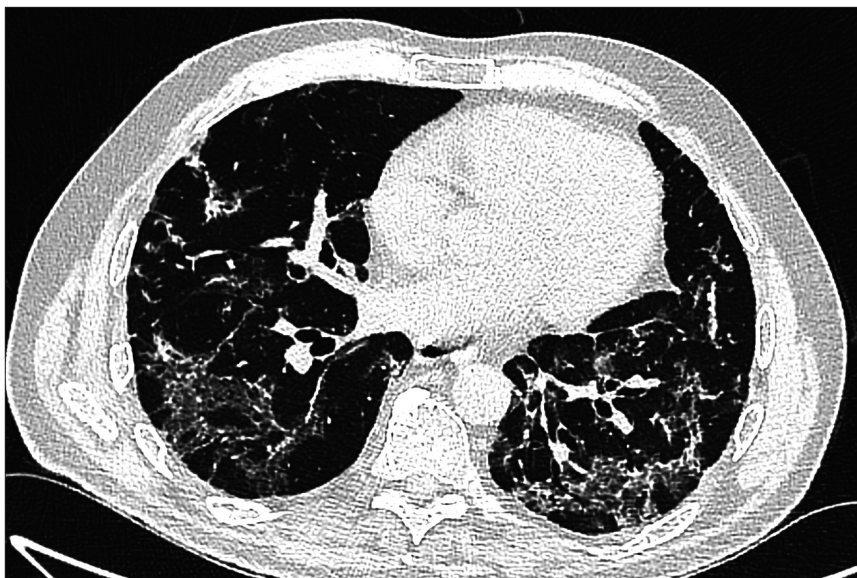


Рис.2.4. продолжение. 5-е исследование: 24-05-2020 КТ-2 (42%, ранее 48%). Стабильное течение. КТ картина течения вирусной пневмонии

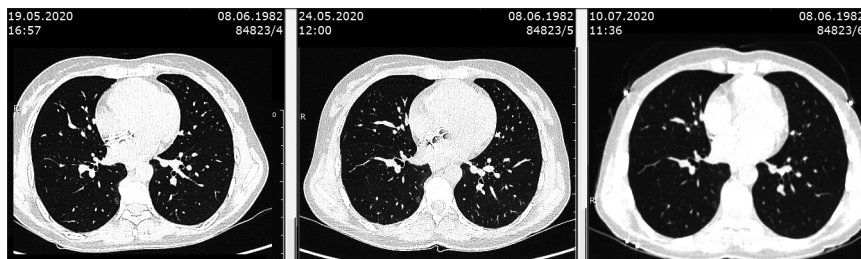


Рис.2.5. КТ в динамике не демонстрирует «субстрата» для положительного теста ПЦР. Пациентка 38 лет, ПЦР положительная. Других признаков, кроме этой маленькой зоны «матового стекла» (стрелка) мы не выявили. Заключение: КТ-1 (2%). КТ картина вирусной пневмонии, в том числе вызванной COVID-19. Состояние после эндоваскулярной коррекции ДМПП. Повторное и контрольное исследование никакой динамики не выявило. Зона «матового стекла» прежних размеров и структуры. Чем был обусловлен положительный тест ОТ-ПЦР осталось загадкой

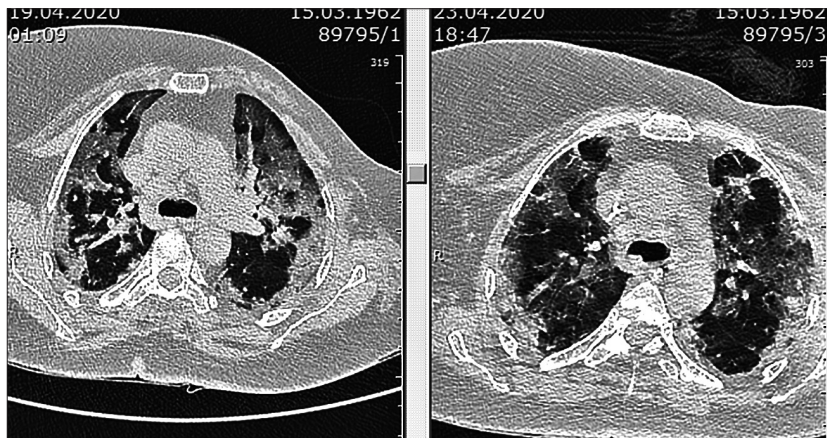


Рис.2.6. Типичная картина КТ. Пациентка 58 лет. Тест ОТ-ПЦР отрицательный. КТ признаки вирусной пневмонии, в том числе вызванной COVID-19. КТ-4. Процент вовлечения паренхимы: 96%. Фрагментарное восстановление пневматизации легочной паренхимы (малый объем), сохраняются обширные сливные зоны матового стекла и консолидации. Сустики в просвете трахеи и правом главном бронхе. Состояние после мастэктомии слева. Конкременты в желчном пузыре. Жировой гепатоз

КТ семиотика COVID-19

Классический вариант КТ симптомокомплекса COVID-19 включает такие признаки, как единичные или множественные обширные зоны «матового стекла», «булыжная мостовая», зоны пятнистого распространения «матового стекла» с сегментарной консолидацией легочной ткани, выраженную консолидацию легочной ткани (Kanne J.P., 2020; Kim H., 2020).

Согласно опубликованным данным, госпитализированные пациенты с тяжелым течением заболевания чаще имели двусторонние множественные долевые и субсегментарные области консолидации, в то время как у госпитализированных пациентов с легким течением воспалительного процесса чаще диагностировали двусторонние зоны «матового стекла» и субсегментарные области консолидации (Huang C. et al., 2020; Qian L. et al., 2020; Lin X. et al., 2020; Shi H. et al., 2020; Fang Y. et al., 2020; Lei J. et al., 2020; Pan Y., Guan H., 2020; Xu X. et al., 2020; Liu T. et al., 2020; Kong W., Agarwal P.P., 2020).

Небольшие пятнистые зоны «матового стекла» и зоны консолидации были основными признаками при компьютерной томографии высокого разрешения (HRCT) у 98 пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19 (Chen Z. et al., 2020).

Зоны уплотнения (консолидации) считаются признаком прогрессирования заболевания (Ng M-Y. et al., 2020).

У более молодых пациентов, как правило, отмечается большее количество зон «матового стекла», в то время как у пожилых пациентов выявляется больше легочной консолидации (*Li B. et al., 2020*).

Пациенты в возрасте 45–59 лет и старше 60 лет чаще имели двустороннее поражение легких, поражение целой доли легкого или поля легкого, а также большее количество поражений, чем пациенты <18 лет (*Li B. et al., 2020*).

У пациентов в возрасте 45–59 лет и ≥60 лет чаще встречались зоны «матового стекла», сопровождающиеся утолщением межлобулярных перегородок или рисунком грубого мощения, консолидацией легочной ткани и признаком воздушной бронхограммы (*Chen Z. et al., 2020*). *Прогноз молодых пациентов лучше, чем пациентов пожилого возраста* (*Song F. et al., 2020*).

С нашей точки зрения, небольшие и мягкие «матовые стекла» у людей старшего возраста встречаются достаточно часто и бессимптомно и, для решения вопроса об их происхождении, не обязательно это будет COVID–19, имеются лишь два пути. Первый – сравнение с результатами ранее выполняемых исследований легких, второй путь – последующее контрольное КТ исследование на фоне отслеживания самочувствия пациента и развития клинической картины воспалительного заболевания.

Очаговые изменения легочной паренхимы по типу узелков не являются типичными визуализационными признаками COVID–19. Тем не менее, *Li X. et al. (2020)* описали наблюдение, когда у молодой женщины, страдающей COVID–19, в правой верхней доле был обнаружен единственный узел с хало (ореолом). *По данным Pinto P.S. (2004), хало вокруг очага может быть при вирусных инфекциях и организующей пневмонии,* однако основные патологические факторы, вызывающие появление этого признака при COVID–19, пока неизвестны.

Chen Z. et al. (2020) опубликовали результаты КТ у ребенка 11 лет, госпитализированного на 4-й день наличия заложенности носа. На компьютерных томограммах в обоих легких были выявлены лишь единичные еле заметные фокусы затемнения по типу «матового стекла».

Zhu T. et al. (2020) приводят целый симптомокомплекс. Среди КТ признаков COVID–19 доминируют: «полосовидные консолидации» (7-й день заболевания) и «субплевральные линии» вследствие ателектазов. Они также описали признак «слабо выраженная, точечная консолидация внутри «матового стекла» у женщины 43 лет с двухдневным сухим кашлем. Авторы отметили особенность новой вирусной инфекции: признак «воздушная бронхограмма» на фоне «матового стекла и «консолидации» легочной ткани.

Следует подчеркнуть, что «воздушная бронхограмма» является очень важной особенностью новой коронавирусной инфекции. Позже, на собственном опыте мы убедились в этом, когда стали работать

в условиях ковидного госпиталя. *Исчезновение «воздушной бронхограммы» свидетельствовало о наличии секрета в бронхах, а значит – о присоединении бактериальной инфекции.*

Длительность клинических проявлений сказывается на изменении КТ симптомов. Так, *Zhu T. et al. (2020)* описали появление на периферии обоих легких обширных полей «матового стекла» с ретикулярными изменениями по типу «пчелиных сот» у 61-летнего мужчины после протяженного периода кашля и температуры, а у 67-летнего мужчины с температурой в течение 6 дней – «локальные полосовидные утолщения» и субплевральные линии, которые визуализировались даже в мягкотканном окне.

Мы не случайно делаем здесь акцент на сроках проявления болезни и выявляемых при этом КТ-симптомокомплексах. Наш опыт работы, приобретенный в последующем, показал, что «кривая развития симптомов» во многих случаях стала более пологой и растянутой во времени. Другими словами, *увеличилось время болезни, но ее тяжесть стала менее выраженной.* Особенно это стало заметным в последние месяцы (август 2020 года). Многие пациенты возмущаются тем, что мы «блокируем» их госпитализацию в хирургический стационар, так как даже не подозревают, что в их легких «происходят» вышеописанные процессы (рис.2.7.).

Следующий часто описываемый симптом заболевания это «*crazy raving*» или «*хаотичная исчерченность*», «бульжная мостовая» (*Chen Z. et al., 2020*), когда на фоне «матового стекла» определяются линейные, полигональные, продольные и поперечные линии консолидации легочной ткани, которые на площадях, сопоставимых с сегментами или несколько меньше, реально дают эффект «бульжной мостовой». *Такая «сетка» зон консолидации всегда имеет достаточно высокую плотность, некоторые элементы которой существенно превосходят плотность зон матового стекла.*

Чувствительность КТ диагностики COVID–19 равна 97%, специфичность 56%, а точность – 72%. «Матовое стекло» присутствовало у всех пациентов их группы 58/58 (100%), поражение распространялось на несколько долей и доминировало поражение задних полей (93%), обоих легких (91%), субсегментарное увеличение диаметра сосудов легких (> 3 мм) отмечено в (89%) 52/58 (*Caruso D. et al., 2020*).

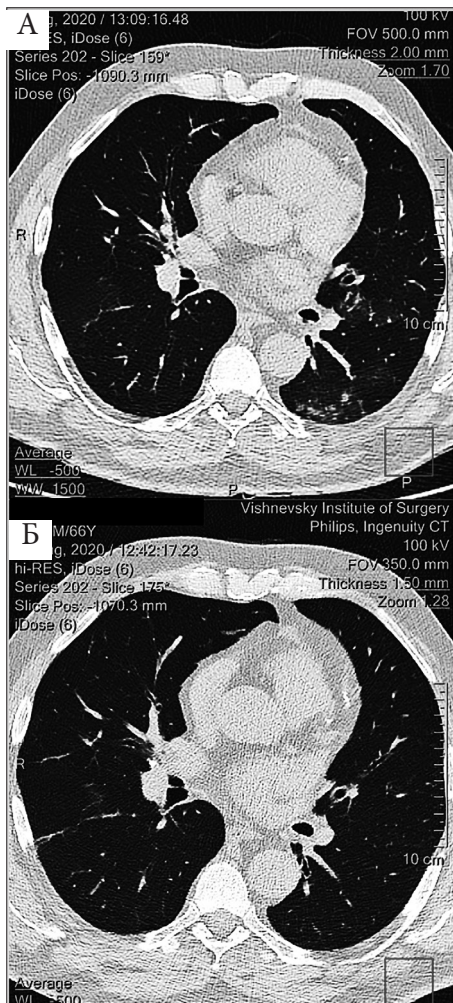


Рис.2.7. Контрольные КТ исследования перед госпитализацией в хирургический стационар

А – первое исследование

Изменения Матовое стекло: есть. Консолидация: есть. Локализация двусторонние изменения

Расположение в легком преимущественно в задних отделах левого легкого

Размер и количество изменений Более 3

Размер более 3 см

Вовлечение паренхимы в патологический процесс: 15%.

Другие изменения: единичные кальцинаты в S5 правого легкого

Плевральный выпот

Справа нет

Слева нет

Лимфатические узлы

Увеличения нет

Категория CO-RADS1

Б – изменения Матовое стекло: есть, частичный регресс ранее выявленных изменений.

Консолидация: минимально выражена.

Локализация

двусторонние изменения

Более 3

Размер менее 3 см

Вовлечение паренхимы в патологический процесс: 5%.

Другие изменения единичные кальцинаты в S5 правого легкого

Корреляции КТ-картины легких и результатов патоморфологических исследований

Патологические особенности COVID-19 очень похожи на признаки SARS и MERS (Ding Y. et al., 2003; Ng D.L. et al., 2014). Основным патологическим «паттерном» легких при SARS и MERS является *двустороннее диффузное альвеолярное повреждение* на различных стадиях его развития, которое, в основном, является гистологическим прототипом острого повреждения легких (Cheung O.Y. et al., 2004; Hocke A.C. et al., 2013).

При исследовании патологических характеристик пациентов, умерших от COVID–19, также было отмечено двустороннее диффузное альвеолярное повреждение с клеточными фибромиксоидными экссудатами, что указывает на *острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС)*. Чем больше поражение легочной паренхимы, выявляемое при КТ, тем больше вероятность ОРДС (Ху Z. et al., 2020).

Согласно хорошо изученному патологическому механизму SARS, появление «*матового стекла*» предполагает, что и SARS-CoV-2 вызывает экссудаты в воздушных пространствах и слабый воспалительный альвеолярный и интерстициальный отек (Ketani L. et al., 2006).

КТ признак «*бульбная мостовая*» состоит из «матового стекла» с наложенными на него утолщениями межлобулярных и внутрислобулярных перегородок, отражающих поражение интерстиция (Rossi S.E. et al., 2003).

Двусторонняя «*обширная консолидация легких*» является результатом наличия в альвеолах большого количества слущенных клеток и белкового экссудата, которые закупоривают их, и обширного образования гиалиновых мембран в альвеолах (Rossi S.E. et al., 2003).

Стадирование COVID–19 по данным КТ

Типичные характеристики изображений больных COVID–19 – это разные проявления на разных стадиях болезни (Li B. et al., 2020).

«*Матовое стекло*» – наиболее типичная визуализационная характеристика COVID–19 (Кан F. et al., 2020). Согласно публикациям, на ранних стадиях заболевания у большинства пациентов имеется одна или несколько зон «матового стекла». По мере прогрессирования заболевания распространенность «матового стекла» увеличивается.

На более поздних стадиях COVID–19 «матовое стекло» часто сочетается с другими КТ признаками, такими как легочная консолидация, «бульбная мостовая» и др. (Pan F. et al., 2020; Pan Y. et al., 2020; Qian L. et al., 2020; Shi H. et al., 2020; Fang Y. et al., 2020; Lei J, et al., 2020; Xu X. et al., 2020; Kong W, Agarwal PP., 2020).

На данный момент времени, август 2020 года, на основе ретроспективной оценки можно сказать, что *динамика описываемых в литературе воспалительных изменений у пациентов, лечившихся в декабре-марте 2020 года, во многих случаях была очень бурной.*

Например, Song F. et al. (2020) показали, что на КТ-изображениях 75-летнего мужчины при поступлении зоны легочной консолидации отсутствовали, но уже на 3-й день после поступления, при повторном КТ исследовании, они выявлялись в большом количестве.

Согласно литературе, на ранних стадиях заболевания наиболее распространенным КТ симптомом является одиночная или

множественные зоны «матового стекла», которые, в основном, распределяются в одном или обоих легких, в их задних отделах и на периферии, причем чаще встречается двустороннее поражение. По мере прогрессирования заболевания количество и диапазон проявлений «матового стекла» постепенно расширяются, и в некоторых случаях может происходить слияние зон «матового стекла» и формирование участков «сумасшедшего мощения».

По мере прогрессирования заболевания зоны «матового стекла» увеличиваются, в то время как «рассасывание» и уменьшение размеров «матового стекла» указывают на улучшение состояния пациента (Wang D. et al., 2020; Wu Y. et al., 2020; Duan Y-n, Qin J., 2020). Легочная консолидация редко встречается на ранних стадиях COVID-19 (Li B. et al., 2020).

По мере прогрессирования заболевания постепенно появляется легочная консолидация, а спектр КТ симптомов продолжает расширяться. На более поздних стадиях COVID-19 диапазон проявлений и сочетаний легочной консолидации с другими КТ проявлениями становится больше и постепенно консолидация «размывается» (Pan F. et al., 2020). В некоторых случаях тяжелого течения заболевания даже наблюдается появление КТ симптома «белого легкого» (Liu J. et al., 2020).

Роль лучевых методов в процессе лечения

Стабильным интубированным больным COVID-19 ежедневные рентгенограммы грудной клетки не показаны. Множественные исследования не выявили различий в важных исходах (смертность, продолжительность пребывания в стационаре и количество дней вентиляции) у пациентов отделения интенсивной терапии, у которых лучевая диагностика использовалась по запросу, по сравнению с ежедневным рутинным протоколом лучевой диагностики. Все авторы подчеркивают, что *следует избегать необдуманного использования методов визуализации, не приносящих дополнительной информации*. Особенно это важно в популяции больных COVID-19, чтобы минимизировать риск облучения радиологов-технологов (рентгенлаборантов) и сохранять СИЗ (средства индивидуальной защиты) (Qian L. et al., 2020; Lin X. et al., 2020; Shi H. et al., 2020; Fang Y. et al., 2020).

С нашей точки зрения, в первую очередь, показания к применению томографии или рентгенографии должны основываться на интересах больного. Применение визуализационных методов диагностики должно быть основано на предписанных регламентом сроках или выполняться по показаниям, при ухудшении респираторного статуса пациента.

В условиях ограниченных ресурсов, когда доступ к КТ ограничен, рентгенография может быть предпочтительнее для больных COVID–19, если только признаки ухудшения дыхания не требуют использования КТ (*Nair A. et al., 2020*).

В литературе уже описаны возможности экстренных ультразвуковых исследований легких, подчеркнута их безопасность, возможность многократного использования, визуализация таких симптомов, как В-линии, белое легкое, плевральные линейные утолщения, консолидации и воздушная бронхограмма (*Zhang Y. et al., 2020; Buda N. et al., 2020; Xing C. et al., 2020*).

Заключение

Итак, все авторы англоязычных статей из Китая, Южной Кореи, Великобритании, Италии и США описывают три принципиальных КТ признака:

– *Матовое стекло* – КТ признак потери воздушности легочной тканью различной степени выраженности (обширности) и плотности (повышение плотности от отрицательных до выраженных положительных значений), чаще на периферии и в обоих легких;

– *ретикулярные изменения*, которые и дают различные томографические изображения, описываемые различными авторами по-разному, в том числе и образно;

– *консолидация легочной ткани* – безвоздушные участки;

Не у всех пациентов прогрессия заболевания связана с консолидацией легочной ткани. Ряд американских статей и рисунки в них свидетельствуют о том, что болезнь может протекать исключительно как динамический процесс, с изменениями плотности «матового стекла». При первичном КТ исследовании мы можем видеть «нежное» матовое стекло, которое отражает или начальную стадию, или обратное развитие воспалительного процесса. При ухудшении клинического статуса или неэффективности терапии контрольное КТ позволяет оценить перспективу развития внутрилегочных изменений.

Список литературы

Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W. et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*. 2020; 200642.

Buda N., Segura-Grau E., Cylwik J., Welnickid M. Lung ultrasound in the diagnosis of COVID-19 infection – A case series and review of the literature. *Adv Med Sci*. 2020 Sep; 65(2): 378–385.

Caruso D., Zerunian M., Polici M. et al. Chest CT Features of COVID-19 in Rome, Italy. *Radiology*. 2020; 296: E79–E85.

Chen Z., Fanb H., Caic J. et al. High-resolution computed tomography manifestations of COVID-19 infections in patients of different ages. *European Journal of Radiology*. 2020 May; 126: 108972.

Cheung O.Y., Chan J.W.M., Ng C.K. et al. The spectrum of pathological changes in severe acute respiratory syndrome (SARS). *Histopathology*. 2004; 45(2): 119–124.

Corman V.M., Landt O., Kaiser M. et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020; 25(1): doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045

Ding Y., Wang H., Shen H. et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J Pathol*. 2003; 200(3): 282–289.

Duan Y-n., Qin J. Pre- and Posttreatment chest CT findings: 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology*. 2020; 295(1): 21.

Fang Y., Zhang H., Xie J. et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. *Radiology* 2020; 296: E115–E117.

Fang Y., Zhang H., Xu Y. et al. CT manifestations of Two cases of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology*. 2020; 295(1): 208–209.

Hao F., Liu Y., Lv M., Zhong J. A case report of COVID-19 with false negative RT-PCR test: necessity of chest CT. *Japanese Journal of Radiology*. 2020; 38: 409–410.

Hocke A.C., Becher A., Knepper J. et al. Emerging human Middle East respiratory syndrome coronavirus causes widespread infection and alveolar damage in human lungs. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188(7): 882–886.

Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223): 497–506.

Huang P., Liu T., Huang L. et al. Use of chest CT in combination with negative RT-PCR assay for the 2019 novel coronavirus but high clinical suspicion. *Radiology*. 2020; 295(1): 22–23.

Hui D.S.C., Zumla A. Severe acute respiratory Syndrome: Historical, Epidemiologic, and clinical features. *Infect Dis Clin North Am*. 2019; 33(4): 869–889.

Kanne J.P. Chest CT findings in 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections from Wuhan, China: key points for the radiologist. *Radiology*. 2020;295(1):16–17. doi: 10.1148/radiol.2020200241

Kay F., Abbara S. The many Faces of COVID-19: Spectrum of imaging manifestations. *Radiol Cardiothor Imag*. 2020; 2(1): e200037.

- Ketai L., Paul N.S., Wong K-t. Radiology of severe acute respiratory syndrome (SARS): the emerging pathologic-radiologic correlates of an emerging disease. *J Thorac Imaging*. 2006; 21(4): 276–283.
- Kim H. Outbreak of novel coronavirus (COVID–19): what is the role of radiologists? *Eur Radiol*. 2020; 30(6): 3266–3267.
- Kong W., Agarwal P.P. Chest imaging appearance of COVID–19 infection. *Radiol Cardiothor Imag*. 2020; 2(1): e200028.
- Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., De Siati D.R. et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID–19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 Aug; 277(8): 2251–2261.
- Lei J., Li J., Li X. et al. CT imaging of the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology*. 2020; 295(1): 18.
- Li X., Zeng W., Li X. et al. CT imaging changes of coronavirus disease 2019 (COVID–19): a multi-center study in Southwest China. *J Transl Med* 2020; 18: 154.
- Li X., Zeng X., Liu B. et al. COVID–19 Infection Presenting with CT halo sign. *Radiol Cardiothor Imag*. 2020; 2(1): e200026.
- Li B., Li X., Wang Y. Diagnostic value and key features of computed tomography in Coronavirus Disease 2019 Emerg Microbes Infect. 2020; 9(1): 787–793.
- Lin X., Gong Z., Xiao Z. et al. Novel coronavirus pneumonia outbreak in 2019: computed tomographic findings in two cases. *Korean J Radiol*. 2020; 21(3): 365–368.
- Liu J., Yu H., Zhang S. The indispensable role of chest CT in the detection of coronavirus disease 2019 (COVID–19). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020; 47: 1638–1639.
- Liu T., Huang P., Liu H. et al. Spectrum of chest CT findings in a Familial Cluster of COVID–19 infection. *Radiol Cardioth Imag*. 2020; 2(1): e200025.
- Memish Z.A., Al-Tawfiq J.A., Assiri A. Middle east respiratory syndrome coronavirus disease in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33: 904–906.
- Nair A., Rodrigues J.C.L., Hare S. et al. A British Society of Thoracic Imaging statement: considerations in designing local imaging diagnostic algorithms for the COVID–19 pandemic. *Clinical Radiology*. 2020 May; 75(5): 329-334.
- Ng D.L., Al Hosani F., Keating M.K. et al. Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Ultrastructural findings of a Fatal case of Middle East respiratory Syndrome coronavirus infection in the United Arab Emirates, April 2014. *Am J Pathol*. 2016; 186(3): 652–658.
- Ng M.Y., Lee E.Y.P., Yang J. et al. Imaging profile of the COVID–19 infection: radiologic findings and literature review. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2020; 2(1): e200034.
- Pan Y., Guan H., Zhou S. et al. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China. *Eur Radiol*. 2020.
- Pan F., Ye T., Sun P. et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID–19) pneumonia. *Radiology*. 2020.

Peiris J.S.M., Chu C.M., Cheng V.C.C. et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet*. 2003; 361(9371): 1767–1672.

Pinto P.S. The CT halo sign. *Radiology*. 2004; 230(1): 109–110.

Qian L., Yu J., Shi H. Severe acute respiratory disease in a huanan seafood market worker: images of an early casualty. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2020; 2(1): e200033.

Rao T.N.A., Paul N., Chung T. et al. Value of CT in assessing probable severe acute respiratory syndrome. *Am J Roentgenol*. 2003; 181(2): 317–319.

Rossi S.E., Erasmus J.J., Volpacchio M. et al. «Crazy-Paving» pattern at Thin-Section CT of the lungs: Radiologic-Pathologic Overview. *RadioGraphics*. 2003; 23(6): 1509–1519.

Song F., Shi N., Shan F. et al. Emerging coronavirus 2019-nCoV pneumonia. *Radiology*. 2020; 295(1): 210–217.

Shi H., Han X., Zheng C. Evolution of CT manifestations in a patient Recovered from 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia in Wuhan, China. *Radiology*. 2020; 295(1): 20.

Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 Hospitalized patients With 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020.

Wu Y., Xie Y.-l., Wang X. Longitudinal CT findings in COVID–19 pneumonia: case Presenting organizing pneumonia pattern. *Radiol Cardiothor Imag*. 2020/02/01;2(1):e200031. doi: 10.1148/ryct.2020200031

Xie X., Zhong Z., Zhao W. et al. Chest CT for typical 2019-nCoV pneumonia: Relationship to negative RT-PCR testing. *Radiology*. 2020. doi: 10.1148/radiol.2020200343

Xing C., Li Q., Du H. et al. Lung ultrasound findings in patients with COVID–19 pneumonia. *Critical Care*. 2020; 24: 174.

Xu J., Wu R., Huang H. et al. Computed Tomographic Imaging of 3 Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia With Negative Virus Real-time Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction Test. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 31: ciaa207.

Xu X., Yu C., Qu J. et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020:1–6.

Xu X., Yu C., Zhang L. et al. Imaging features of 2019 novel coronavirus pneumonia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;247(5):1022–1023. doi: 10.1007/s00259-020-04720-2

Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID–19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(4): 420–422.

Zhang Y., Xue H., Wang W. et al. Lung Ultrasound Findings in Patients With Coronavirus Disease (COVID–19). *American Journal of Roentgenology*: 1-5. 10.2214/AJR.20.23513 <https://www.ajronline.org/doi/full/10.2214/AJR.20.23513?journalCode=ajr>

Zhu T., Wang Y., Zhou S. et al. A Comparative Study of Chest Computed Tomography Features in Young and Older Adults With Corona Virus Disease (COVID–19). *J Thorac Imaging*. 2020 Jul; 35(4): W97-W101.

Глава 3

COVID–19. Лучевая диагностика изменений в легких (Юдин А.Л., Винокуров А.С.)

Ухань находится в субтропическом климатическом поясе. В городе река Ханьхэ впадает в Янцзы. Главным символом города считается Башня желтого журавля и изображается на различных рекламных буклетах. Художники пишут о Башне жёлтого журавля картины, поэты слагают стихи, писатели описывают её в рассказах. Постройка была возведена в эпоху Троецарствия, в 223 году. Как гласит легенда, бедный старик, завсегдаятай одного из идзакая (питейное заведение), нарисовал жёлтого журавля, который оживал и начинал танцевать, как только кто-нибудь хлопал в ладоши. Продолжалось это действие более 10 лет, старику все надоело, и он улетел на этой птице, но этот идзакая стал популярен. Хозяин заведения в честь старика построил башню, около которой расположена скульптура счастливой пары журавлей. В китайской культуре они олицетворяют долголетие.

Версия, согласно которой первоначальным источником вспышки COVID–19 был продуктовый рынок «Хуанань» в Ухане, является, скорее всего, ошибочной. Ученые не выявили заражения коронавирусом у исследуемых образцов животных с рынка «Хуанань», соответственно, заразиться от них покупатели не могли. Определить нулевого пациента и время его заражения так и не удалось, однако власти Китая склоняются к тому, что первым инфицированным 17 ноября стал 55-летний житель провинции Хубэй, в которой и началось распространение вируса.

О случаях пневмонии неизвестного происхождения в Ухани было доложено Всемирной организации здравоохранения 31 декабря 2019г. (*World Health Organization website. Pneumonia of unknown cause: China, 2020*). 7 января 2020 года новый коронавирус 2019 года (2019-nCoV; позднее переименован в коронавирус 2 тяжелого острого респираторного синдрома [SARS CoV-2]) был подтвержден как причина этих зарегистрированных случаев, и вспышка была впоследствии названа коронавирусной болезнью 19 (*World Health Organization website. Coronavirus disease (COVID–19) pandemic, 2020*). Всемирная организация здравоохранения объявила вспышку заболевания глобальной чрезвычайной ситуацией в области здравоохранения 30 января 2020 года. *Из-за первичного вовлечения дыхательной системы в патологический процесс, настоятельно рекомендуется проведение КТ грудной клетки в подозрительных на COVID–19 случаях, как для первоначальной диагностики, так и для последующего наблюдения (Jin Y.H. et al., 2020)*.

Рентгенограммы грудной клетки имеют небольшое диагностическое значение на ранних стадиях, тогда как изменения на КТ могут

присутствовать еще до появления клинических симптомов (*Kim J. Y. et al., 2020*). Кроме того, результаты КТ оказались диагностически важными в ряде случаев с исходным ложноотрицательным ПЦР-тестом (*Huang P. et al., 2020*). В течение болезни и на поздних стадиях заболевания *на рентгенограммах грудной клетки можно оценить прогрессирование заболевания, особенно развитие острого респираторного дистресс-синдрома* (рис. 3.1).

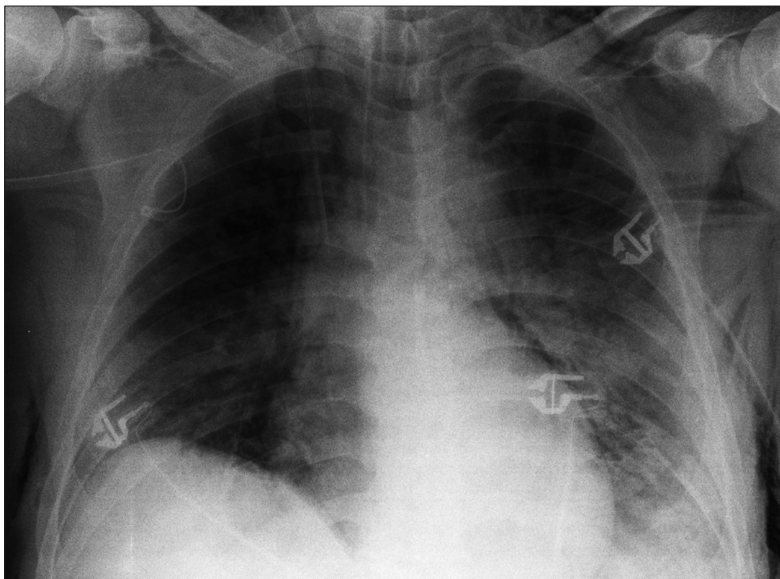


Рис.3.1. Острый дистресс-синдром. Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции, в условиях ОРИТ. Пациент К., 57 лет. Искусственная вентиляция легких с положительным давлением в конце выдоха. Множественные обширные затенения в легких, высокое расположение правой половины купола диафрагмы, эмфизема средостения и мягких тканей грудной стенки как следствие баротравмы

Знание и понимание диагностических признаков, типичных и нетипичных особенностей, также как и эволюции результатов лучевой диагностики органов грудной клетки имеет важное значение для эффективного ведения пациентов и их лечения.

КТ семиотика повреждений легких при COVID-19

В настоящее время опубликовано большое количество статей в медицинских журналах России и за рубежом, посвященных лучевой диагностике изменений в легких при COVID-19. Если объединить доступные данные, то мы можем найти *характерные признаки и особенности распределения изменений при КТ: понижение прозрачности*

легочной ткани по типу «матового стекла» (88,0%), двустороннее поражение (87,5%), периферическое распределение (76,0%) и мультилобарная (более одной доли) вовлеченность (78,8%) (рис.3.2). Снижение прозрачности по типу «матового стекла» или его сочетание с консолидациями являются самыми распространенными изменениями при КТ. Другие изменения при КТ включают признаки утолщения междолькового интерстиция, бронхоэктазы, утолщение плевры и субплевральное распространение с различной частотой в исследованиях (Fang Y. et al., 2020; Lei J. et al., 2020; Shi H. et al., 2020; Chan J.F.W. et al., 2020; Zhang Z. et al., 2020; Xu X. et al., 2020). Плевральный выпот, перикардиальный выпот, лимфаденопатия, кавитации, симптом венца (halo sign) и пневмоторакс встречаются редко (Song F. et al., 2020; Kong W. et al., 2020; Li X. et al., 2020).

В проспективных исследованиях у больных COVID–19 изменения на КТ, предполагающие пневмонию, выявлены в 100% случаев, среди которых у 98% пациентов определялось двустороннее поражение легких. Среди пациентов, поступивших в реанимацию, определялись лобарные и субсегментарные консолидации (Huang C. et al., 2020). Наиболее частые изменения при КТ включали изолированные участки понижения прозрачности по типу матового стекла», «матовое стекло» с усилением внутридолькового и/или междолькового интерстиция (симптом «шальной исчерченности», «crazy paving sign») и «матовое стекло в сочетании с консолидациями (Song F. et al., 2020). Задне-базальное и периферическое распределение изменений в легких определялось на КТ у большинства пациентов, симптом «воздушной бронхограммы» отмечен у 80% пациентов. Форма повреждения определялась как округлая у 33% пациентов и преимущественно линейная – у 14%. Наиболее часто поражалась правая нижняя доля (76%), реже всего – правая средняя (57%). Изменения во всех 5 долях определялись в 38% случаев (Chung M. et al., 2020). Атипичные изменения в виде утолщения стенок бронхов, плевральный выпот, лимфаденопатия и узлы, окруженные «матовым стеклом» (симптом венца, halo sign) определялись у 7% пациентов (Jin Y.H. et al., 2020). Имеются единичные сообщения о манифестации COVID–19 в виде спонтанного пневмоторакса и/или пневмомедиастинума как единственного признака или в сочетании с изменениями в легких (Aydin S. et al., 2020; Zhou C. et al., 2020). Также пневмоторакс может быть поздним осложнением COVID–19 (Hollingshead C. et al., 2020), в том числе в результате развития интерстициальной эмфиземы у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких с положительным давлением в конце выдоха (рис.3.3).

Изменения в легких в соответствии со стадией заболевания.

В работе Y.H. Jin et al. (2020) рассмотрены КТ признаки поражения легких в 5 временных интервалах: 1) ультра-ранний, 2) ранний, 3) быстрое прогрессирование, 4) стабилизация, 5) рассеяние.

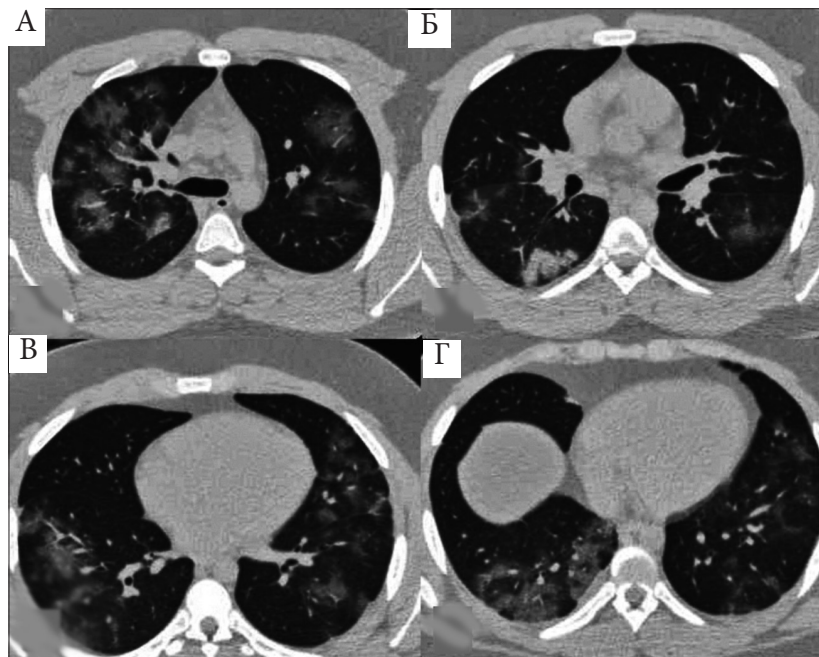


Рис.3.2. Типичная картина вирусного поражения легких. Пациент М., 38 лет. Компьютерные томограммы органов грудной клетки на различных уровнях (А–Г). Множественные двусторонние мультилобарные участки понижения прозрачности легких по типу «матового стекла» и консолидация, расположенные преимущественно в субплевральных и перибронховаскулярных отделах

Во время ультра-ранней стадии (бессимптомная, 1-2 недели после заражения) изменения могут отсутствовать, или при проведении КТ определяют единичные или множественные очаги с плотностью «матового стекла», пятнистые очаги консолидации как самостоятельные признаки заболевания или очаги консолидации, окруженные ареолом «матового стекла» (симптом венца, halo sign) в сочетании с симптомом «воздушной бронхограммы».

Для ранней стадии развития заболевания (ранняя клинически симптоматическая фаза) характерны единичные или множественные очаги с понижением прозрачности по типу «матового стекла» как самостоятельные признаки заболевания или в сочетании с усилением междолькового интерстиция.

В стадии быстрой прогрессии (3–7 дни клинической симптоматики) при проведении КТ определяют обширные участки не резко выраженной консолидации (что-то среднее между «матовым стеклом» и истинной консолидацией – «light consolidative opacities») в сочетании с «воздушными бронхограммами».

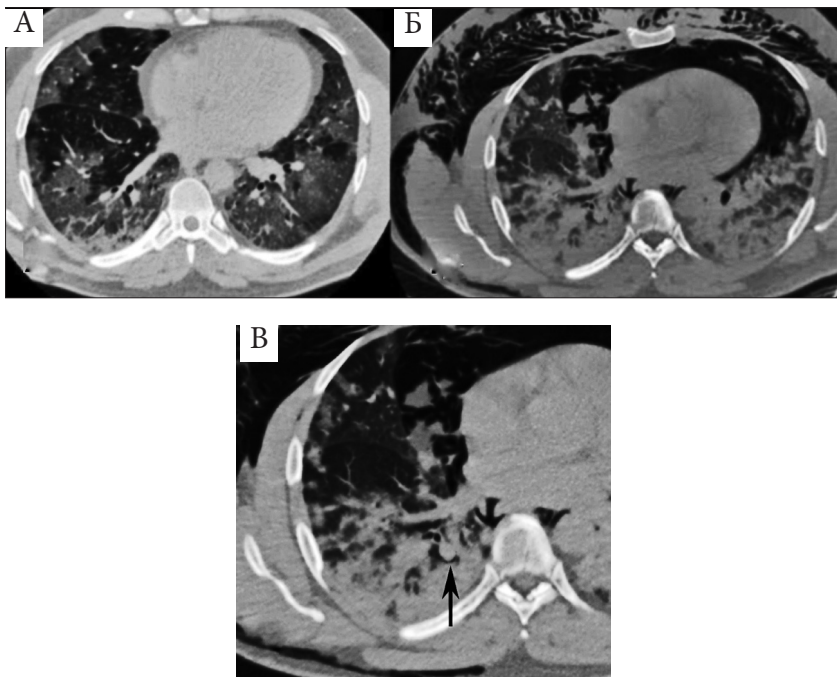


Рис.3.3. Острое альвеолярное повреждение. Клинические признаки острого дистресс-синдрома. Пациент М., 55 лет. А – компьютерная томограмма при первичном исследовании. Искусственная вентиляция легких с положительным давлением в конце выдоха. Б – компьютерная томограмма. Прогрессирование заболевания, симптом «белое легкое». Эмфизема средостения и мягких тканей грудной стенки. В – фрагмент компьютерной томограммы Б. Интерстициальная эмфизема как следствие баротравмы (стрелка)

В течение стадии стабилизации (вторая неделя клинической симптоматики) можно отметить уменьшение плотности и размеров зон консолидации.

В фазу рассеяния, примерно *через 2–3 недели после начала заболевания*, при проведении КТ можно обнаружить рассеянные участки пятнистых консолидаций, ретикулярные изменения (названные авторами полосатыми участками понижения прозрачности, «strip-like opacities»), утолщение стенок бронхов, и утолщение междольковых перегородок (*Jin Y.H. et al., 2020*).

При прогрессировании заболевания многие авторы отмечают увеличение числа и выраженности зон «матового стекла» и консолидаций, усиление междолькового интерстиция (*Song F. et al., 2020; Pan Y. et al., 2020*). У части пациентов определяется слияние очагов. В среднем, изменения на компьютерных томограммах были наиболее выраженными на 10 день болезни.

После 14 дня улучшение при КТ отмечено у 75% пациентов, в том числе уменьшалось количество вовлеченных долей и выраженность симптома «шальной исчерченности» (Pan F. et al., 2020).

КТ картина поражения легких в различных возрастных группах

В работе F.Song et al. (2020) отмечена статистически достоверная разница в частоте признаков поражений легких в группах моложе и старше 50 лет. В первой группе зоны «матового стекла» определялись у 77% пациентов, а консолидации – у 23%, тогда как во второй группе 55% и 45% соответственно. Атипичные изменения чаще встречаются в старшей возрастной группе (Jin Y.H. et al., 2020). В семейных группах у членов семьи старше 60 лет также отмечались более выраженные изменения (Chan J.F.W. et al., 2020).

Оценка объема поражения легких

Упрощенная «эмпирическая» визуальная шкала оценки объема поражения легких основана на визуальной оценке примерного объема уплотненной легочной ткани в обоих легких:

1. Отсутствие характерных проявлений (КТ-0)
2. Минимальный объем/распространенность < 25% объема легких (КТ-1)
3. Средний объем/распространенность 25-50% объема легких (КТ-2)
4. Значительный объем/распространенность 50-75% объема легких (КТ-3)
5. Субтотальный объем/распространенность > 75% объема легких (КТ-4)

В разных первоисточниках предлагаются различные варианты расчета объема выявляемых изменений в легких. Чаще всего подсчет ведется по баллам от 0 до 4: 0 баллов – отсутствие изменений, 1 балл – объем поражения <25%, 2 балла – от 25% до 50%, 3 балла – от 50% до 75%, 4 балла – >75%.

В работе M. Chung et al. (2020) подсчет баллов ведется по каждой из 5 долей легких, и «общий балл тяжести» заболевания суммируется в диапазоне от 0 до 20. В работе G.C. Ooi et al. (2004) каждое легкое делится на 3 зоны (выше бифуркации трахей, от карины до нижней легочной вены и каудальнее нижней легочной вены). Всего 6 зон обоих легких, «общий балл тяжести» – от 0 до 24. В работе Sh.Zhou et al. (2020) каждое легкое делится на 12 зон, соответственно «общий балл тяжести» может достигать 48. В работе Y.-Ch. Chang et al. (2005) оцениваются 5 долей легких в целом, но подсчет баллов ведется от 0 до 5 (добавляется диапазон <5%, следующий диапазон – 5%-25%). «Общий балл тяжести» – до 25.

В работе R. Yang et al. (2020), в соответствии с анатомическим строением, 18 сегментов обоих легких были разделены на 20 областей, в которых задний апикальный сегмент левой верхней доли разделен на

апикальную и заднюю сегментарные области, а переднемедиальный базальный сегмент левой нижней доли подразделен на переднюю и базальную сегментарные области. При первичной КТ органов грудной клетки понижение прозрачности во всех 20 областях легких субъективно оценивалось в баллах от 0 до 2, если участки патологической плотности занимают 0%, менее 50% или равны или более 50% в каждой области. «Общий балл тяжести» заболевания суммируется в диапазоне от 0 до 40. Показано, что «общий балл тяжести» был выше в тяжелых клинических случаях, и порог в 19,5 баллов может идентифицировать тяжелый COVID-19 с чувствительностью 83,3%, специфичностью 94 и отрицательной прогностической ценностью 96,3%. Авторы считают, что этот относительно простой метод может обеспечить объективные средства для ускорения выявления пациентов с тяжелыми формами заболеванием, особенно в условиях ограниченной доступности ресурсов медицинской помощи.

Различия КТ картины COVID-19, SARS и MERS

Редко, от 4% до 18%, на компьютерных томограммах при COVID-19 определяются симптомы «венца» (halo sign) и «обратного венца» (reversed halo sign) (Li Y. et al., 2020). Подобные изменения не описаны в литературе при SARS и MERS.

Унифокальные изменения чаще встречались при SARS и MERS (Paul N.S. et al., 2004; Das K.M. et al., 2016), чем при COVID-19. Многими авторами при COVID-19 часто отмечается симптом утолщения (расширения) сосудов легких на фоне зон «матового стекла» и «шальной исчерченности» (Li Y. et al., 2020), хотя данный феномен определялся и при SARS и MERS. Различия минимальны. Вирусы одной семьи (например, Coronaviridae) имеют сходный патогенез заболевания (Покровский В.И. с соавт., 2007). Поэтому вирусные повреждения легких, вызванные различными вирусами из одного семейства, имеют похожую картину на КТ-изображениях органов грудной клетки.

Изменения в легких при динамическом наблюдении в ранние сроки заболевания.

На основании собственных наблюдений пациентов (более 3000 человек), которым осуществлялось динамическое наблюдение в течение 3-30 дней после первичного исследования, можно выделить следующие типичные варианты динамики изменений в легких в ранние сроки.

Вариант 1. Постепенное уменьшение выраженности уплотнений по типу «матового стекла» и их дальнейшее исчезновение (рис.3.4). Контуры участков «матового стекла» становятся менее четкими, в дальнейшем изменения еле заметны. При этом участки «матового стекла» регрессируют чуть быстрее, чем консолидации, обычно это происходит в виде уменьшения их выраженности с периферии. Утолщение внутри-

долькового интерстиция (если этот симптом был ранее) пропадает. Полный регресс «матового стекла» без остаточных изменений может происходить за 7–14 дней.

Консолидации претерпевают регресс чуть дольше, этот срок может доходить до 1 месяца (рис.3.5). Обычно подобный вариант развития характерен для людей молодого и среднего возраста с небольшим объемом поражения (до 50% суммарно) и обуславливает хороший дальнейший прогноз без формирования фиброза.

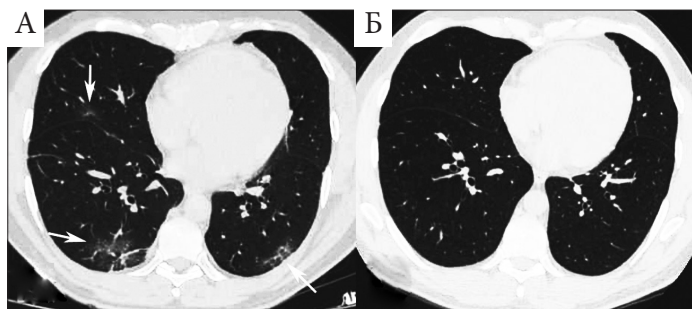


Рис.3.4. 1-й вариант развития заболевания. Пациент Ф, 26 лет. А – компьютерная томограмма при первичном исследовании. Единичные участки понижения прозрачности по типу «матового стекла» (стрелки) с усилением внутримальковидного интерстиция («crazy paving» sign). Б – компьютерная томограмма при контрольном исследовании через 5 дней. Полное исчезновение патологических изменений в легких

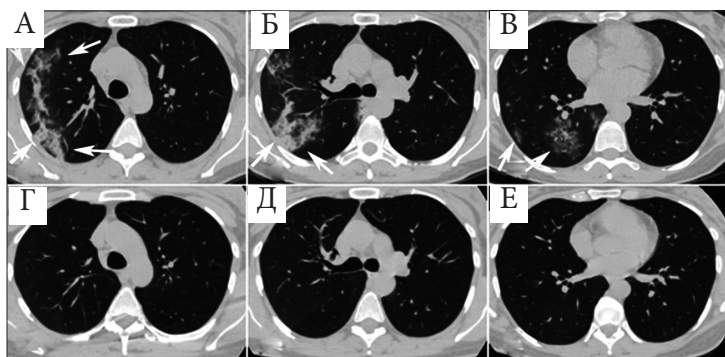


Рис.3.5. 1-й вариант развития заболевания. Пациент Р., 45 лет. Компьютерные томограммы при первичном исследовании (А–В). Множественные фестончатые консолидации и участки понижения прозрачности легких по типу «матового стекла» (стрелки). При контрольном исследовании через 20 дней (Г–Е) полное исчезновение патологических изменений в легких

Вариант 2. Уменьшение выраженности «матового стекла» и «шальной исчерченности» с остаточными ретикулярными изменениями в виде утолщения интерстиция или неправильной формы полосок

(рис.3.6). Данный вариант обычно также встречается при сравнительно небольшом объеме поражения легких. Ретикулярные изменения в дальнейшем трансформируются в фиброз или исчезают в течение 1–2 месяцев. Выраженность фиброза невелика (по типу сетчатого), без грубой деформации ткани легкого. Эти изменения могут быть представлены мелкими дольковыми ателектазами, перилобулярными уплотнениями или истинными изменениями интерстиция в виде утолщения и деформации.

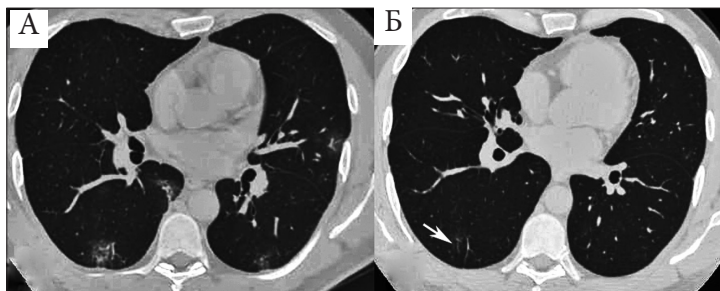


Рис.3.6. 2-й вариант развития заболевания. Пациентка Г., 45 лет. А – компьютерная томограмма при первичном исследовании. Единичные участки понижения прозрачности по типу «матового стекла» (стрелки) с усилением внутридолькового интерстиция. Б – компьютерная томограмма при контрольном исследовании через 1 месяц. Единичные остаточные ретикулярные изменения

Вариант 3. Преобразование участков «матового стекла» или консолидаций в дистелектазы. На месте участков «матового стекла» появляются меньшие по объему полоски консолидации с четкими и ровными контурами, без воздушной бронхограммы. Такие дистелектазы хорошо различимы на сагиттальных и коронарных КТ-изображениях (рис.3.7). Часть ателектазов имеет характерное дугообразное расположение на границе плащевой и ядерной зон легких, направление которых параллельно плевре. Такие ателектазы могут неверно интерпретироваться как фиброз. При дальнейшем наблюдении, особенно при подключении к лечению дыхательных упражнений, часть этих ателектазов расправляется и бесследно исчезает даже в течение нескольких дней. Другая часть по разным причинам может не расправляться и в дальнейшем трансформироваться в фиброз. Достоверно судить о формировании фиброза можно будет лишь при отсроченном динамическом наблюдении, если патологические изменения в легких стабильны в течение 2 месяцев и более.

Вариант 4. Формирование на месте участков «матового стекла» консолидаций, или изменение вида консолидаций. На месте исчезающих участков понижения прозрачности легких по типу «матового стекла» появляются меньшие по размеру консолидации с достаточно

четкими контурами, обычно неправильной формы (рис.3.8). Или же происходит изменение характера консолидаций – их контуры становятся более четкими, ровными, как бы «собираются». Подобная КТ-картина может коррелировать с формированием организующей пневмонии в качестве своеобразного варианта репарации легких. Такую трансформацию стоит расценивать как положительную эволюцию изменений.

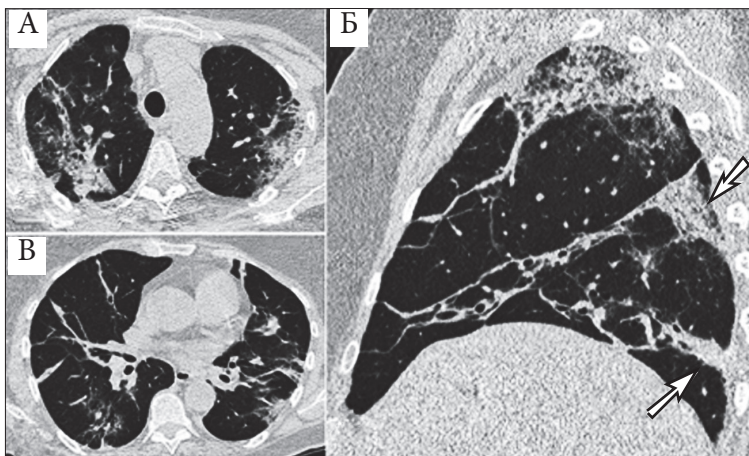


Рис.3.7. 3-й вариант развития заболевания. Пациент М., 55 лет. Компьютерные томограммы при контрольном исследовании в аксиальной (А–Б) сагиттальной проекциях (В). Последствия вирусного поражения. Сохраняются уплотнения смешанного вида, присутствуют многочисленные полоски дисковидных ателектазов (стрелки)

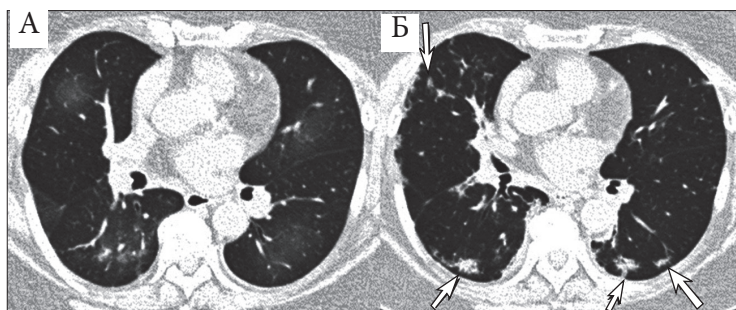


Рис.3.8. 4-й вариант развития заболевания. Пациентка Н., 58 лет. А – компьютерная томограмма при первичном исследовании. Б – компьютерная томограмма при контрольном исследовании через 10 дней. На месте исчезающих участков понижения прозрачности легких по типу «матового стекла» появляются меньшие по размеру консолидации с достаточно четкими контурами, неправильной формы (стрелки). Положительная эволюция изменений в легких, формирование организующей пневмонии

Вариант 5. Формирование участков консолидации с картиной, типичной для организуемой пневмонии (субплевральные консолидации неправильно треугольной формы, перибронхиальные консолидации, симптом «обратного венца»). Причем данные изменения могут определяться в зонах, где ранее участки «матового стекла» и консолидации не определялись (рис.3.9).

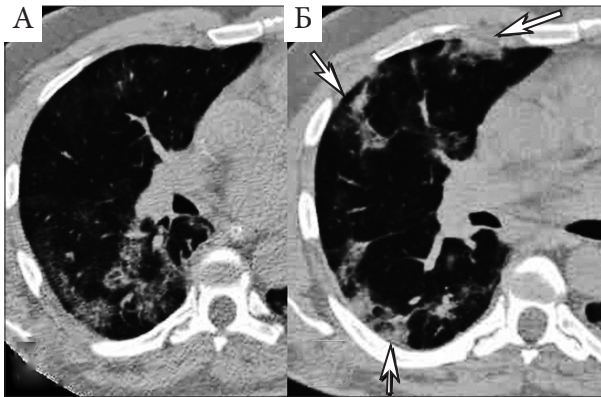


Рис.3.9. 5-й вариант развития заболевания. Пациент Ф., 67 лет. А – компьютерная томограмма при первичном исследовании. Б – компьютерная томограмма при контрольном исследовании через 14 дней. Формирование участков консолидации с картиной, типичной для организуемой пневмонии. Часть консолидаций расположены в ранее интактных участках (стрелки)

Такие изменения КТ-картины могут стать причиной некорректной интерпретации данных, неверно расцениваемых как отрицательная динамика процесса. Такой вариант развития заболевания часто приводит к расхождению во мнениях между лечащими врачами и рентгенологами. Необходимо ориентироваться на клинические данные.

Вариант 6. В зонах «матового стекла» и консолидаций относительно рано появляются КТ-признаки начинающегося фиброзного процесса в легких, которые выражаются в появлении тракционных бронхоэктазов и уменьшении объема долей легких. Данные изменения определяются у пациентов с большим объемом поражения и сложными этапами лечения и, вероятнее всего, выражают развитие острой фибринозной и организуемой пневмонии. Через 3–4 недели от начала заболевания начинают преобладать тяжистые изменения (по типу сетчатого фиброза), деформирующие интерстиций, сосуды и бронхи (в виде бронхоэктазов). «Матовое стекло» также может оставаться, но представляет собой уже не патологическую инфильтрацию, а также фиброзные изменения. Междольковый интерстиций может быть неравномерно утолщен, изменения внутридолькового интерстиция выраже-

ны в меньшей степени. Все описанные выше КТ-паттерны преобладают в дорзальных отделах легких, которые чаще и вовлечены в процесс при COVID-19 (рис.3.10).

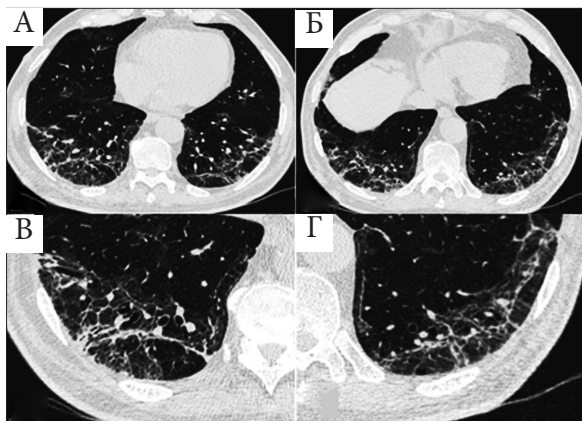


Рис.3.10. 6-й вариант развития заболевания. Пациент К., 69 лет. Компьютерные томограммы органов грудной клетки при контрольном исследовании через 1 месяц после начала заболевания (А,Б) и их увеличенные фрагменты (В,Г). Грубые тяжистые изменения и деформация интерстиция, которые особенно выражены в дорзальных отделах. Фиброзный процесс деформирует и растягивает субсегментарные и меньшие по калибру бронхи

Вариант 7. Появление новых участков повреждения и увеличение ранее имевшихся зон «матового стекла», «шальной исчерченности» и консолидаций до субтотального и тотального поражения (симптом «белое легкое») (рис.3.11). Клинически данное состояние соответствует острому респираторному дистресс-синдрому. Во многих случаях «белого легкого» имеется сочетание развернутой морфологической картины ДАП в сочетании с полисегментарной бактериальной пневмонией, что и приводит к тотальному снижению воздушности. Прогрессирование процесса может также выражаться в появлении симптома «шальной исчерченности» на уже имевшихся уплотнениях по типу «матового стекла» (рис.3.12). На этом фоне у части больных при прогрессировании появляются небольшие консолидации. К этому времени, как правило, объем поражения легких значительный (более 50%) и отрицательная динамика на КТ коррелирует с клиническими и лабораторными показателями ухудшения состояния пациентов. Развитие острого респираторного дистресс-синдрома по данным КТ характеризуется обширным поражением легких (более 75% объема суммарно), при этом, как правило, уплотнения по типу «матового стекла» занимают как субплевральные, так и ядерные отделы легких (рис.3.13), выражено утолщение внутридолькового интерстиция.

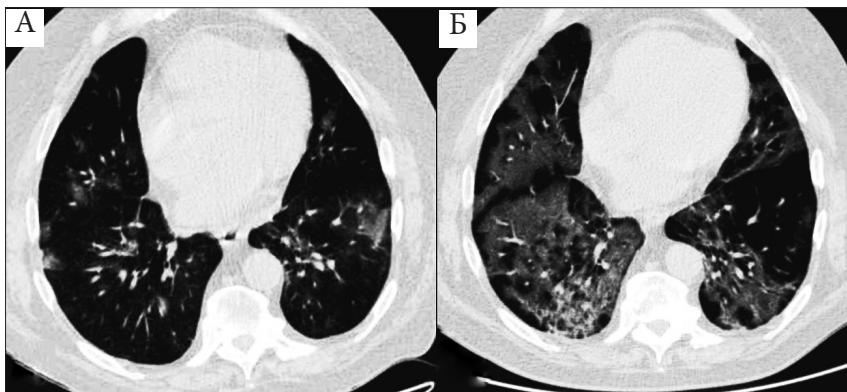


Рис.3.11. 7-й вариант развития заболевания. Пациент З., 68 лет. А – компьютерная томограмма при первичном исследовании. Б – компьютерная томограмма при контрольном исследовании через 5 дней. Появление новых участков повреждения и увеличение ранее имевшихся зон «матового стекла», «иальной исчерченности» и консолидаций до субтотального поражения (симптом «белое легкое»)

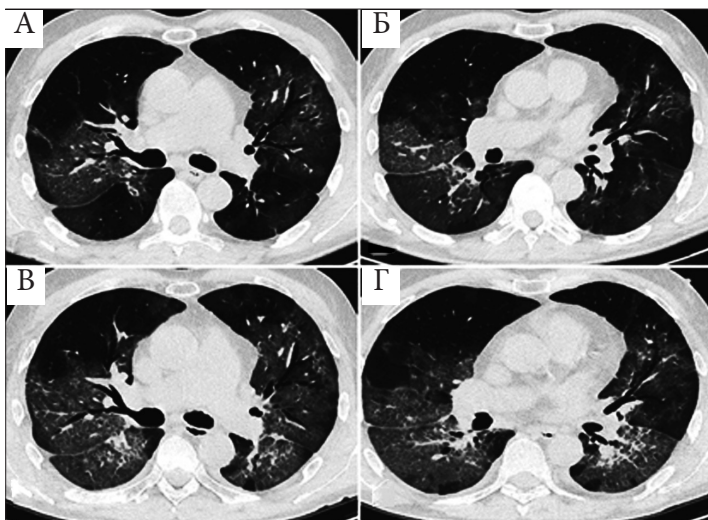


Рис.3.12. 7-й вариант развития заболевания. Пациент А., 65 лет. А,Б – компьютерные томограммы при первичном исследовании. В,Г – компьютерные томограммы при контрольном исследовании через 2 дня. Прогрессирование процесса в виде увеличения объема поражения по типу «матового стекла» с «иальной исчерченностью», появление мелких очагов и фокусов консолидации. Клинически – усиление одышки на фоне масочной подачи кислорода, чувство нехватки воздуха даже в прон-позиции

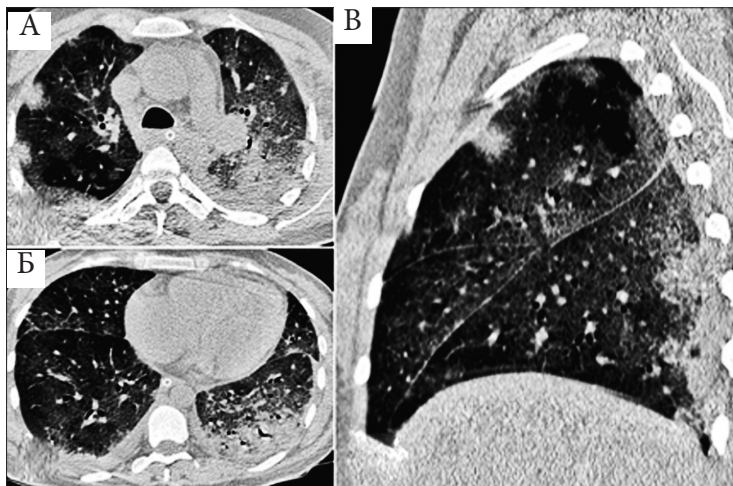


Рис.3.13. 7-й вариант развития заболевания. Пациент Е., 47 лет. Компьютерные томограммы в аксиальной (А,Б) и в сагиттальной (В) проекциях при первичном исследовании. Острый респираторный дистресс-синдром. Тотальное поражение с понижением прозрачности легких по типу «матового стекла» с фокусами консолидации в верхних долях и большими зонами консолидации в нижних долях

Вариант 8. Присоединение бактериальной инфекции. В большинстве случаев бактериальные инфильтраты по объему соответствуют сегменту или доле, возможно появление внутридольковых очагов и симптома «дерево с набухшими почками». Консолидации могут выявляться в ранее интактных участках легких, а не только на месте уже имевшихся изменений или увеличиваться в объеме (рис.3.14). При обширной инфильтрации контуры поражения по ходу междолевой плевры четкие (возможно определение симптома «выбухающей борозды»), на противоположенном краю контуры нечеткие фестончатые (симптом «хвост сеттера»), что, в общем, типично для долевой бактериальной пневмонии. Симптом «воздушной бронхограммы» не имеет принципиального значения. Уверенная диагностика только по результатам КТ крайне затруднительна. Необходимы данные лабораторных исследований.

Вариант 9. Присоединение грибковой инфекции (в первую очередь аспергиллеза). У больных COVID–19 мы отметили интересный феномен: в относительно сохранных участках появляются округлые шаровидные консолидации с четкими контурами, со временем в них образуются неправильные по форме воздушные полости, иногда с формированием симптома «воздушного серпа» или «воздушного полумесяца» (рис.3.15).

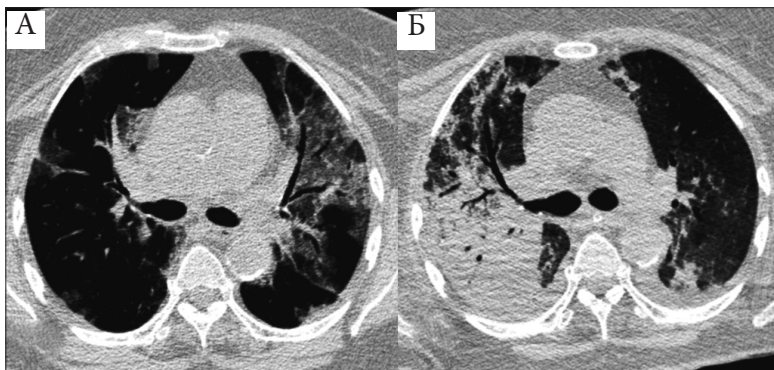


Рис.3.14. 80-й вариант развития заболевания. Пациент Л., 70 лет. А,Б – компьютерные томограммы при исследовании пациента при лечении в условиях ОРИТ. А – первое исследование. Обширные зоны понижения прозрачности легких по типу «матового стекла», тенденция к формированию консолидаций. Б – компьютерная томограмма при контрольном исследовании через 4 дня. Частичное рассасывание зон поражения в левом легком. вновь сформированная зона консолидации в верхней доле правого легкого. Гидроторакс. Стрептококковая пневмония на фоне COVID



Рис.3.15. 9-й вариант развития заболевания. Пациенты М., 55 лет и Ф., 65 лет. А,В – компьютерные томограммы при контрольных исследованиях в периоды лечения и реабилитации. Б,Г – исследования через 3-4 недели. В интактных ранее зонах определяется появление шаровидных консолидаций с четкими контурами (головки стрелок). В части консолидаций со временем формируются воздушные полости (стрелки), возможно с формированием симптома «воздушного полумесяца»

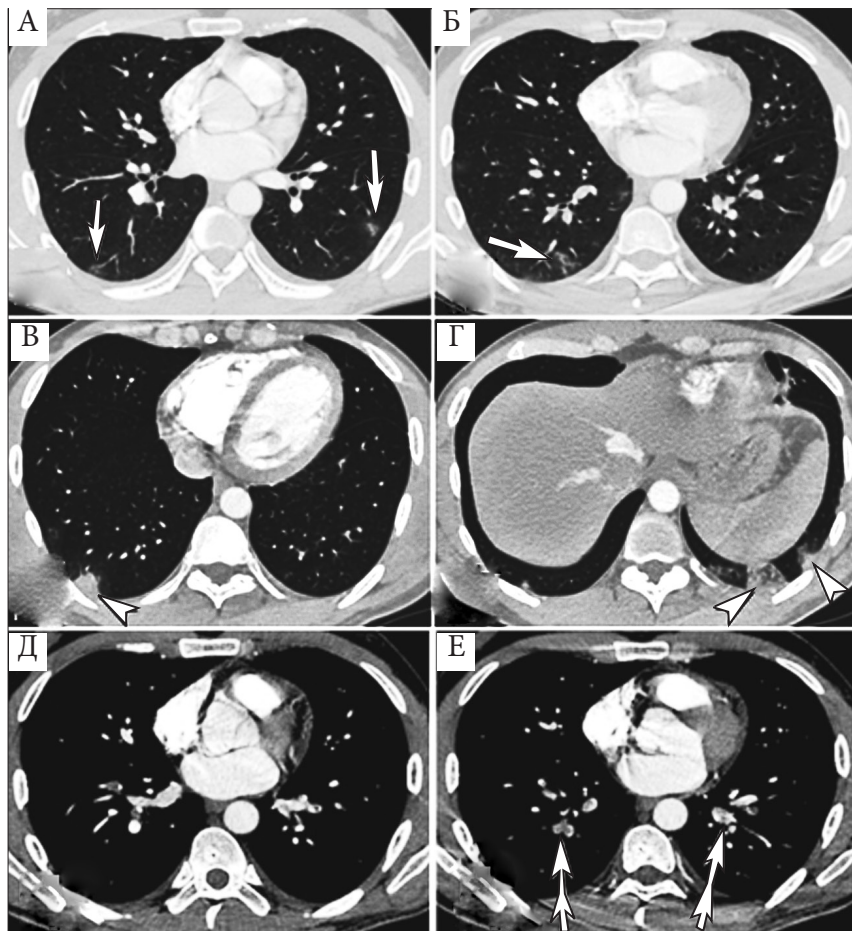


Рис.3.16. 10-й вариант развития заболевания. Пациент Л., 47 лет. Компьютерно-томографическая ангиопульмонография. А-Г – легочное окно, Д,Е – мягкотканное окно. А-Г – остаточные изменения вирусного поражения малого объема в виде участков неоднородного понижения прозрачности по типу «матового стекла» (стрелки), а также консолидации в задне-базальных отделах легких треугольной формы (головки стрелок). Д,Е – инфаркты подтверждены наличием дефектов наполнения в ветвях легочной артерии (двойные стрелки)

Вариант 10. Возникновение инфарктов легкого на фоне вирусного поражения или в раннем периоде реконвалесценции. Из-за значимой гиперкоагуляции и склонности к формированию деструктивно-продуктивного тромбоваскулита у больных COVID в некоторых случаях наблюдается появление острой тромбоэмболии легочной артерии. На фоне участков «матового стекла» или в интактных ранее субплевральных зонах появляются уплотнения в виде консолидаций или

«обратного венца» треугольной или полукруглой формы. Широким основанием уплотнения прилежат к плевре. В окружающей ткани могут присутствовать тяжи по направлению к ядерным отделам легкого (симптом «парашюта») и дисковидные ателектазы. Кроме того, на стороне поражения нередко появляется малый плевральный выпот. При подозрении на появление участков инфарктов обязательным является проведение КТ-ангиопульмонографии (рис.3.16).

Заключение

В большинстве случаев COVID–19 на компьютерных томограммах проявляет себя в виде двусторонних мультилобарных участков «матового стекла» с периферическим и/или задне-базальным распределением. Консолидации, накладывающиеся на участки «матового стекла» при первичной диагностике встречаются реже и, в основном, у пациентов старшего возраста. Утолщение междольковых перегородок, бронхоэктазы, утолщение плевры менее распространены, встречаются, в основном, на поздних стадиях заболевания. Плевральный выпот, перикардальный выпот, лимфаденопатия, кавитации, симптом венца (halo sign) пневмомедиастинум и пневмоторакс являются редкими, но возможными изменениями, наблюдаемые при прогрессировании заболевания.

В промежуточных стадиях заболевания при КТ выявляют увеличение количества и размеров зон «матового стекла», прогрессирующее их превращение в мультифокальные консолидации, утолщение внутридолькового и междолькового интерстиция с формированием симптома «шальной исчерченности».

Наиболее выраженные изменения при КТ определяют примерно на 10 сутки после появления клинических симптомов. Эмпирическая визуальная шкала объема поражения легких при первичном КТ-исследовании коррелирует с тяжестью клинических проявлений заболевания, ее применение дает возможность сортировать пациентов: определять необходимость госпитализации и тактику лечения. При динамическом наблюдении данная шкала не корректна. Следует ориентироваться на клиническую симптоматику. КТ-признаки, характеризующие клиническое улучшение обычно приходятся на конец 2 недели болезни и включают постепенное снижение плотности и уменьшение количества зон поражения и вовлеченных долей. Большинство пациентов с документированным COVID–19 при первоначальной КТ грудной клетки имеют признаки патологических изменений в легких различной степени выраженности. У части пациентов без клинических симптомов болезни и без подтверждения патологического состояния лабораторными тестами могут быть выявлены признаки заболевания с помощью КТ. В подтвержденных случаях COVID–19 картина повреждения легких при КТ в целом совпадает с изменениями при MERS и SARS, а также, более известного нам, свином гриппе H1N1, и характеризуются признаками вирусной пневмонии и острого альвеолярного повреждения с развитием острого респираторного дистресс-синдрома.

Список литературы

Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. Инфекционные болезни и эпидемиология. 2-е изд. М.: Геотар–Медиа. 2007. 816 с.

Aydin S., Öz G., Dumanli A., Balci A., Gencer A. A Case of Spontaneous Pneumothorax in COVID–19 Pneumonia. *Journal of Surgery and Research*. 2020; 3(2): 096–101.

Chan J.F.W., Yuan S., Kok K.H., To K.K.-W., Chu H., Yang J., Xing F., Liu J., Yip C.Ch.-Y., Poon R.W.-Sh., Tsoi H.-W., Lo S.K.-F., Chan K.-H., Poon V.K., Chan W.-M., Ip J.D., Cai J.-P., Cheng V.Ch.-Ch., Chen H., Hui Ch.K.-M., Yuen K.-Y. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020; 395: 514–523.

Chang Y.-Ch., Yu Ch.-J., Chang Sh.-Ch., Galvin J.R., Liu H.-M., Hsiao Ch.-H., Kuo P.-H., Chen K.-Y., Franks T.J., Huang K.-M., Yang P.-Ch. Pulmonary Sequelae in Convalescent Patients after Severe Acute Respiratory Syndrome: Evaluation with Thin-Section CT Radiology. 2005; 236:1067–1075.

Chung M., Bernheim A., Mei X., Zhang N., Huang M., Zeng X., Cui J., Xu W., Yang Y., Fayad Z.A., Jacobi A., Li K., Li Sh., Shan H. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology* 2020; 295(1): 202–207.

Chung M., Bernheim A., Mei X., Zhang N., Huang M., Zeng X., Cui J., Xu W., Yang Y., Fayad Z. A., Jacobi A., Li K., Li Sh., Shan H. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020; 295: 202–207.

Das K.M., Lee E.Y., Langer R.D., Larsson S.G. Middle East respiratory syndrome coronavirus: what does a radiologist need to know? *AJR*. 2016; 206:1193–1201.

Fang Y., Zhang H., Xu Y., Xie J., Pang P., Ji W. CT manifestations of two cases of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology*. 2020; 295(1): 208–209.

Hollingshead C., Hanrahan J. Spontaneous Pneumothorax Following COVID–19 Pneumonia. *IDCases*, 2020; 21: e00868.

Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Zh., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Zh., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395:497–506.

Huang P., Liu T., Huang L., Liu H., Lei M., Xu W., Hu X., Chen J., Liu B. Use of chest CT in combination with negative RT-PCR assay for the 2019 novel coronavirus but high clinical suspicion. *Radiology*. 2020; 295(1): 22–23.

Jin Y.H., Cai L., Cheng Z.S., Cheng H., Deng T., Fan Y.-P., Fang Ch., Huang D., Huang L.-Q., Huang Q., Han Y., Hu B., Hu F., Li B.-H., Li Y.-R., Liang K., Lin L.-K., Luo L.-Sh., Ma J., Ma L.-L., Peng Zh.-Y., Pan Y.-B., Pan Zh.-Y., Ren X.-Q., Sun H.-M., Wang Y., Wang Y.-Y., Weng H., Wei Ch.-J., Wu D.-F., Xia J., Xiong Y., Xu H.-B., Yao X.-M., Yuan Y.-F., Ye T.-Sh., Zhang X.-Ch., Zhang Y.-W., Zhang Y.-G., Zhang H.-M., Zhao Y., Zhao M.-J., Zi H., Zeng X.-T., Wang Y.-Y., Wang X.-H. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*. 2020; 7: 4

Kim J.Y., Choe P.G., Oh Y., Oh K. J., Kim J., Park S. J., Park J.H., Na H.K., Oh M. The first case of 2019 novel coronavirus pneumonia imported into Korea from Wuhan, China: implication for infection prevention and control measures. *J Korean Med Sci*. 2020; 35(5): e61.

- Kong W., Agarwal P.P. Chest imaging appearance of COVID–19 infection. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020; 2: e200028 <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200028>
- Lei J., Li J., Li X., Qi X. CT imaging of the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology*. 2020; 295(1): 18.
- Li X., Zeng X., Liu B., Yu Y. COVID–19 infection presenting with CT halo sign. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020; 2: e200026.
- Li Y., Xia L. Coronavirus Disease 2019 (COVID–19): Role of Chest CT in Diagnosis and Management. *AJR*. 2020; 214: 1280–1286. 4
- Ooi G. C., Khong P. L., Müller N. L., Yiu W. C., Zhou L. J., Ho J. C. M., Lam B., Nicolaou S, Tsang K. W. T. Severe Acute Respiratory Syndrome: Temporal Lung Changes at Thin-Section CT in 30 Patients. *Radiology*. 2004; 230: 836–844.
- Pan F., Ye T., Sun P., Gui Sh., Liang B., Li L., Zheng D., Wang J., Hesketh R.L., Yang L., Zheng Ch. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID–19) pneumonia. *Radiology*. 2020; 295(3): 715–721.
- Pan Y., Guan H., Zhou S., Wang Y., Li Q., Zhu T., Hu Q., Xia L. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China. *Eur Radiol*. 2020; 30(6): 3306-3309.
- Paul N.S., Roberts H., Butany J., Chung T., Gold W., Mehta S., Konen E., Rao A., Provost Y., Hong H.H., Zelovitsky L., Weisbrod G.L. Radiologic pattern of disease in patients with severe acute respiratory syndrome: the Toronto experience. *RadioGraphics*. 2004; 24: 553–563.
- Shi H., Han X., Zheng C. Evolution of CT manifestations in a patient recovered from 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia in Wuhan, China. *Radiology*. 2020; 295(1): 20.
- Song F., Shi N., Shan F., Zhang Zh., Shen J., Lu H., Ling Y., Jiang Y., Shi Y. Emerging coronavirus 2019-nCoV pneumonia. *Radiology*. 2020; 295(1): 210-217.
- World Health Organization website. Coronavirus disease (COVID–19) pandemic. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. [accessed July 07, 2020]
- World Health Organization website. Pneumonia of unknown cause: China. www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/ [accessed July 07, 2020]
- Xu X., Yu C., Zhang L., Luo L., Liu J. Imaging features of 2019 novel coronavirus pneumonia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020; 47(5): 1022–1023 <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04720-2>
- Yang R., Li X., Liu H., Zhen Y., Zhang X., Xiong Q., Luo Y., Gao C., Zeng W. Chest CT severity score: an imaging tool for assessing severe COVID–19. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2020; 2: e200047.
- Zhang Z., Li X., Zhang W., Shi Z.L., Zheng Z., Wang T. Clinical features and treatment of 2019-nCoV pneumonia patients in Wuhan: report of a couple cases. *Virology*. 2020; 35 (3): 330-336.
- Zhou C., Gao C., Xie Y., Xu M. COVID–19 with spontaneous pneumomediastinum. *Lancet Infect Dis*. 2020; 4: 510.
- Zhou Sh., Wang Y., Zhu T., Xia L. CT Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID–19) Pneumonia in 62 Patients in Wuhan, China. *AJR*. 2020; 214: 1287–1294.

Глава 4

Дифференциальная диагностика COVID–19 и других заболеваний легких (Дунаев А.П., Шейх Ж.В., Башков А.Н., Попов М.В., Нуднов Н.В.)

Компьютерная томография высокого разрешения является главным методом диагностики заболеваний легочной ткани.

Поскольку при описании семиотики изменений легких при COVID–19 используются широко известные определения (паттерны), в данной главе будут рассмотрены их проявления при уже хорошо изученных других пневмониях вирусной и бактериальной этиологии.

Ретикулярный паттерн представлен легочным интерстицием, который состоит из бронховаскулярного, междольгового (в том числе субплеврального и субфиссурального) и альвеолярно-септального (т. е. интралобулярного) интерстиция, а также сосудов и узлов лимфатической системы. На компьютерных томограммах ретикулярный паттерн представляет собой сеть из относительно тонких линий, которые могут идти параллельно друг другу или перекрещиваться, а также иметь форму колец.

Ретикулярный рисунок может быть классифицирован как грубый, промежуточный или мелкий.

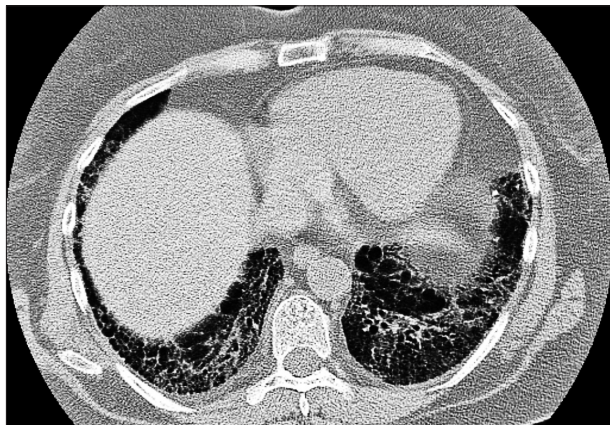


Рис. 4.1. Ретикулярные изменения в легких с утолщением междольковых перегородок

Грубый ретикулярный рисунок обусловлен утолщением междольковых перегородок, диаметр отдельных ячеек не превышает 1 см (рис. 4.1); промежуточные ретикулярные изменения проявляются в виде «сотового легкого», при которых поражаются субплевральные мелкие пространства (рис. 4.2); мелкие ретикулярные изменения характеризуются альвеолярно-септальным, внутривисцеральным утолщением, могут проявляться перекрещивающимися линиями (рис. 4.3).



Рис. 4.2. Ретикулярные изменения с симптомом «сотового легкого», при которых поражаются субплевральные мелкие пространства



Рис. 4.3. Мелкие ретикулярные изменения с альвеолярно-септальным, внутрилобулярным утолщением и перекрещивающимися линиями

Перилобарный паттерн – перилобулярная область включает граничащие структуры к легочным долькам, такие как плевра, междольковые перегородки, легочные вены, парасептальный интерстиций, парасептальные альвеолы и субплевральный интерстиций. Утолщение этих структур может привести к развитию грубого ретикулярного

рисунка с развитием полигонального уплотнения (рис. 4.4). Такая картина присутствует примерно у половины пациентов с организуемой пневмонией (*Masuo Ujita et al., 2004*).

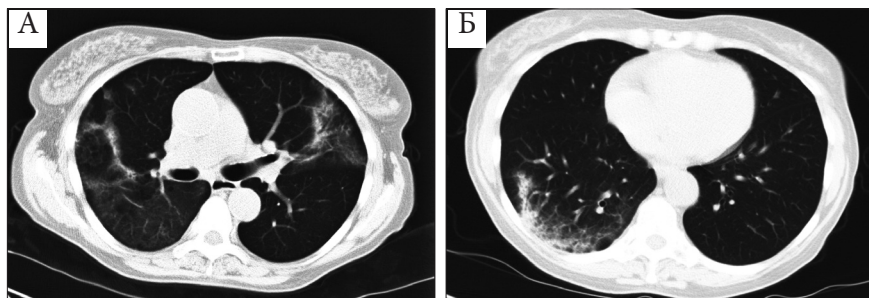


Рис. 4.4. Перибронхальный паттерн. Уплотнение легочной ткани вокруг легочных долек

Симптом уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» характеризуется умеренно выраженным очаговым или диффузным уплотнением легочной ткани, при котором *не поражаются сосудистые и остальные анатомические структуры*, на фоне которого *не формируется симптом «воздушной бронхограммы»*. Плотность легочной ткани при данном симптоме варьирует от – 300НУ до – 600НУ (рис. 4.5).

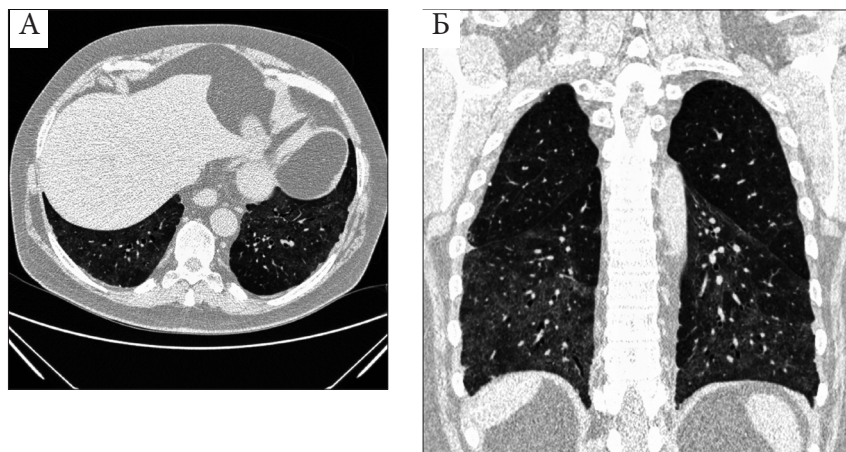


Рис. 4.5. Симптом уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» с плотностью легочной ткани в зонах уплотнения от – 300 ед.Н. до – 600 ед.Н.

Уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» происходит за счет неполного заполнения альвеол, уменьшения объема альвеол за счет гиповентиляции, увеличения объема крови в капиллярах (Hansell D.M., 2010). Утверждения о том, что данный симптом представляет исключительно ранний «альвеолит», оказались неточными (Miller W.T. Jr. et al., 2005). Примерно у трети пациентов с интерстициальным заболеванием легких непрозрачность матового стекла коррелирует с установленным фиброзом (Lee CH, 2007).

Минимально выраженные участки уплотнения по типу «матового стекла» могут визуализироваться при гиперчувствительном пневмоните, пневмоцистной пневмонии *Pneumocystis jirovecii* (ранее называлась *Pneumocystis carinii*), неспецифической интерстициальной пневмонии, десквамативной интерстициальной пневмонии и подостром диффузном альвеолярном повреждении.

Участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», при большинстве диффузных заболеваний легких неоднородны и имеют разную выраженность, легко обнаруживаются при сканировании на выдохе.

Заболевания, при которых выявляется уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» включают отек легких, легочное кровоизлияние, пневмонию, микоплазменную пневмонию, вирусную пневмонию, острую интерстициальную пневмонию, острую эозинофильную болезнь легких и ранний гиперчувствительный пневмонит (Miller W.T. Jr., Shah R.M., 2005; Engeler C.E. et al., 1993).

Среди ВИЧ-положительных пациентов уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» наблюдается у 90% с пневмоцистной пневмонией и отсутствует у 95% пациентов, у которых ее нет (Miller WT Jr, Shah RM., 2005). У пациентов с ослабленным иммунитетом, без СПИДа, наличие матового стекла может указывать на пневмоцистную пневмонию, жировую пневмонию, изменения в паренхиме легких на фоне лекарственной терапии, легочное кровотечение (рис. 4.6 – 4.7) или лимфому.

Хронические заболевания легких, при которых имеются уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», либо впервые выявленные, либо в сочетании с фиброзом; утолщением междолькового и внутридолькового интерстиция или с наличием узелков в паренхиме легких, могут соответствовать гиперчувствительному пневмониту; десквамативной интерстициальной пневмонии; бронхоолиту (рис. 4.8), связанному с интерстициальными заболеваниями легких; интерстициальной пневмонии; альвеолярному протеинозу; бронхоолоальвеолярной карциноме, также называемой аденокарциномой in-situ; организующейся пневмонии, и саркоидозу.

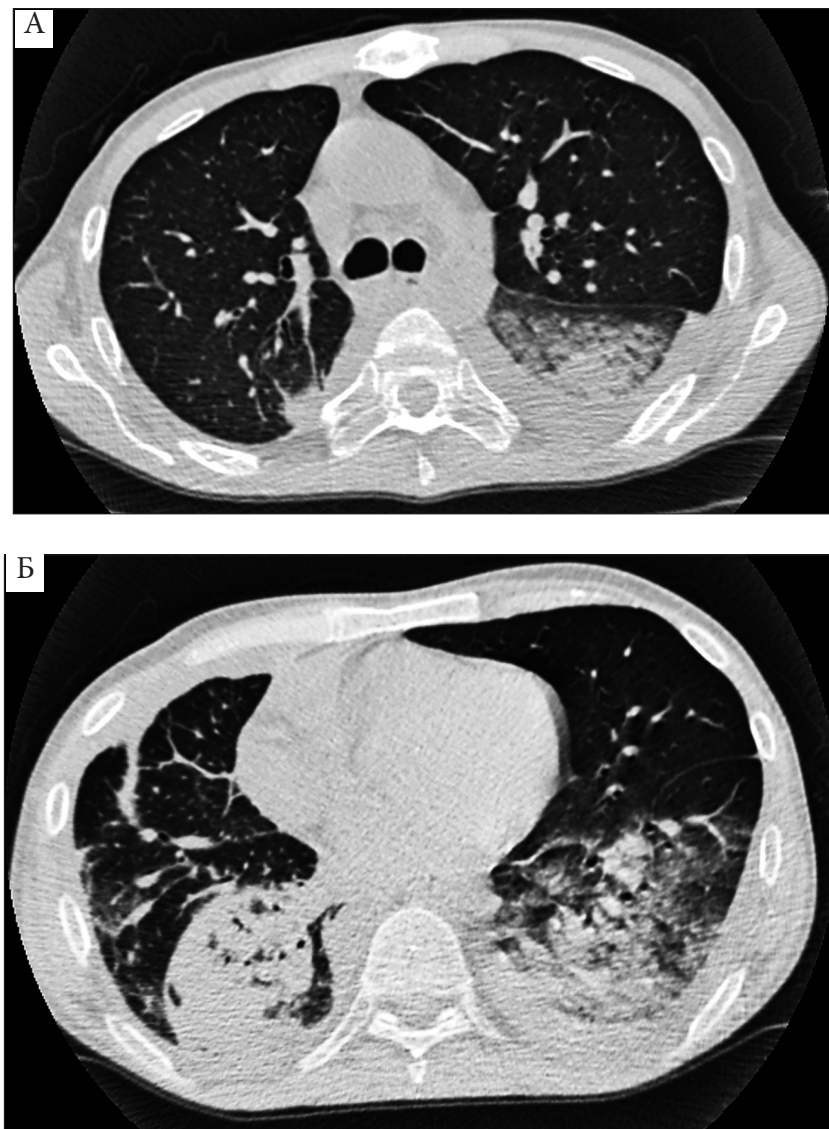


Рис. 4.6. Легочное кровотечение у гематологического больного. А – в нижней доле левого легкого визуализируется зона уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», соответствующая кровоизлиянию. Б – в нижней доле правого легкого имеется зона консолидации легочной ткани, возможно, воспалительного характера. В обеих плевральных полостях визуализируется выпот

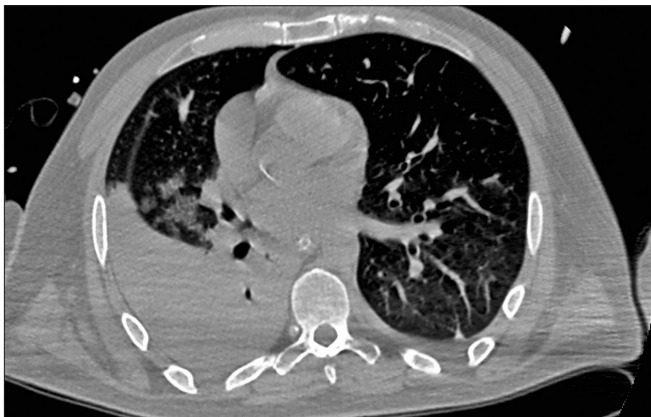


Рис. 4.7. Легочное кровотечение в результате нарушения свертываемости крови после пересадки печени. В S2 правого легкого определяется неправильной формы зона уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» с утолщенными междольковыми перегородками

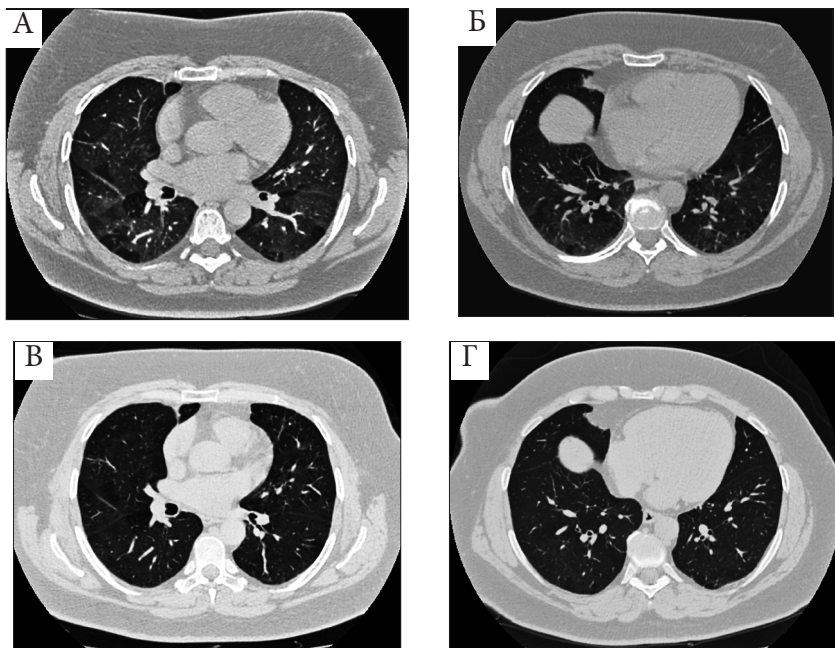


Рис. 4.8. Облитерирующий бронхиолит, воздушные ловушки. На всем протяжении легочных полей определяются зоны уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», на фоне которых визуализируются участки пониженной плотности – «воздушные ловушки» (А,Б). Динамика лечения (В,Г) представлена разрешением определяемых зон уплотнения паренхимы легких

Также следует учитывать уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» и консолидации при лимфоме легкого (рис. 4.9).

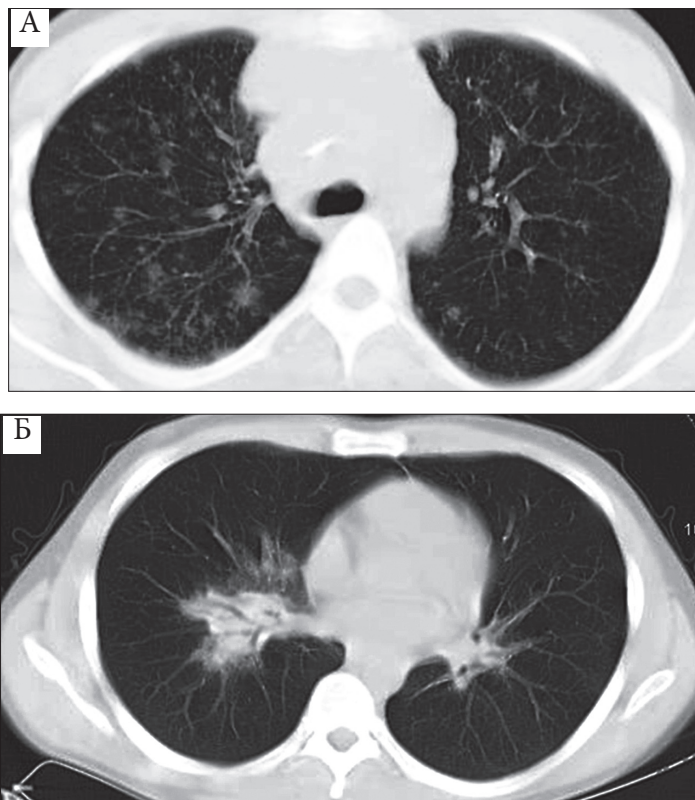


Рис 4.9. Лимфома легкого, А – уплотнение паренхимы легочной ткани по типу матового стекла, Б – консолидация легочной ткани с симптомом «воздушной бронхограммы»

У пациентов с лихорадкой неизвестного происхождения, у которых выявилось уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла», в дифференциальном диагнозе следует рассматривать начинающуюся диффузную крупную В-клеточную лимфому и использовать для диагностики трансбронхиальную биопсию легкого или видео-ассистированное оперативное вмешательство.

Симптом **«булыжной мостовой» (crazy paving)** относится к уплотнению легочной ткани по типу «матового стекла» с утолщенными междольковыми и внутридольковыми перегородками (рис. 4.10). Первоначально данный симптом описан при альвеолярном протеинозе (Rossi S.E. et al., 2003), но также может определяться при атипичной пневмонии, легочном кровотечении, диффузном альвеолярном повреждении (Lee C.H., 2007).

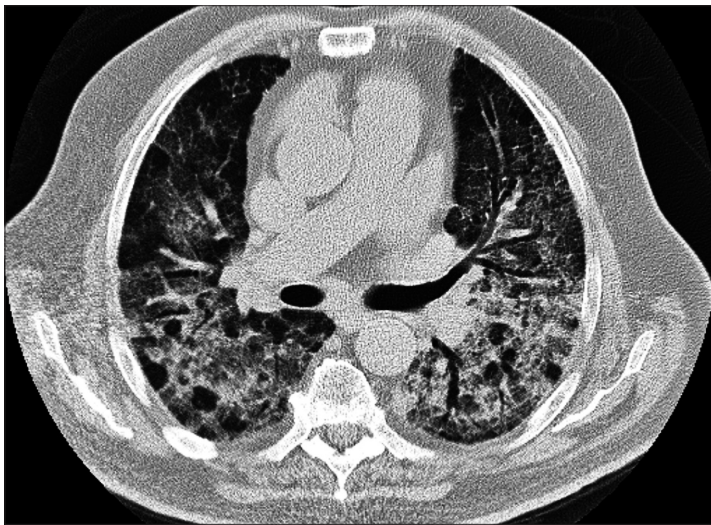


Рис. 4.10. Симптом «бульжной мостовой» (*crazy paving*) представлен в виде обширного уплотнение легочной ткани с утолщенными междольковым и внутридольковым интерстицием

Уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла может быть локальным и представлять собой локальный ателектаз, локальный фиброз, воспаление, альвеолярную гиперплазию или бронхиолоальвеолярный рак (аденокарцинома *in-situ*) (Hansell DM., 2010). При повторном сканировании через несколько месяцев уплотнение легочной ткани может разрешиться, если причиной его было воспаление. Однако если локальное уплотнение легочной ткани сохранится и превышает 10 мм в диаметре, следует подозревать бронхиолоальвеолярную карциному (аденокарциному *in-situ*) (рис. 4.11) (Hansell D.M., 2010).

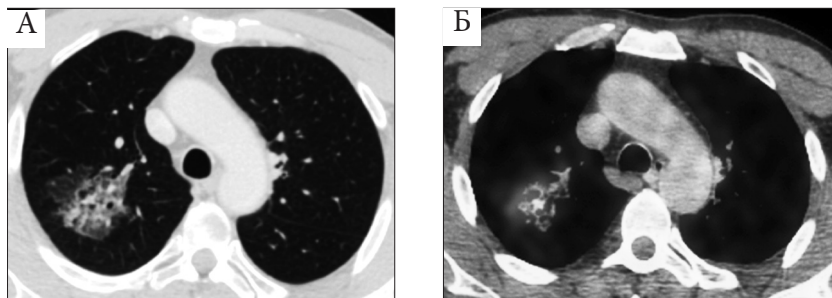


Рис. 4.11. Бронхиолоальвеолярная карцинома представлена зоной уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» в S2 правого легкого (А), накапливает радиофармпрепарат при исследовании ПЭТ-КТ (Б)

Меньшие по размеру локальные участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» обычно являются альвеолярной гиперплазией. Они увеличиваются в размере только в 10% случаев и только в 1% случаев может появиться солидный компонент – инвазивная аденокарцинома. Это преобразование занимает не менее 3,5 лет (рис. 4.12) (Kakinuma R. et al., 2015).

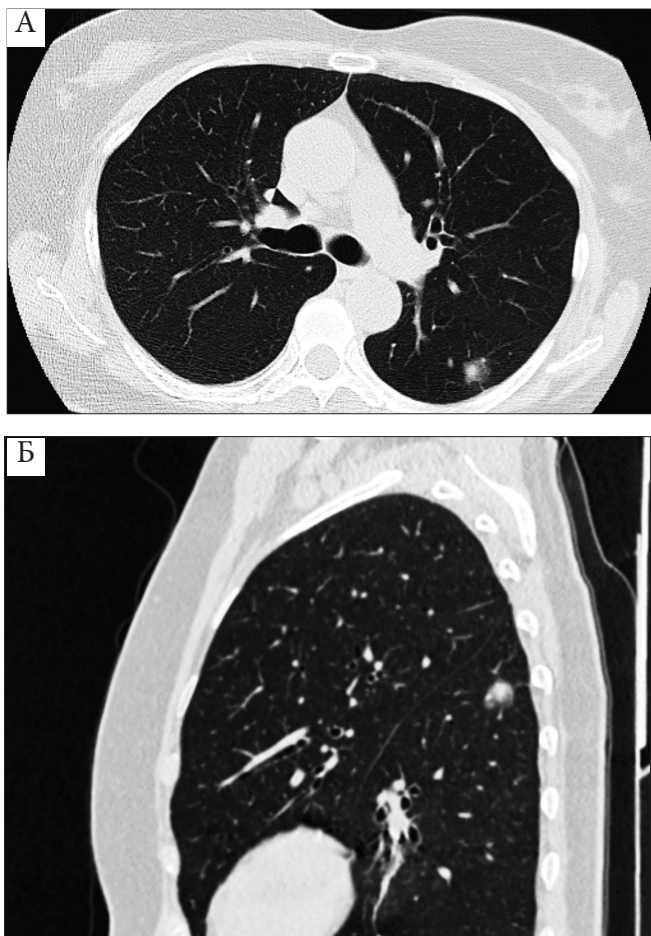


Рис. 4.12. Инвазивная аденокарцинома легкого. А – аксиальный срез; Б – сагиттальный срез. В S6 левого легкого определяется участок уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», на фоне которого имеется небольшой мягкотканый компонент

Консолидация легочной ткани – уплотнение лёгочной ткани за счёт заполнения альвеол, воздушных в норме, патологическим содержимым (экссудатом, транссудатом, кровью и т.д.). В отличие от уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», консолидация

сопровождается симптомом «воздушной бронхограммы» – визуализацией просвета бронхов на фоне зоны уплотнения паренхимы легкого (рис. 4.13).

При острых процессах в легких в качестве причины появления «матового стекла» следует учитывать криптогенную организирующуюся пневмонию, отек легких, диффузное альвеолярное повреждение и легочное кровоизлияние.

При хронических процессах вероятными вариантами являются криптогенная организирующаяся пневмония, эозинофильная пневмония и бронхиолоальвеолярная карцинома.

В редких случаях интерстициальный процесс, такой как саркоидоз, может расширить альвеолярные перегородки и сдавить альвеолы, но не бронхи, имитируя консолидацию паренхимы (т.е. псевдоальвеолярный саркоидоз).

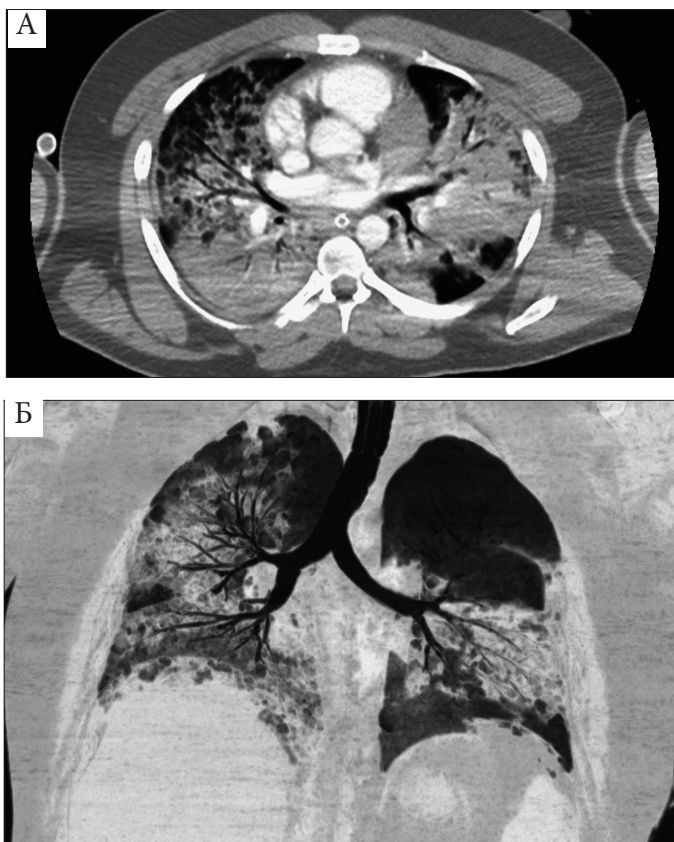


Рис. 4.13. Двусторонняя полисегментарная пневмония. А – аксиальный срез; Б – коронарный срез, режим Min IP. В обоих легких определяются зоны консолидации легочной ткани с симптомом «воздушной бронхограммы»

При *неспецифической интерстициальной пневмонии* отмечаются обширные или «пятнистые» участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», преимущественно вдоль бронхо-сосудистых пучков с наличием ретикулярных изменений и тракционными бронхоэктазами (Kligerman S.J. et al., 2009). Располагаются преимущественно в периферических базальных отделах легких.

При *острой интерстициальной пневмонии* выявляются зоны уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» и консолидации с наличием тракционных бронхоэктазов (Johkoh T. et al., 1999).

Организирующаяся пневмония (рис. 4.14) характеризуется образованием фиброзной ткани, которая формируется в альвеолярных протоках и распространяется в бронхиолы. На КТ проявляется в виде перибронхиальных и периферических, субплевральных участков консолидации и уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», лентовидных участков уплотнения, утолщения внутридольковых перегородок, иногда с наличием тракционных бронхоэктазов.

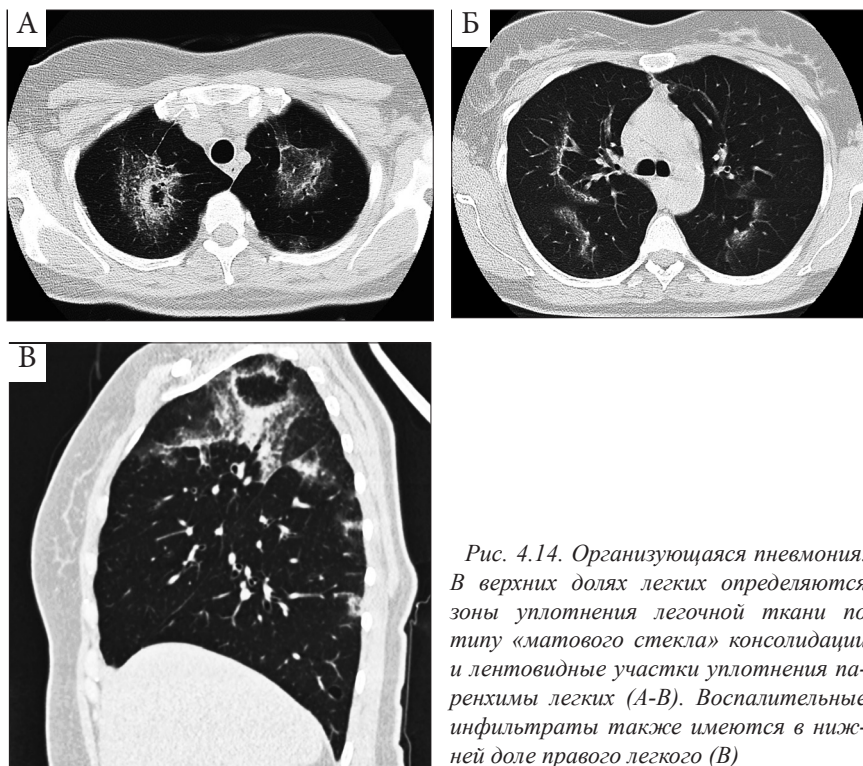


Рис. 4.14. Организирующаяся пневмония. В верхних долях легких определяются зоны уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» консолидации и лентовидные участки уплотнения паренхимы легких (А-В). Воспалительные инфильтраты также имеются в нижней доле правого легкого (В)

Пневмоцистная пневмония является одной из самых распространенных легочных инфекций у больных СПИДом (рис. 4.15).

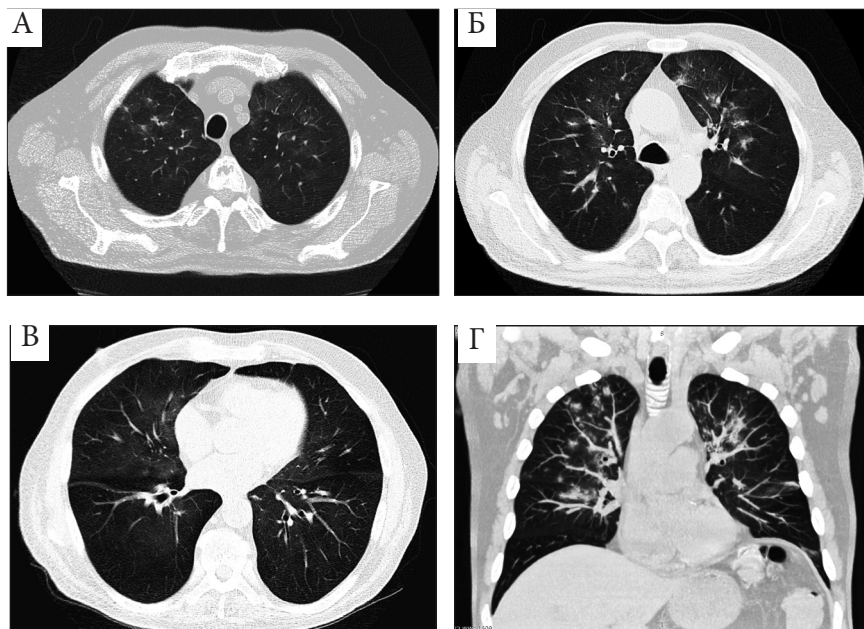


Рис. 4.15. Пневмоцистная пневмония. А-Г в верхних и средних отделах легочных полей определяются участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» и «пятнистые» участки консолидации

Рентгенограмма грудной клетки при пневмоцистной пневмонии не информативна ориентировочно в 10% случаев. Основными изменениями на КТ являются диффузные или «пятнистые» уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», иногда выявляется симптом «булыжной мостовой» (Lee С.Н., 2007). Участки консолидации, узелки и утолщение межлобулярных перегородок встречаются редко (Bergin С. J. et al., 1990).

У пациентов, получавших пентамидин в аэрозоле, пневмоцистами могут поражаться преимущественно верхние доли легких, что проявляется кистозными изменениями в них (Jules-Elysee К.М. et al., 1990). Данные изменения происходят из-за отсутствия проникновения пентамидина в легочную ткань верхних долей легких.

Гиперчувствительный пневмонит (экзогенный аллергический альвеолит) (рис. 4.16) представляет собой аллергическую реакцию 3 типа. Заболевание можно разделить на 2 вида изменений в легких.

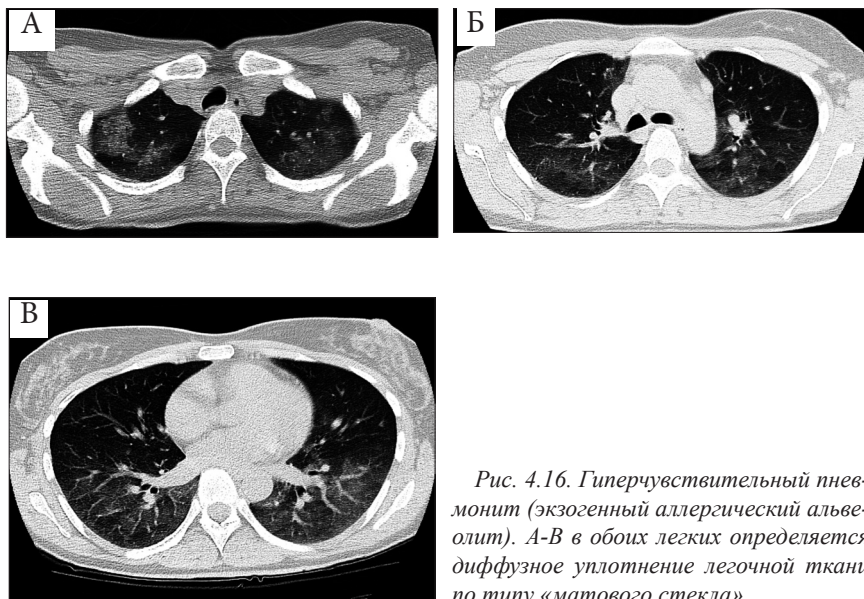


Рис. 4.16. Гиперчувствительный пневмонит (экзогенный аллергический альвеолит). А-В в обоих легких определяется диффузное уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла»

Первый вид изменений представляет собой обширные или «пятнистые» уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» с участками повышенной и пониженной плотности легочной ткани, похожие на мозаику – синдром «мозаичной перфузии» и может напоминать неспецифическую интерстициальную пневмонию или может проявляться в виде центрилобулярных узелков с нечеткими контурами и в 50% случаев может симулировать респираторный бронхиолит (Winningham P.J. et al., 2017).

Второй вид изменений при гиперчувствительном пневмоните характеризуется линейными участками уплотнения паренхимы легких и ретикулярными изменениями, щадящими базальные отделы легких.

Без лечения у пациентов могут развиваться фиброзные изменения по типу «сотового легкого» и грубого фиброза с рубцеванием, тракционными бронхоэктазами и потерей объема легочной ткани преимущественно в верхних долях (Sahin H. et al., 2007; Winningham P.J. et al., 2017).

Стандарт выявления COVID–19 основан на микробиологическом тесте, таком как полимеразная цепная реакция (ПЦР). Однако в экстренной ситуации выполнить этот тест и сразу получить результаты затруднительно.

Важным дополнением к ПЦР для диагностики пневмонии COVID–19 в современных эпидемических условиях является компьютерная томография (КТ) (Fang Y. et al., 2020).

Действительно, когда вирусная нагрузка недостаточна, ПЦР может быть ложно-отрицательной, в то время как на КТ грудной клетки могут выявляться воспалительные изменения.

В исследовании Ai T. et al. (2020) по результатам обследования 1014 пациентов составила 97% КТ грудной клетки в диагностике COVID–19, тогда как средний временной интервал между исходной отрицательной и положительной ПЦР составлял приблизительно 5 дней.

Следовательно, у пациентов с симптомами болезни, проявляющимися более трех дней, КТ может играть значимую роль в раннем выявлении и лечении пневмонии COVID–19 (Zu Z.Y. et al., 2020). При этом 56% пациентов на КТ в течение первых 2 дней после появления симптомов, изменения в легочной ткани не выявлялись (Bernheim A. et al., 2020).

В дифференциальной диагностике COVID–19 основное место отводится *бактериальной пневмонии*.

Внебольничная пневмония обычно характеризуется консолидацией легочной ткани в одном сегменте или доле легкого, ограниченной плевральными листками.

На КТ могут дополнительно выявляться участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», центрилобулярные узелки, утолщение стенки бронхов и мокрота в бронхах (рис. 4.17) (Tanaka N. et al., 1996). В отличие от бактериальной пневмонии при COVID–19 пневмонии отсутствуют центрилобулярные узелки и содержимое в бронхах (при отсутствии суперинфекции).

При *пневмоцистной пневмонии* выявляются диффузные зоны уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», которые встречаются у пациентов с ослабленным иммунитетом.

На КТ при пневмоцистной пневмонии уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» и его локализация не похожи на те, которые наблюдаются у пациентов с COVID–19. Оно имеет более диффузное распределение, с тенденцией к медиальным отделам легких, поодаль от субплевральных отделов (Kuhlman J.E., 1990). Данные участки уплотнения паренхимы соответствуют областям альвеолярного эксудата. Непрозрачность «матового стекла» может быть неоднородной или географической по распределению, она обычно расположена в верхних долях и имеет перихиллярное преобладание.



*Рис. 4.17. Внебольничная пневмония, вызванная синегнойной палочкой (*Pseudomonas aeruginosa*). В обоих легких определяются зоны уплотнения по типу «матового стекла» и консолидации с симптомом «воздушной бронхографии»*

Иногда утолщение межлобулярной перегородки, перекрывающееся матовыми стеклами, создает так называемый симптом «булыжной мостовой». Считается, что образование кист (то есть, пневматоцеле) у одной трети пациентов связано с проникновением микроорганизмов в паренхиму легкого с последующим некрозом и кавитацией. Кисты могут быть различной формы, обычно имеют диаметр от 5 мм до 3 см с тонкими стенками и преобладанием в верхних долях.

Сложнее отличить COVID-19 от пневмонии другой *вирусной* этиологии.

КТ-картина в большинстве случаев схожая, хотя сообщалось что легочные проявления при пневмонии COVID-19 чаще всего располагаются в периферических отделах легких, с реже встречающимся гидротораксом и лимфаденопатией (*Vai H.X. et al., 2020*). Данные признаки встречались у достаточно пожилых пациентов, что может быть связано с присутствующими сопутствующими заболеваниями.

К *неинфекционным* заболеваниям, при которых имеются зоны уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» относится *отек легких*. Он характеризуется центральным расположением участков уплотнения паренхимы с сохранением воздушности периферических отделов легкого. Данное состояние сопровождается утолщением междольковых перегородок (рис. 4.18 – 4.19), плевральным выпотом, увеличением ширины легочных вен и внутригрудной лимфаденопатией.

Сообщалось, что COVID–19 может быть причиной острого миокардита (*Chen C., et al., 2020*). Это заболевание следует заподозрить, если имеются признаки интерстициального отека легких, такие как утолщение междолькового интрерстиция у более молодых пациентов.

Легочное кровоизлияние при васкулите мелких сосудов также характеризуется диффузным уплотнением легочной ткани по типу «матового стекла» и консолидацией (рис. 4.20).

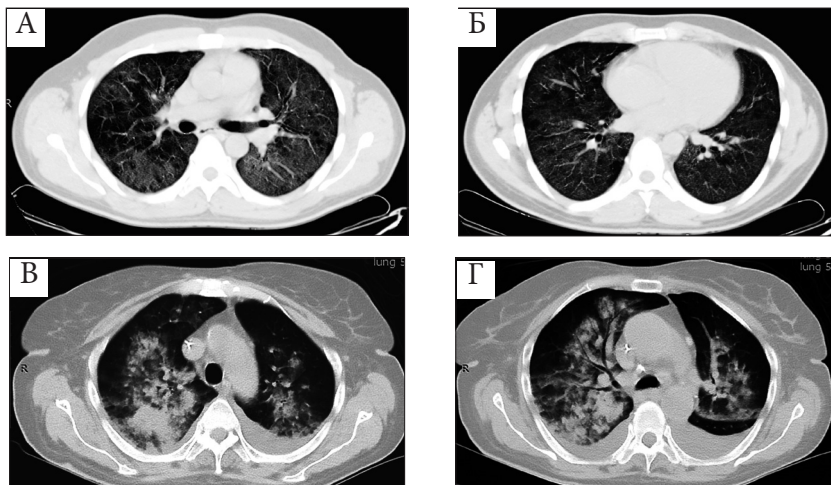


Рис. 4.20. Гранулематоз Вегенера. А,Б – заболевание проявляется в виде зон уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», на снимках В,Г – в виде консолидации паренхимы легкого с двусторонним гидротораксом

При легочном кровоизлиянии у пациентов обычно наблюдается кровохарканье и острая почечная недостаточность, особенно при синдроме Гудпасчера. При васкулите нет субплеврально расположенных участков уплотнения паренхимы, свойственных COVID–19 (*Cordier J.-F., Cottin V., 2011*).

Лекарственный пневмонит может проявляться как интерстициальная пневмония в виде участков уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» (рис. 4.21–4.22), которые располагаются в периферических, но не субплевральных отделах легких.

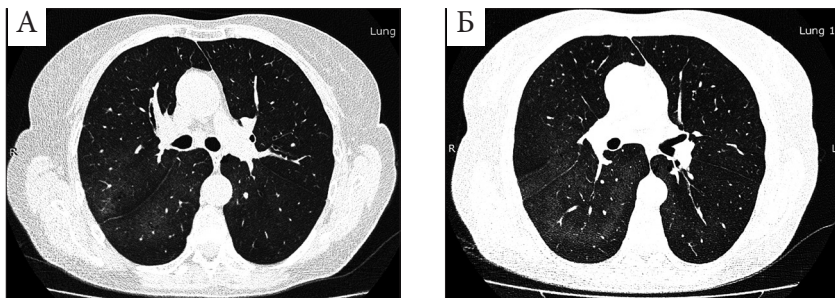


Рис. 4.21. Легочная цитотоксичность, индуцированная метатрексатом у больной ревматоидным артритом. А,Б – в периферических отделах S2,6 правого легкого и в S6 левого легкого визуализируются участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла». Субплевральные отделы сегментов интактные

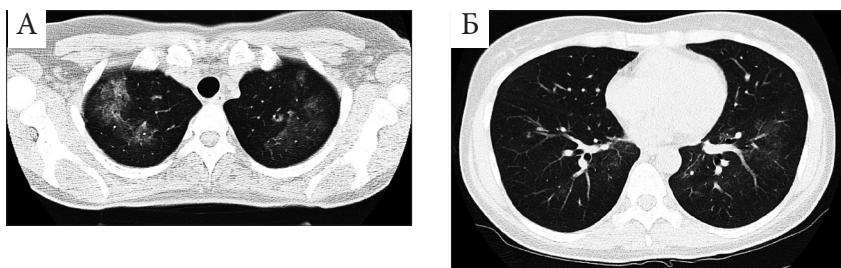


Рис. 4.22. Лекарственный пневмонит. В обоих легких определяются участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», наиболее выраженные в верхних долях легких

Информация о применении лекарственных препаратов в анамнезе помогает в диагностике лекарственного поражения легких.

В таблице 4.1 представлена дифференциальная диагностика проявления COVID-19 и других вирусных и бактериальных пневмоний.

Таблица 4.1 Дифференциальная диагностика проявления COVID–19 и других вирусных и бактериальных пневмоний
(адаптировано из Raman Sharma et al., 2019)

	Вирусная пневмония	Бактериальная пневмония	COVID–19
Патогенный микроорганизм	Аденовирус, грипп А и Б, метапневмовирус человека, парагрипп, респираторно-синцитиальный вирус, риновирус, цитомегаловирус	Стрептококки, микоплазмы, хламидии, легионеллы	SARS-CoV-2
Контакт с COVID–19	Обычно у детей зимой и весной, редко у взрослых	Обычно зимой, встречается как у детей, так и у взрослых	Пребывание в районах пандемии таких как Ухань, Иран, Италия, Япония, Южная Корея, США. Влияет на людей среднего и пожилого возраста
Первые симптомы	Лихорадка с высокой температурой (пиретическая), кашель, боль в горле, миалгия	Заложенность носа, ринорея, боль в горле; симптомы обычно выражены умеренно	Лихорадка с умеренным повышением температуры (субфебрильная, фебрильная) и сухой кашель являются основными симптомами
Лабораторные данные	ПЦР положительная для основного вируса, повышенное количество лимфоцитов	Высокое количество лейкоцитов, повышенная СОЭ и ЦРБ	ПЦР положительный на SARS-CoV-2, лимфопения, повышенные аминотрансферазы, ЦРБ и D-димер
Результаты КТ органов грудной клетки	Интерстициальное воспаление, ретикулярные паттерны, локальный ателектаз или отек легких	Бронхиальная или долевая пневмония, утолщение бронхиальной стенки, множественные участки уплотнения и центрилобулярные узелки	Ранняя стадия: участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» Умеренная стадия: множественные участки по типу «матового стекла», участки консолидации, симптом «бульжной мостовой» Тяжелая стадия: диффузное инфильтративное поражение легких, белое легкое

Изменения в легочной ткани при COVID–19 на КТ имеют сходства с вирусной пневмонией, вызванной вирусом гриппа, парагриппа, аденовирусом, респираторно-синцитиальный вирусом, риновирусом, метапневмовирусом человека и другими (представлены в таблице 4.2).

При тяжелом остром респираторном синдроме (*severe acute respiratory syndrome – SARS*) и ближневосточном респираторном синдроме (*middle East respiratory syndrome – MERS*) пневмонии имеют большое сходство при КТ-исследовании, их возбудители принадлежат к одному и тому же семейству *coronavirus*, следовательно, их необходимо исключать посредством клинических проявлений и лабораторного обнаружения патогенов.

При MERS-пневмонии может определяться хлопьевидное или узелковое уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» в субплевральных и базальных отделах легких с участками локальной консолидации, с *последующим формированием фиброзных изменений после излечения* (Koo H.J. et al., 2018).

При SARS на ранней стадии заболевания вирус колонизируется в альвеолах и респираторном эпителии, что приводит к отеку альвеолярной стенки, серозному воспалению с появлением экссудата в альвеоле. Таким образом, появляется уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла». Во время альвеолярного интерстициального воспалительного утолщения можно визуализировать симптом «плиточного камня» («slabstone»).

У пациентов с пневмонией, вызванной *респираторно-синцитиальным вирусом*, в легочной ткани определяются маленькие центрилобулярные узелки и участки консолидации, которые зачастую асимметрично распределены в легких.

Аденовирусная пневмония проявляется в виде двусторонних мультифокальных участков уплотнения паренхимы легкого по типу «матового стекла» с пятнистыми участками консолидации и может располагаться как в сегменте, так и полностью выполнять долю легкого.

При вирусной пневмонии, вызванной вирусом *парагриппа*, могут выявляться центрилобулярные узелки с утолщением бронхиальной стенки, что отличает от пневмоний, вызванных другими вирусами.

У пациентов с *гриппозной* пневмонией выявляются двусторонние пятнистые участки уплотнения по типу «матового стекла» (рис. 4.23) с отсутствием или с наличием локальных участков консолидации, расположенных обычно в нижних долях легких (Koo H.J. et al., 2018).

При гриппозной инфекции H1N1 помимо уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» определяется утолщение междолькового интерстиция и центрилобулярные узелки (Yuan Y. et al., 2012).

Быстро прогрессирующие участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» и зон консолидации с симптомом «воздушной бронхограммы» и утолщением внутридольковых перегородок,

расположенные в нижней доле правого легкого, являются основными признаками пневмонии H7N9 (Wang Q.L. et al., 2013).

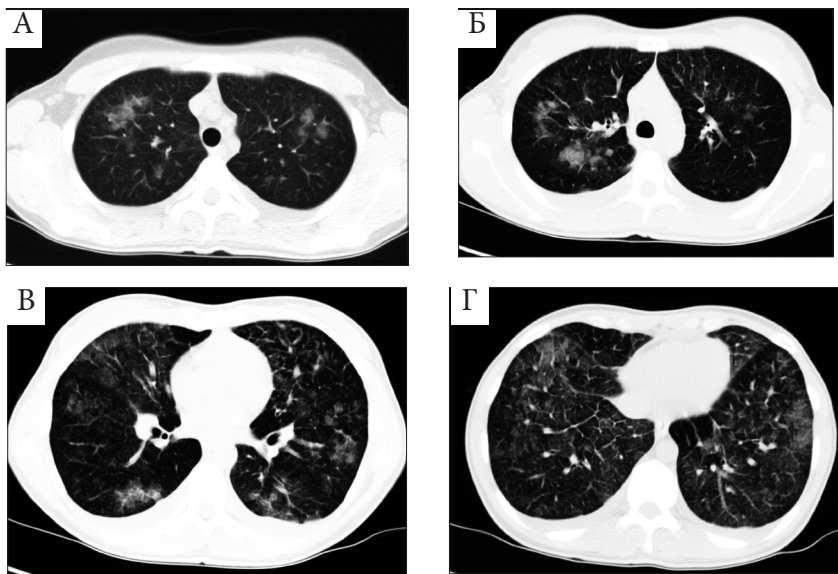


Рис. 4.23. Гриппозная пневмония. А-Г – во всех сегментах легких определяются двусторонние «пятнистые» участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» и двусторонний гидроторакс

В таблице 4.2 представлена дифференциальная диагностика вирусных пневмоний.

Основными проявлениями *цитомегаловирусной пневмонии* являются смешанные альвеолярно-интерстициальные инфильтраты, такие как уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», консолидация, бронхоэктазы и ретикулярные изменения.

Таблица 4.2. Дифференциальная диагностика вирусных пневмоний
(адаптировано из Wenjing Yang et al., 2020)

Вирус	КТ-признаки
MERS-COV	Уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» в субплевральных и базальных отделах легких с наличием участков консолидации; может оставаться поствоспалительный пневмофиброз
H1N1	Уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла», утолщение междольковых перегородок и центрилобулярные узелки
H7N9	Уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» с участками консолидации с симптомом «воздушной бронхограммы» и утолщение внутридольковых перегородок
Вирус парагриппа человека	Центрилобулярные узелки с утолщением стенки бронхов, является отличием от других вирусных инфекций
Респираторно-синцитиальный вирус	Небольшие центрилобулярные узелки и участки консолидации; асимметрично распределяется в легких
Аденовирусная пневмония	Двусторонние мультифокальные участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», пятнистые участки консолидации, занимающие долю и / или сегмент легкого.

Консолидация зачастую определяется в нижних долях легких, в то время как уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» сочетается с узелками, как правило, размером менее 5 мм и/или консолидацией.

Наиболее распространенной КТ картиной являются двусторонние уплотнения паренхимы легкого по типу «матового стекла» (рис. 4.24), минимальные области уплотнения и узелки размером менее 10 мм. Дифференциальный диагноз пневмоцистной пневмонии или других форм вирусной пневмонии является сложным.

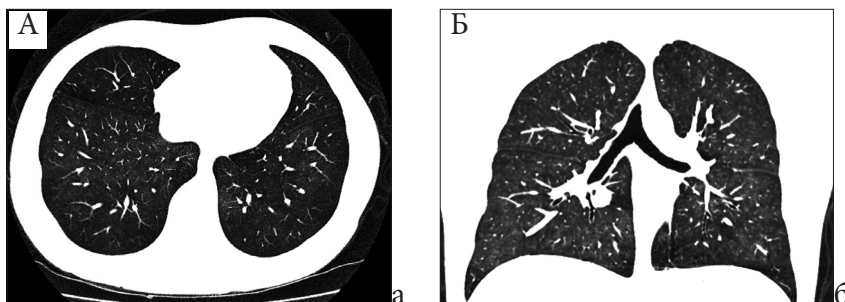


Рис. 4.24. Цитомегаловирусная пневмония. А,Б – В нижних долях легких определяются зоны уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла»

При пневмоцистной пневмонии могут выявляться небольшие легочные кисты с апикальной локализацией и более однородные уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла».

Таким образом КТ может быть использована в диагностике заболевания у пациентов с более тяжелой формой течения заболевания, а также для раннего выявления осложнений у пациентов, которым требуется дополнительная искусственная вентиляция легких. Центрилобулярные узелки, мокрота в бронхах, односторонние сегментарные или долевыми зоны уплотнения легочной ткани предполагают бактериальное происхождение пневмонии или суперинфекцию.

ПЦР остается важным методом диагностики окончательного подтверждения диагноза, но несколько тестов могут быть отрицательными и если на КТ выявляются признаки подозрительные на пневмонию COVID-19 следует повторить тест ПЦР.

Список литературы

Ai T., Yang Z., Hou H. et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*. 2020.

Bai H.X., Hsieh B., Xiong Z. et al. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT. *Radiology*. 2020.

Bergin C.J., Wirth R.L., Berry G.J., Castellino R.A. Pneumocystis carinii pneumonia: CT and HRCT observations. *J Comput Assist Tomogr*. 1990; 14: 756.

Bernheim A., Mei X., Huang M. et al. C.T. Chest findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection. *Radiology*. 2020.

Chen C., Zhou Y., Wang D.W. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*. 2020; 45: 230-232.

Cordier J.-F., V. Cottin Alveolar hemorrhage in vasculitis: primary and secondary Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine. 2011; 32: 310-321.

Engeler C.E., Tashjian J.H., Trenkner S.W., Walsh J.W. Ground-glass opacity of the lung parenchyma: a guide to analysis with high-resolution CT. *Am J Roentgenol*. 1993 Feb; 160(2): 249-251.

Fang Y., Zhang H., Xie J. et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020.

Gattinoni L., Caironi P., Pelosi P., Goodman L.R.. What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: 1701.

Hansell D.M. Thin-section CT of the lungs: the Hinterland of normal. *Radiology*. 2010; 256: 695.

Johkoh T., Müller N.L., Taniguchi H. et al. Acute interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 36 patients. *Radiology*. 1999; 211: 859.

Jules-Elysee K.M., Stover D.E., Zaman M.B., et al. Aerosolized pentamidine: effect on diagnosis and presentation of Pneumocystis carinii pneumonia. *Ann Intern Med*. 1990; 112: 750.

Kakinuma R., Muramatsu Y., Kusumoto M. et al. Solitary Pure Ground-Glass Nodules 5 mm or Smaller: Frequency of Growth. *Radiology*. 2015; 276: 873.

Kligerman S.J., Franks T.J., Galvin J.R. From the Radiologic Pathology Archives: Organization and fibrosis as a response to lung injury in diffuse alveolar damage, organizing pneumonia, and acute fibrinous and organizing pneumonia *Radiographics*. 2013; 33: 1951-1975.

Kligerman S.J., Groshong S., Brown K.K., Lynch D.A. Nonspecific interstitial pneumonia: radiologic, clinical, and pathologic considerations. *Radiographics*. 2009; 29: 73.

Koo H.J., Lim S., Choe J. et al. Radiographic and CT features of viral pneumonia. *Radiographics*. 2018; 38(3): 719-739.

Kuhlman J.E., Kavuru M., Fishman E.K., Siegelman S.S. Pneumocystis carinii pneumonia: spectrum of parenchymal CT findings. *Radiology*. 1990; 175: 711-714.

Lee C.H. The crazy-paving sign. *Radiology*. 2007; 243: 905.

Li K., Wu J., Wu F. et al. The clinical and chest CT features associated with severe and critical COVID-19 pneumonia *Invest Radiol*. 2020.

Miller W.T. Jr, Shah R.M. Isolated diffuse ground-glass opacity in thoracic CT: causes and clinical presentations. *Am J Roentgenol.* 2005; 184: 613.

Rossi S.E., Erasmus J.J., Volpacchio M. et al. «Crazy-paving» pattern at thin-section CT of the lungs: radiologic-pathologic overview. *Radiographics.* 2003; 23: 1509.

Sahin H., Brown K.K., Curran-Everett D. et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: CT features comparison with pathologic evidence of fibrosis and survival. *Radiology.* 2007; 244: 591.

Sharma R., Agarwal M., Gupta M. et al. Clinical Characteristics and Differential Clinical Diagnosis of Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Coronavirus Disease. 2019 (COVID-19):* 55-70.

Tanaka N. , Matsumoto T. , Kuramitsu T. et al. High resolution CT findings in community-acquired pneumonia. *J Comput Assist Tomogr.* 1996; 20: 600-608.

Tang N., Li D., Wang X. , Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia *J Thromb Haemost.* 2020 May;18(5):1233-1234.

Ujita M., Renzoni E.A, Veeraraghavan S. et al. Organizing Pneumonia: Perilobular Pattern at Thin-Section CT. *Radiology.* 2004 Sep; 232(3): 757-61.

Wang Y., Dong C., Hu Y. et al. Temporal changes of CT findings in 90 patients with COVID-19 pneumonia: a longitudinal study *Radiology.* 2020.

Wang Q.L., Zhang Z.Y., Shi Y.X., Jiang Y.B. Emerging H7N9 influenza A (novel reassortant avian-origin) pneumonia: radiologic findings. *Radiology.* 2013; 268(3): 882-889.

Winningham P.J., Martínez-Jiménez S., Rosado-de-Christenson M.L. et al. Bronchiolitis: A Practical Approach for the General Radiologist. *Radiographics.* 2017; 37: 777.

Yang W., Sirajuddin A., Zhang X. et al. The role of imaging in 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Eur Radiol.* 2020 Apr 15; 1-9.

Yuan Y., Tao X.F., Shi Y.X. et al. Initial HRCT findings of novel influenza A (H1N1) infection. *Influenza Other Respi Viruses.* 2012; 6(6): 114-119.

Zu Z.Y., Jiang M.D., Xu P.P. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a perspective from China *Radiology.* 2020.

Глава 5

Что мы знаем о геморрагических альвеолитах?

(Кондратьев Е.В., Кармазановский Г.Г.)

Поражения легочной ткани различной этиологии могут вызывать формирование схожей рентгенологической картины при компьютерной томографии. «Консолидация» (появление участков резкого повышения плотности легочной ткани), участки «матового стекла» (зоны умеренного повышения плотности легочной ткани), «усиление легочного рисунка» (утолщение междольковых или внутридольковых перегородок, увеличение диаметра внутрилегочных сосудов) являются наиболее частыми проявлениями патологических изменений в легких.

Поражение, локализующееся на уровне альвеол и их стенок, чаще всего вызывает формирование участков «матового стекла» и зон консолидации. При этом, в чистом виде, наличие или преобладание того или иного варианта изменений при компьютерной томографии не является патогномоничным признаком какого либо заболевания. То есть данные симптомы не обладают высокой специфичностью. В то же время включение в анализ изображений таких параметров, как локализация, распространенность поражения, корреляция этих данных с клинической картиной в значительной степени позволяют повысить специфичность.

Симптом «матового стекла» при компьютерной томографии может быть обусловлен несколькими процессами, происходящими как по отдельности друг от друга, так и в комбинации. *Формирование симптома «матового стекла» происходит при заполнении пространства альвеолы содержимым (экссудат, трансудат, кровоизлияние), а также при утолщении интерстиция стенки альвеолы в результате ряда причин. Оба этих процесса протекают при поражении легочной ткани как инфекционной, так и неинфекционной природы.*

На данный момент существует несколько терминов – «альвеолит», «пневмонит», «пневмония». Первые два термина, по сути, являются синонимами особенно в русскоязычной литературе, и применяются в устойчивых словосочетаниях, обозначающих название патологического процесса, происходящего без участия инфекционного агента.

В противоположность альвеолиту и пневмониту, воспалительные изменения альвеол, развивающиеся при участии инфекционного агента (бактерии или вируса) называют пневмонией.

Одним из патологических процессов, приводящих к повреждению альвеол, а также проявляющихся на КТ участками «матового стекла» и зонами консолидации является *альвеолярный геморрагический синдром (диффузное альвеолярное кровотечение, геморрагический альвеолит, легочные геморрагии) – группа заболеваний, характеризующихся диффузным внутриальвеолярным кровотечением с нарушением диффузионной способности легких.*

Диффузное альвеолярное кровотечение (ДАК) представляет собой поступление крови в просвет альвеол, является опасным, потенциально угрожающим жизни, состоянием. Развитие ДАК чаще всего наблюдают при васкулитах, при этом оно обусловлено воспалением мелких капилляров – капилляритом. *Основными симптомами ДАК являются одышка, кровохарканье, наличие легочных инфильтратов и обширных зон «матового стекла» на КТ и резкое снижение уровня гемоглобина.*

Микроструктурные изменения

Гистологические варианты поражения альвеол при альвеолярном кровотечении подразделяют на три группы.

Наиболее распространенным вариантом является *легочный капиллярит, который характеризуется скоплением эритроцитов в просвете альвеол за счет повреждения альвеолярно-капиллярной базальной мембраны.* Интерстициальная ткань отечна, с участками некроза и признаками воспаления. При этом гистологическом варианте имеется выраженная нейтрофильная инфильтрация (Mark E.J., Ramirez J.F., 1985; Travis W.D. et al., 1990; Collard H.R., Schwarz M.I., 2004). *В большинстве случаев легочный капиллярит развивается при поражениях соединительной ткани, аутоиммунных заболеваниях и васкулитах (Fontenot A.P. et al., 2003).*

Второй тип: *диффузное альвеолярное повреждение, гистологически идентично острому респираторному дистресс-синдрому.* Присутствует отек с полнокровием капилляров, альвеолярные перегородки с признаками микротромбоза, в просвете альвеол отмечается формирование гиалиновых мембран (Hasleton P.S., 1996).

При третьем гистологическом варианте, *кровотечение в просвет альвеол не сопровождается воспалительной реакцией окружающих тканей (Fontenot A.P. et al., 2003).*

Причины, приводящие к возникновению ДАК, классифицируют на иммунные и неиммунные. Капилляриты, в свою очередь, подразделяют на первичные и вторичные (табл. 5.1).

Легочный капиллярит, развивающийся на фоне наличия антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), является первичным.

Вторичный капиллярит развивается на фоне приема лекарственных препаратов, инфекционных процессов, поражения соединительной ткани (в особенности при системной красной волчанке).

Капиллярит характеризуется повреждением эндотелиальных клеток и последующим скоплением эритроцитов в альвеолах на фоне нарушения целостности альвеолярно-капиллярной мембраны, данные изменения и являются основой патологического процесса, приводящего к диффузному альвеолярному кровотечению.

Таблица 5.1. Диффузное альвеолярное кровотечение и его причины

Первичные капилляриты	Вторичные капилляриты
АНЦА-ассоциированные васкулиты	Системная красная волчанка
Гранулематоз с полиангиитом	Первичный антифосфолипидный синдром
Микроскопический полиангиит	Склеродерма
Пурпура Шенляйна-Геноха	Полимнозит
Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом	Криоглобулинемия
Изолированный легочный капиллярит	Лекарственные васкулиты
	Ревматоидный артрит
	IgA – нефропатия (Болезнь Берже)
	Синдром Гудпасчера

Наиболее часто развитие капилляритов происходит на фоне системных процессов: гранулематоз с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом, системный капиллярит, вызванный циркулирующими антителами к гломерулярной базальной мембране (синдром Гудпасчера), поражение соединительной ткани, ревматоидный артрит, а также другие иммунные процессы и токсические воздействия. *Если этиология процесса неясна, ДАК относят к идиопатическому гемосидерозу легких.*

Диагностика

Клинические проявления геморагического альвеолита могут варьировать от случайной находки при проведении КТ или бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) у бессимптомных пациентов, до развития тяжелой жизнеугрожающей дыхательной недостаточности.

У большинства пациентов с геморагическим альвеолитом (диффузным альвеолярным кровотечением) присутствует одышка, прогрессивно усиливающаяся в течение нескольких дней. При этом кровохарканье может отсутствовать приблизительно в трети случаев (*de Prost N. et al., 2010; Quadrelli S. et al., 2017*).

Стремительное снижение уровня гемоглобина и гематокрита, в сочетании с легочными инфильтратами по данным методов лучевой диагностики, должны наводить на мысль о ДАК даже при отсутствии кровохарканья. Широко распространены неспецифические симптомы: кашель, боль в грудной клетке. В период обострения основного заболевания часто наблюдаются системные проявления васкулита.

Биопсия легких является золотым стандартом диагностики ДАК. Однако, зачастую, проведение исследования может быть опасно. В большинстве случаев, клинической картины в совокупности с лабораторными анализами и результатами БАЛ достаточно для постановки

диагноза. Поэтому *биопсия легких проводится только в том случае, когда все прочие методики не информативны (Cordier J.-F., 1996).*

Данные биопсии, как правило, демонстрируют заполнение альвеолярных пространств эритроцитами, а также признаки капиллярита (Myers J.L., Katzenstein A.L., 1987).

При отсутствии аутоиммунного процесса и системных заболеваний, биопсия легких не вносит значительного вклада в определение этиологии ДАК. В некоторых случаях, удается установить синдром Гудпасчера на основании обнаружения антител (анти-GBM), при отсутствии их в сыворотке крови. Также могут быть обнаружены отложения иммунных комплексов, свойственных для СКВ (Cordier J.-F., Cottin V., 2011).

Патофизиология геморрагического альвеолита и ассоциированные состояния

Большинство случаев ДАК ассоциированы с имеющимся легочным капилляритом. В свою очередь, возникновение легочного капиллярита может быть обусловлено васкулитом (чаще всего АНЦА – ассоциированным васкулитом), или же является вторичным проявлением других патологических процессов (табл. 5.1).

Термином «васкулит» определяют острый или хронический процесс воспаления сосудистой стенки, протекающий в артериях, капиллярах, реже в венах. Классификация васкулитов включает в себя размер вовлеченных сосудов, этиологию процесса, вовлечение органа, отсутствие или наличие АНЦА (Jennette J.C. et al., 2012).

Группа АНЦА-васкулитов включает в себя: гранулематоз с полиангиитом (ранее гранулематоз Вегенера), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА), микроскопический полиангиит (МПА).

Гистологические находки в данной группе васкулитов сходны, включают в себя некротизацию стенки сосуда с признаками острого или хронического воспаления. Клинически часто проявляется легочно-почечным синдромом. ДАК может сопровождаться системным процессом, или же оставаться изолированным.

Микроскопический полиангиит (МПА)

МПА является наиболее распространенным первичным васкулитом. В соответствии с классификацией *Chapel Hill Consensus*, МПА представляет собой некротизирующий васкулит с малым количеством или отсутствием отложения иммунных комплексов, с преимущественным поражением малых сосудов. Часто поражает капилляры легких (Jennette J.C. et al., 2012).

Поражение легких проявляется ДАК, реже – наличием фиброза. ДАК при МПА редко протекает бессимптомно, в большинстве случаев отмечается кровохарканье и нарушение дыхательной функции (Lin Y. et al., 2009; Oh J.S. et al., 2009).

Практически неизменно МПА сопровождается легочно-почечным синдромом. По данным исследований, более чем в 90% случаев ДАК при МПА протекает в сочетании с острым гломерулонефритом (*Lauque D. et al. 2000; Kostianovsky A. et al., 2012*).

В большинстве случаев ДАК развивается стремительно. Однако в 25% случаев происходит медленное развитие, с периодическим появлением кровохарканья и другой клинической симптоматики (*Lauque D. et al. 2000*).

У ряда пациентов симптоматика отмечалась в течение года перед постановкой диагноза, при этом, имела место выраженная анемия со снижением гемоглобина до 8 г/дл. Развитие ДАК ассоциируется с плохим прогнозом и увеличением смертности при МПА (*Guillevin L. et al., 1999; Schwarz M.I., Brown K.K., 2000*).

Гранулематоз с полиангиитом

Ф.Вегенер, работавший патологом в Бреслау, первым оценил данное заболевание как самостоятельную нозологическую и патоморфологическую форму. В 1936 и 1939 годах он опубликовал описания трех пациентов с 4–7-месячным анамнезом лихорадки, с повышенной скоростью оседания эритроцитов, анемией, ринитом в дебюте заболевания, с последующим развитием стоматита, ларингита, фарингита и трахеита. В клинической картине заболевания преобладало поражение полости носа, а в гистологической картине у двух пациентов доминировали гранулематозные изменения с васкулитом многих сосудов и органов, а также с гломерулонефритом с формированием перигломерулярных гранулем (*Wegener F., 1936, Wegener F., 1939*). В течение нескольких десятилетий это заболевание носило имя автора – гранулематоз Вегенера. Однако в связи с данными о нацистском прошлом Ф.Вегенера, было принято решение переименовать заболевание, теперь его называют гранулематоз с полиангиитом (ГПА). В соответствии с *Chapel Hill Consensus 2012*, ГПА определяется как некротизирующее гранулематозное воспаление с вовлечением верхних и нижних дыхательных путей, с некротизирующим васкулитом, с преимущественным поражением сосудов малого и среднего калибра (*Jennette J.C. et al., 2012*).

ДАК не является распространенным явлением при ГПА, встречается лишь в небольшом ряде случаев. В группе из 158 пациентов, кровохарканье отмечалось у 12% (*Hoffman G.S. et al., 1992*). В подобном исследовании, в группе из 77 пациентов, ДАК имело место в 7% случаев (*Cordier J.-F. et al., 1990*).

Диагноз ГПА устанавливают на основании изменений, которые обнаруживают на КТ грудной клетки, и при наличии АНЦА (чаще всего антитела к протеиназе 3). Однако есть данные о случаях с отсутствием АНЦА (*Habu Y. et al., 1998; Han T.S., Mahon R.T., 2006*).

При исследовании биопсийного материала легких обнаруживают признаки гранулематозно-некротизирующего васкулита, в почках – явления некротизирующего гломерулонефрита (*Travis W.D. et al., 1990*).

Зачастую ГПА и МПА сложно поддаются дифференцировке при отсутствии развернутых клинических проявлений. В ряде случаев изначально устанавливается диагноз МПА, а в последствии, с манифестацией прочих системных проявлений, устанавливается диагноз ГПА (*Bosch X., 1999*).

Стандартная терапия включает в себя высокие дозы кортикостероидов в сочетании с циклофосфамидом.

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом

ЭГПА представляет собой системный некротизирующий гранулематозный васкулит с эозинофильной инфильтрацией, поражающий мелкие сосуды. ЭГПА отличается от ГПА и МПА более редким наличием АНЦА (обнаруживается приблизительно в 40% при ЭГПА, при ГПА и МПА в 75% и 90% случаев соответственно). Течение ЭГПА характеризуется наличием астмы, тканевой эозинофилией и выраженной эозинофилией в анализе крови (*Jennette J.C. et al., 2012*).

Выделяют два фенотипа ЭГПА. АНЦА-позитивный фенотип протекает с множественным мононевритом и гломерулонефритом. АНЦА-негативный фенотип часто включает в себя эозинофильную пневмонию и эозинофильную кардиомиопатию (*Sinico R.A. et al., 2005; Sablé-Fourtassou R. et al., 2005*). Кроме выраженной астмы, которая характеризует течение ЭГПА, зачастую обнаруживают мигрирующие легочные инфильтраты, плевральный выпот на фоне эозинофильного плеврита и сердечной недостаточности.

Чаще всего ДАК развивается при АНЦА-позитивном варианте заболевания, однако, не во всех случаях (*Sinico R.A. et al., 2005; Sablé-Fourtassou R. et al., 2005; Cottin V. et al., 2017*). ДАК при ЭГПА чаще ассоциировано с «васкулитным» фенотипом заболевания и сочетается с прочими системными проявлениями васкулита, включая подтвержденный биопсией некротизирующий васкулит какого-либо органа, подтвержденный биопсией некротизирующий гломерулонефрит или серповидный гломерулонефрит, пальпируемую пурпуру (*Cottin V. et al., 2017*). ДАК является достаточно редким проявлением ЭГПА и встречается приблизительно в 5% случаев (*Guillevin L. et al., 1999; Keogh K.A., Specks U., 2003*).

Однако следует учитывать, что *имеющиеся инфильтративные изменения легких могут зачастую скрывать развитие ДАК*. Кроме того, эозинофильная пневмония и ДАК быстро устраняются при использовании кортикостероидов, что также снижает вероятность их обнаружения. Следует помнить, что *развитие ДАК при ЭГПА также может происходить не из-за капиллярита, а по причине имеющейся кардиомиопатии* (*Cordier J.-F., Cottin V., 2011*).

Изолированный слабоиммунный легочный капиллярит

Изолированный слабоиммунный легочный капиллярит это уникальная разновидность васкулита, поражающего сосуды легких мелкого калибра, однако без системных проявлений и наличия АНЦА (*Jennings C.A. et al., 1997*).

Данное патологическое состояние достаточно редко является причиной возникновения ДАК. Диагноз устанавливается при наличии васкулита, подтвержденного биопсией, при отсутствии прочих системных проявлений и отрицательной серологической диагностике.

Системная красная волчанка

ДАК является редким, но одним из наиболее угрожающих осложнений СКВ, и развивается с частотой до 5,4% (*Koh W.H. et al., 1997; Badsha H. et al., 2004*). В 20% случаев ДАК является первичным проявлением заболевания и часто ассоциируется с неблагоприятным исходом, так как смертность достигает 50% (*Zamora M.R. et al., 1997*).

В группе из 450 пациентов с СКВ, развитие ДАК наблюдалось у 7 женщин, при этом по анализам крови у них отмечены анемия, лейкопения и тромбоцитопения. У 5 из этих пациентов диагностирован нефрит, потребовавший проведения гемодиализа в двух случаях. У всех 7 пациентов выявлены антинуклеарные антитела и низкий уровень С3 компонента комплимента, у шести из них также низкий уровень С4 компонента комплимента. Классическая «триада» с легочной инфильтрацией, кровохарканьем и резким падением гемоглобина отмечалась у 5 пациентов (*Andrade C. et al., 2016*).

Общепринятая стратегия лечения ДАК при СКВ включает в себя использование кортикостероидов и циклофосамида.

Другие заболевания соединительной ткани

Случаи развития ДАК на фоне ревматоидного артрита встречаются редко (*Sakamoto A. et al., 2010; Dua R., Rawat J., 2014*). В группе из 58 пациентов с подтвержденным легочным капилляритом, РА диагностирован у 3 пациентов, при этом в 2 случаях обнаружено отложение иммунных комплексов без признаков системного васкулита (*Schwarz M.I. et al., 1998*). Имеются данные о развитии ДАК при системной склеродермии в составе легочно-почечного синдрома (*Bar J. et al., 2001; Naniwa T. et al., 2007*). В этом случае отмечена связь с наличием р-АНЦА и АНЦА к миелопероксидазе у пациентов с подтвержденной системной склеродермией (*Endo H. et al., 1994; Casari S. et al., 2002; Defendenti C. et al., 2009*).

Синдром Гудпасчера

Данный синдром был описан Эрнестом Гудпасчером во время эпидемии в 1919 году (*Collins R.D., 2010*). Он сообщил о случае легочного кровотечения и гломерулонефрита во время пандемии «испанки». В 1950 году *Krakower C.A. u Greenspon S.A.* показали, что клубочковая

базальная мембрана является мишенью при этом заболевании. В 1967 году *Lerner R.A., Glasscock R.J.* доказали, что антитела, выделенные из пораженных почек человека, вызывают нефрит у экспериментальных животных.

Открытие антител к базальной мембране клубочков дало ключ к всестороннему пониманию патогенеза *синдрома Гудпасчера, который относится к аутоиммунным процессам, поражающим лишь клубочковые и альвеолярные капилляры (Jennette J.C. et al., 2012).*

Синдром Гудпасчера – заболевание крайне редкое. Его диагностика основана на обнаружении циркулирующих anti-GBM антител, и/или патогномичных антител при иммунном окрашивании биопсийного материала. Наиболее частой находкой являются линейные отложения IgG, однако, линейные отложения IgA и IgM также встречаются.

Патофизиология процесса основана на молекулярных особенностях и нефритогенных свойствах anti-GBM антител, которые, связываясь с почечными клубочками и базальной мембраной альвеолярных капилляров, вызывают развитие гломерулонефрита и ДАК (*Lerner R.A. et al., 1967*). Клинические проявления синдрома Гудпасчера ограничены легочно-почечным синдромом.

Развитие ДАК является наиболее распространенным и наиболее угрожающим манифестом заболевания. *При развитии кровотечения, в патологический процесс чаще вовлечены нижние отделы легких (Lazor R. et al., 2007).* В большинстве случаев, кроме anti-GBM, также обнаруживаются АНЦА к антипротеиназе-3 и миелопероксидазе, что может являться индикатором тяжести течения заболевания (*Jayne D.R. et al., 1990; Yang G. et al., 2005; Nakabayashi K. et al., 2011*).

Одним из ключевых моментов терапии, является удаление циркулирующих иммунных комплексов. Базовая терапия включает в себя применение кортикостероидов и циклофосфамида.

IgA-нефропатия

IgA-васкулит, ранее известный как болезнь Шенляйна-Геноха, характеризуется отложением иммунных комплексов IgA1 в сосудах мелкого калибра (*Jennette J.C. et al., 2012*).

В патологический процесс чаще вовлекаются кожа, желудочно-кишечный тракт, суставы, в то время как *ДАК встречается редко*. В 42% случаев отмечается сочетанное поражение почек и легких, изолированное ДАК происходит в 21% случаев. Терапия, как и при других васкулитах, основана на использовании преднизона и циклофосфамида (*Ito Y. et al., 2018*).

Лекарственный васкулит и диффузное альвеолярное кровотечение

Развитие ДАК может являться осложнением вторичного васкулита, обусловленного приемом лекарственных средств. Клиническая манифестация лекарственного АНЦА-ассоциированного васкулита схожа с

проявлениями первичного васкулита, однако с более благоприятным течением и исходом. При постановке диагноза, в первую очередь, требуется исключить первичный васкулит.

Клиническая картина геморрагического альвеолита (ДАК)

Клинические проявления могут варьировать от случайной находки на КТ или при бронхиолоальвеолярном лаваже до прогрессирующего снижения гематокрита и гемоглобина, развития артериальной гипоксемии и острого респираторного дистресс-синдрома. Одышка, кашель, хрипы, боли в грудной клетке и лихорадка являются неспецифическими симптомами, и могут затруднять диагностику, при этом следует тщательно дифференцировать клинические проявления с бактериальными или вирусными пневмониями.

Большинство пациентов с геморрагическим альвеолитом поступают с жалобами на одышку, которая прогрессирует в течение нескольких дней. Также важным симптомом является кровохарканье, однако по данным литературы оно может отсутствовать у трети пациентов и более (*de Prost N. et al., 2010*). Также отмечаются изменения в общем анализе крови: снижение гематокрита и уровня гемоглобина в течение нескольких дней. *Сочетание изменений на КТ и лабораторных показателей является патогномоничным признаком геморрагического альвеолита даже при отсутствии признаков кровохарканья (Nasser M., Cottin V., 2018).*

Пациент может жаловаться на кашель и боль в грудной клетке, но данные симптомы не являются специфическими. Также могут обнаруживаться симптомы поражения других органов и систем, характерные для васкулитов, но они чаще проявляются во время обострения заболевания.

Семиотика ДАК при рентгенологических исследованиях

В зависимости от тяжести состояния изменения на рентгенограмме легких будут варьировать от полного отсутствия видимых патологических изменений до множественных ограниченных затенений средней и высокой интенсивности (рис. 5.1). Данные изменения также не являются специфическими и могут обнаруживаться при ряде патологических состояний, таких как вирусная пневмония, бактериальная пневмония и прочих заболеваниях.

Компьютерная томография дает более детальную информацию о типе и степени поражения легочной ткани. Для постановки правильного диагноза крайне важно выполнить компьютерную томографию грудной клетки как можно раньше, несмотря на то, что семиотика геморрагического альвеолита не является специфической, как уже упомянуто ранее. Схожие изменения встречаются при других заболеваниях, в том числе при вирусной пневмонии, вызванной новой коронавирусной пневмонией SARS-CoV2.

Наиболее частым изменением на компьютерных томограммах при геморрагическом альвеолите являются зоны «матового стекла», в структуре которых могут определяться участки консолидации с воздушной бронхограммой. Структура изменений чаще всего неоднородная, участки «матового стекла» в 2/3 случаев визуализируются в верхних и средних отделах легких. Только в четверти случаев изменения ограничены нижними отделами легких.

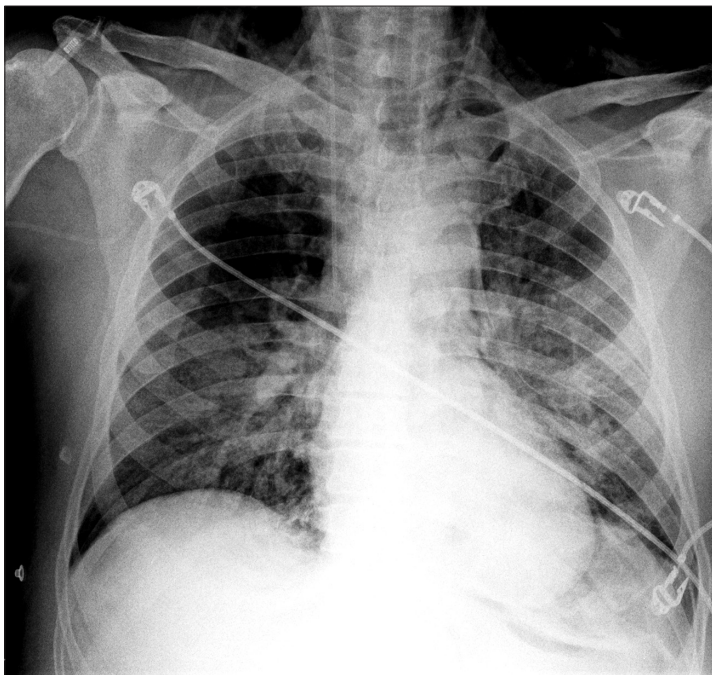


Рис.5.1. Рентгенограмма легких у пациентки, страдающей микроскопическим полиангиитом, осложнившимся геморрагическим альвеолитом. В центральных прикорневых отделах правого и левого лёгкого определяются распространенные затенения низкой интенсивности без четких контуров, также определяется симптом воздушной бронхограммы. Иллюстрацию любезно предоставил заведующий ревматологическим отделением Клиники ревматологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева, УКБ №3, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. к.м.н. Новиков Павел Игоревич

Также изменения при геморрагическом альвеолите преимущественно определяются в центральных отделах легких с сохранением прозрачности периферических отделов (рис. 5.2). В этом случае дифференциальный диагноз следует проводить с неспецифической интерстициальной пневмонией, пневмоцистной пневмонией и отеком легких.

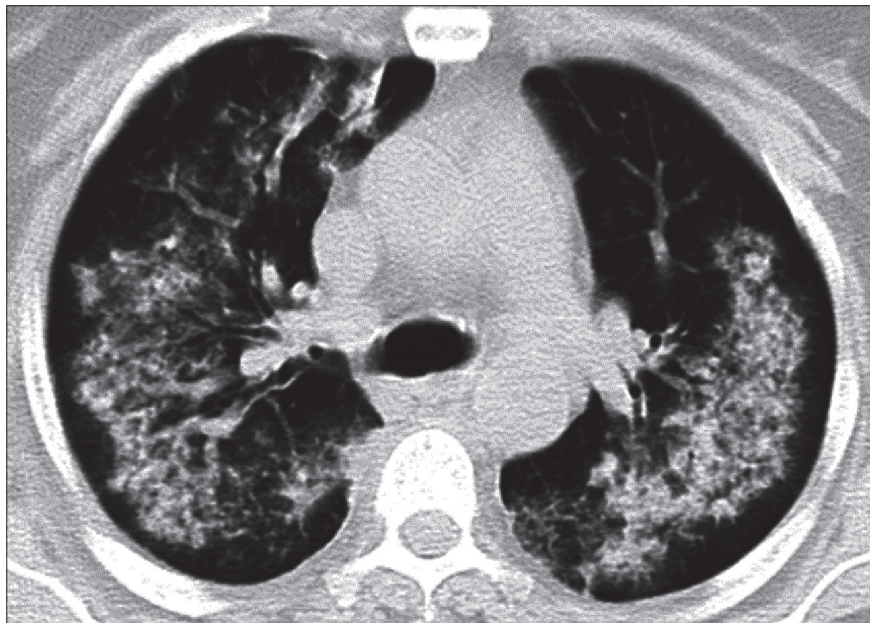


Рис.5.2. Компьютерная томография легких у пациента с микроскопическим полиангиитом, осложненным геморрагическим альвеолитом. В центральных отделах правого и левого легкого во всех сегментах определяются достаточно симметричные участки снижения воздушности, по типу «матового стекла» на фоне которых определяются зоны консолидации. В периферических отделах отмечается сохранение воздушности легочной ткани. Иллюстрацию любезно предоставил заведующий ревматологическим отделением Клиники ревматологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева, УКБ №3, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. к.м.н. Новиков Павел Игоревич

Изменения, обнаруживаемые на компьютерных томограммах при геморрагическом альвеолите, имеют тенденцию к разрешению. Плотность «матового стекла» на фоне резорбции геморрагического содержимого альвеол может значительно снизиться в течение нескольких часов (Chung M.P. et al., 2010), а изменения могут полностью разрешиться в течение 2 суток.

Наличие дополнительных изменений на компьютерных томограммах чаще всего обусловлено сопутствующими патологическими изменениями, и они не патогномичны для геморрагического альвеолита, точно также как и для SARS-CoV2 инфекции. Так выпот в плевральной полости чаще всего обусловлен возможным присоединением бактериальной инфекции, сердечной недостаточностью.

Изменения на компьютерных томограммах при ДАГ могут иметь различную картину в зависимости от фазы процесса:

В острую фазу на компьютерных томограммах обнаруживают:

- участки снижения воздушности легочной ткани различного размера (может занимать всю долю легкого) по типу «матового стекла», в структуре которого могут обнаруживаться участки консолидации, и по мере течения процесса участки консолидации могут замещать зоны «матового стекла» полностью;
- на фоне изменений по типу матового стекла, проявляются воздушные бронхиолы, субсегментарные и сегментарные бронхи (симптом черного бронха);

В течение 2-3 дней ранее обнаруживаемые изменения трансформируются:

На фоне участков снижения воздушности по типу «матового стекла» определяется утолщение внутридольковых септ, усиление интерстициального компонента легочного рисунка, что обуславливает формирование картины «булыжной мостовой» также на этом сроке может начаться обратный регресс зон «матового стекла»

При хроническом рецидивирующем течении процесса могут появляться множественные центрилобулярно расположенные микроузелки, обусловленные интраальвеолярным скоплением легочных макрофагов, размер их обычно 1-3 мм, расположены диффузно, также возможно развитие интерстициального фиброза (*Specks U., 2001; Marten K. et al., 2005; Cortese G. et al., 2008*).

Геморрагический альвеолит или коронавирусная инфекция?

Описываемые выше изменения на компьютерных томограммах крайне схожи с теми, которые мы наблюдали в работе с пациентами, инфицированными вирусом SARS-CoV2 (*Кармазановский Г.Г. и соавт., 2020*). При этом *рентгенологическая картина, степень ее выраженности и хронология развития семиотических признаков крайне схожи с наблюдаемой КТ картиной при геморрагических альвеолитах.*

Этот факт позволяет провести аналогию между повреждением легких при инфекции SARS-CoV-2 и повреждениями легких, вызванными аутоиммунными процессами. Данные заболевания крайне схожи как с патофизиологической точки зрения, так и морфологической и рентгенологической.

В ответ на внедрение вируса SARS-CoV-2 в клетки организма человека, и, в частности, в эндотелиоциты, имеющие на своей поверхности большое количество рецепторов ACE-2, в случае тяжелого течения болезни, происходит гипериммунная реакция организма, сопровождающаяся повреждением легких, а также других органов. Основой такой гипериммунной реакции является поражение сосудов микроциркуляторного русла или все тот же капиллярит.

Таким образом, *изменения, обнаруживаемые нами при КТ в легких пациента с осложнённым течением SARS-CoV-2 инфекции, имеют много схожего с геморрагическим альвеолитом, и, возможно, развитие такого поражения легких, как и в случае аутоиммунных заболеваний, является лишь одним из вариантов её тяжелого течения.*

Наследие эпидемии

В будущем, нельзя исключить, что появятся другие варианты клинического течения коронавирусной инфекции, а также ее осложнения.

С момента спада заболеваемости коронавирусной инфекцией в Москве в июне 2020 года в нашей практике стали встречаться пациенты, у которых в значительной степени расходятся клиническая и рентгенологическая картины, при этом поражение лёгочной паренхимы по данным КТ может достигать значительных показателей в 20-30% на фоне отсутствия каких-либо жалоб со стороны пациента. По результатам ПЦР у таких пациентов в большинстве случаев ДНК коронавируса не была обнаружена (рис. 5.3).

Подтвержденной теории возникновения таких случаев нет, однако, наиболее распространенной гипотезой является смена клинической формы течения заболевания, бессимптомное заболевание ввиду снижения патогенности вируса.

Можно также предположить, что данные изменения возникли в результате реинфекции и повторное заболевание протекает в более скрытой и легкой форме.

Также, учитывая схожесть патологических механизмов повреждения клеток при коронавирусной инфекции и аутоиммунных процессов, нельзя исключить возникновения постинфекционных осложнений, протекающих с поражением легочной ткани, которые будут иметь схожую рентгенологическую картину.

Развитие такой ситуации имеет значительную вероятность, при этом возможны варианты возникновения сложной дифференциально-диагностической ситуации, в которой врачу-клиницисту и рентгенологу ввиду малой специфичности рентгенологической картины будет крайне сложно дифференцировать собственно то, что мы на данный момент называем вирусной пневмонией, гипотетическую реинфекцию и постинфекционные осложнения. С этой проблемой нам еще предстоит столкнуться и решение ее не очевидно.

Кроме этого, течение коронавирусной инфекции с формированием гипериммунных реакций, может вызвать само по себе развитие аутоиммунного процесса подобно синдрому Гудпасчера, описанному в 1919 году во время эпидемии «испанки» в начале XX века. Учитывая данные аналогии, следует ожидать в ближайшем будущем увеличения частоты аутоиммунных заболеваний, проявляющихся поражением легких и других органов у пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2.

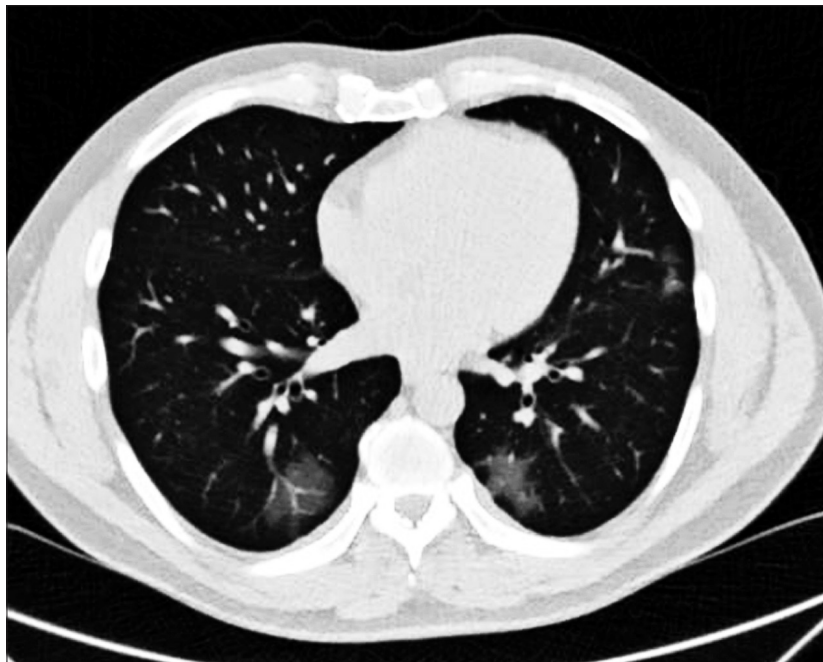


Рис.5.3. Компьютерная томография легких пациента, обратившегося в НМИЦ хирургии им А.В. Вишневского для хирургического лечения. На момент поступления в приемное отделение при ПЦР РНК вируса SARS-CoV-2 в мазках не обнаружено, пациент активно жалоб не предъявлял, признаков ОРВИ при осмотре не отмечено, также не отмечал признаков заболевания в течение последних двух недель. На компьютерной томографии, выполненной при поступлении в приемное отделение, в правом и левом легком определяются множественные участки снижения воздушности легочной ткани по типу « матового стекла», характерные для вирусной пневмонии, вызванной вирусной инфекцией SARS-CoV-2

Список литературы

Кармазановский Г.Г., Замятина К.А., Сташкив 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.

Andrade C., Mendonça T, Farinha F, Correia j., Marinho A., Almeida I., Vasconcelos C.. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: a cohort review. *Lupus*/ 2016; 25(01): 75–80)

Badsha H., Teh C.L., Kong K.O., Lian T.Y., Chng H.H. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2004; 33(06): 414–421.

Bar J., Ehrenfeld M., Rozenman J., Perelman M., Sidi Y., Gur H. Pulmonary-renal syndrome in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2001; 30(06): 403–410.

Bosch X. Microscopic polyangiitis (microscopic polyarteritis) with late emergence of generalised Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis.* 1999; 58(10): 644–647.

Casari S., Haeney M., Farrand S., Herrick A. Antineutrophil cytoplasmic antibodies a «Red Flag» in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2002; 29(12): 2666–2667,

Chung M.P., Yi C.A., Lee H.Y., Han J., Lee K.S. Imaging of pulmonary vasculitis. *Radiology.* 2010; 255(02): 322–341.

Collard H.R., Schwarz M.I.. Diffuse alveolar hemorrhage. *Clin Chest Med.* 2004; 25: 583–592.

Collins R.D. Dr Goodpasture: «I was not aware of such a connection between lung and kidney disease» *Ann Diagn Pathol.* 2010; 14(3): 194–198.

Cordier J.F., Cottin V. Alveolar hemorrhage in vasculitis: primary and secondary. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011; 32(03): 310–321.

Cordier J.F., Valeyre D., Guillevin L., Loire R., Brechot J.M. Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases. *Chest.* 1990; 97(04): 906–912.

Cordier J.F. A lung biopsy is unnecessary in the management of ANCA-positive patients with chest-roentgenographic abnormalities. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 1996; 13(03): 235–237.

Cortese G., Nicali R., Placido R., Gariazzo G., Anrò P. Radiological aspects of diffuse alveolar haemorrhage. *Radiol Med.* 2008; 113 (1): 16–28.

Cottin V., Bel E., Bottero P., Dalhoff K., Humbert M., Lazor R., Sinico R.A., Sivasothy P., Wechsler M.E., Groh M., Marchand-Adam S., Khouatra C., Wallaert B., Taillé C., Delaval P., Cadranet J., Bonniaud P., Prévot G., Hirschi S., Gondouin A., Dunogué B., Chatté G., Briault C., Pagnoux C., Jayne D., Guillevin L., Cordier J.F. Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERM«O»P). Revisiting the systemic vasculitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): A study of 157 patients by the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires and the European Respiratory Society Taskforce on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Autoimmun Rev.* 2017; 16(01): 1–9.

de Prost N., Parrot A., Picard C., Ancel P.Y., Mayaud C., Fartoukh M., Cadranel J. Diffuse alveolar haemorrhage: factors associated with in-hospital and long-term mortality. *Eur Respir J*. 2010; 35(06): 1303–1311,

Defendenti C., Spina M.F., Castiglione A. Alveolar hemorrhage in pulmonary-renal syndrome anti-SCL/70 and anti-MPO-ANCA positive. *Recenti Prog Med*. 2009; 100(7-8): 361–364.

Dua R., Rawat J. Diffuse alveolar hemorrhage in a patient of rheumatoid arthritis. *Lung India*. 2014; 31(02): 194–195.

Endo H., Hosono T., Kondo H. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in 6 patients with renal failure and systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1994;21(05):864–870,

Fontenot A.P., Schwarz A., Marvin I. Diffuse alveolar hemorrhage. In: Schwarz M.I., Talmadge E, eds. *Interstitial Lung Disease*. Hamilton, ON, Canada: BC Decker. 2003: 632–656.

Greenspon SA, Krakower CA. Direct evidence for the antigenicity of the glomeruli in the production of nephrotoxic serums. *AMA Arch Pathol*. 1950; 49(3): 291–297.

Guillevin L., Cohen P., Gayraud M., Lhote F., Jarrousse B., Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1999; 78(01): 26–37,

Guillevin L., Durand-Gasselin B., Cevallos R., Gayraud M., Lhote F., Callard P., Amouroux J., Casassus P., Jarrousse B. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum*. 1999; 42(03): 421–435,

Habu Y., Akamatsu K., Kuroda M., Yamagata Y., Yamagata T., Ikeda T., Maeda T., Yukawa S. [Two cases of antineutrophil cytoplasmic antibody-negative generalized Wegener's granulomatosis with alveolar hemorrhage]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 1998; 36(02): 157–163.

Han T.S., Mahon R.T. Wegener's granulomatosis presenting with diffuse alveolar hemorrhage and negative antineutrophilic cytoplasmic antibody test. *Mil Med*. 2006; 171(08): 781–783

Hasleton P.S. Adult respiratory distress syndrome. In: Hasleton P.S., ed. *Spencer's Pathology of the Lung*. New York: McGraw-Hill. 1996: 375–400.

Hoffman G.S., Kerr G.S., Leavitt R.Y. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med*. 1992; 116(06): 488–498.

Ito Y., Arita M., Kumagai S., Takei R., Noyama M., Tokioka F., Nagamoto T., Kawakita C., Asano K., Okita C., Ishida T. Diffuse alveolar hemorrhage in IgA vasculitis with an atypical presentation. *Intern Med*. 2018; 57 (01): 81–84.

Jayne D.R., Marshall P.D., Jones S.J, Lockwood C.M. Autoantibodies to GBM and neutrophil cytoplasm in rapidly progressive glomerulonephritis. *Kidney Int*. 1990; 37(03): 965–970,

Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A., Basu N., Cid M.C., Ferrario F., Flores-Suarez L.F., Gross W.L., Guillevin L., Hagen E.C., Hoffman G.S., Jayne D.R., Kallenberg C.G., Lamprecht P., Langford C.A., Luqmani R.A., Mahr A.D., Matteson E.L., Merkel P.A., Ozen S., Pusey C.D., Rasmussen N., Rees A.J., Scott D.G., Specks U, Stone J.H., Takahashi K., Watts R.A. 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013; 65(01): 1–11.

Jennings C.A., King T.E. Jr, Tudor R., Cherniack R.M., Schwarz M.I. Diffuse alveolar hemorrhage with underlying isolated, pauciimmune pulmonary capillaritis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 155(03): 1101–1109.

Keogh K.A., Specks U. Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *Am J Med.* 2003; 115(04): 284–290.

Koh W.H., Thumboo J., Boey M.L. Pulmonary haemorrhage in Oriental patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1997; 6(09): 713–716 ,

Kostianovsky A., Hauser T., Pagnoux C., Cohen P., Daugas E., Mouthon L., Miossec P., Cordier J.F., Guillevin L; French Vasculitis Study Group (FVSG). Alveolar haemorrhage in ANCA-associated vasculitides: 80 patients' features and prognostic factors. *Clin Exp Rheumatol.* 2012; 30(01, Suppl 70): S77–S82.

Lauque D., Cadranet J., Lazor R., et al. Microscopic polyangiitis with alveolar hemorrhage. A study of 29 cases and review of the literature. *Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies «Orphelines» Pulmonaires (GERM«O»P).* *Medicine (Baltimore).* 2000; (04): 222–233,

Lazor R., Bigay-Gamé L., Cottin V., Cadranet J., Decaux O., Fellrath J.M., Cordier J.F.; Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERMOP); Swiss Group for Interstitial and Orphan Lung Diseases (SIOLD). Alveolar hemorrhage in anti-basement membrane antibody disease: a series of 28 cases. *Medicine (Baltimore).* 2007; 86 (03): 181–193.

Lerner R.A., Glasscock R.J., Dixon F.J. The role of anti-glomerular basement membrane antibody in the pathogenesis of human glomerulonephritis. *J Exp Med.* 1967; 126(6): 989–1004.

Lin Y., Zheng W., Tian X., Zhang X., Zhang F., Dong Y. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis complicated with diffuse alveolar hemorrhage: a study of 12 cases. *J Clin Rheumatol.* 2009; 15(07): 341–344,

Mark E.J., Ramirez J.F. Pulmonary capillaritis and hemorrhage in patients with systemic vasculitis. *Arch Pathol Lab Med.* 1985; 109: 413Y418.

Marten K., Schnyder P., Schirg E., Prokop M., Rummeny E.J., Engelke C.I. Pattern-based differential diagnosis in pulmonary vasculitis using volumetric CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2005; 184 (3): 720–33,

Myers J.L., Katzenstein A.L. Wegener's granulomatosis presenting with massive pulmonary hemorrhage and capillaritis. *Am J Surg Pathol.* 1987; 11(11): 895–898.

Nakabayashi K., Fujioka Y., Nagasawa T., Kimura T., Kojima K., Arimura Y., Yamada A. Dual myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody- and antiglomerular basement membrane antibody-positive cases associated with prior pulmonary fibrosis: a report of four cases. *Clin Exp Nephrol.* 2011; 15(04): 614.

Naniwa T., Banno S., Sugiura Y., Yokota K., Oosawa T., Maeda S., Hayami Y., Takahashi N., Ueda R., Matsumoto Y. Pulmonary-renal syndrome in systemic sclerosis: a report of three cases and review of the literature. *Mod Rheumatol.* 2007; 17(01): 37–44.

Nasser, M., & Cottin, V. Alveolar Hemorrhage in Vasculitis (Primary and Secondary). *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine.* 2018; 39(04): 482–493.

Oh J.S., Lee C.K., Kim Y.G., Nah S.S., Moon H.B., Yoo B. Clinical features and outcomes of microscopic polyangiitis in Korea. *J Korean Med Sci.* 2009; 24(02): 269–274).

Quadrelli S., Dubinsky D., Solis M., Yucra D., Hernández M., Karlen H., Brigante A. Immune diffuse alveolar hemorrhage: clinical presentation and outcome. *Respir Med.* 2017; 129: 59–62.

Sablé-Fourtassou R., Cohen P., Mahr A., Mahr A., Pagnoux C., Mouthon L., Jayne D., Blockmans D., Cordier J.F., Delaval P., Puechal X., Lauque D., Viallard J.F., Zoulim A., Guillevin L.; French Vasculitis Study Group. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med.* 2005; 143(09): 632–638.

Sablé-Fourtassou R., Cohen P., Mahr A., Pagnoux C., Mouthon L., Jayne D., Blockmans D., Cordier J.F., Delaval P., Puechal X., Lauque D., Viallard J.F., Zoulim A., Guillevin L.; French Vasculitis Study Group. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med.* 2005; 143(09):632–638.

Sakamoto A., Ashitani J., Imai K., Arimura Y., Yanagi S., Matsumoto N., Nakazato M. A case of diffuse alveolar hemorrhage occurring during the course of rheumatoid arthritis. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2010; 48(09): 672–676,

Schwarz M.I., Brown K.K. Small vessel vasculitis of the lung. *Thorax.* 2000; 55(06): 502–510.

Schwarz M.I., Zamora M.R., Hodges T.N., Chan E.D., Bowler R.P., Tuder R.M. Isolated pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage in rheumatoid arthritis and mixed connective tissue disease. *Chest.* 1998; 113(06): 1609–1615.

Sinico R.A., Di Toma L., Maggiore U., Bottero P., Radice A., Tosoni C., Grasselli C., Pavone L., Gregorini G., Monti S., Frassi M., Vecchio F., Corace C., Venegoni E., Buzio C. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(09): 2926–2935.

Sinico R.A., Di Toma L., Maggiore U. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2005;52(09): 2926–2935,

Specks U. Diffuse alveolar hemorrhage syndromes *Curr Opin Rheumatol.* 2001 Jan; 13(1): 12–7.

Travis W.D., Colby T.V., Lombard C., Carpenter H.A. A clinicopathologic study of 34 cases of diffuse pulmonary hemorrhage with lung biopsy confirmation. *Am J Surg Pathol.* 1990; 14: 1112Y1125.

Travis W.D., Colby T.V., Lombard C., Carpenter H.A. A clinicopathologic study of 34 cases of diffuse pulmonary hemorrhage with lung biopsy confirmation. *Am J Surg Pathol.* 1990; 14(12): 1112–1125.

Wegener F. Über generalisierte, septische Gefässerkrankungen. *Verhandl. Deutsch Gesellsch. Pathol.*, 29: 202–210.

Wegener F. Über eine eigenartige rhinogene Granulomatose mit besonderer Beteiligung des Arteriensystems und der Nieren. *Beitr. Pathol. Anat. Allg. Pathol.*, 102: 36–68.

Yang G., Tang Z., Chen Y., Zeng C., Chen H., Liu Z., Li L. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in Chinese patients with anti-GBM crescentic glomerulonephritis. *Clin Nephrol.* 2005; 63(06): 423–428,

Zamora M.R., Warner M.L., Tuder R., Schwarz M.I. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome. *Medicine(Baltimore).* 1997; 76(03): 192–202.

Глава 6

Чем обусловлена КТ семиотика COVID–19? (Кармазановский Г.Г.)

После ознакомления с содержанием книги, прочтения в ней первых глав, зная, что в конце книги имеются главы о морфологических характеристиках легких при COVID–19, читатель вправе задаться вопросом: а почему, собственно, выбрано такое название этой главы?

Для такой формулировки названия у нас имеются соображения, основанные на представлении, что *не все симптомы COVID–19 возможно изучать прямым сопоставлением данных морфологических исследований тел умерших и данных КТ.*

Во-первых, не все пациенты с прогрессирующим заболеванием умирали вскоре после предшествующего КТ-исследования. Между этими событиями мог быть существенный временной «зазор», в течение которого картина изменений в легких могла меняться. А это значит, что сопоставление результатов таких исследований становится непрямым.

Известно, что делая «сопоставления», авторы признавали условность выбора зон в легких, описываемых при сравнении. То есть, КТ «картина» этих зон лишь примерно похожа на проявления болезни в них.

По данным морфологических исследований и по возрастающей лучевой нагрузке при исследовании легких больных COVID–19 при использовании низкодозового протокола КТ ясно, что воздушность легочной паренхимы при этой болезни падает существенно (в прямом смысле наступает «опеченение» легочной ткани). Однако, на ранних стадиях болезни мы видим симптомы COVID–19 на фоне практически сохраненной окружающей легочной паренхимы.

Таким образом, *особенно при «малых формах» заболевания и в начальный период его прогрессии говорить о КТ семиотике новой коронавирусной инфекции, основываясь исключительно на данных морфологических исследований умерших от длительного и прогрессирующего процесса в легких, не корректно.*

Кроме того, мы все знаем, что картина «живого легкого», с его сосудами, заполненными артериальной, венозной кровью и лимфой, с расправленными, воздушными альвеолами, отличается от таковой на гистологическом срезе, законсервированном фиксирующим раствором. Особенно это касается неригидных сосудов и их содержимого, которое чаще всего на гистологическом срезе в просвете сосуда уже отсутствует.

Все эти доводы легли в основу предположения, что КТ дышащего легкого может *дополнить* объективные данные, которые мы получаем при привычном морфологическом исследовании.

Безусловно, в медицинской практике применяется технология тонкоигльной пункции легких под контролем КТ. Однако, в силу специфики рассматриваемого заболевания, травмирование легочной ткани и возможное кровотечение могут усугубить его проявления, что связано с риском для пациента.

Поэтому остается одно – попытаться на основе имеющихся представлений о патофизиологии и патоморфологии процессов в легких осмыслить появление КТ симптомов и их динамику в процессе лечения больных COVID–19.

Практически все исследователи признают, что без симптома «матового стекла» в легких картину COVID–19 нельзя считать достоверной. Однако парадокс – все, что мы привыкли описывать в легких, используя определенные термины, при новой коронавирусной инфекции имеет в своей основе несколько иное морфологическое наполнение (в прямом и переносном смысле).

Итак, «матовое стекло».

В начале «ковидной эпопеи» даже звучали официальные заявления патологоанатомов, что «у зараженных коронавирусной инфекцией наблюдается специфическое поражение легких, которое не похоже на пневмонию (<https://www.poisknews.ru/koronavirus/eto-nikakaya-ne-pnevmoniya-patologoanatom-o-COVID-19/>).

Закономерно возникает вопрос: *насколько КТ признак «матовое стекло» специфичен и чем он обусловлен при COVID–19?*

«Симптом помутнения легочной паренхимы по типу «матового стекла» – неспецифический радиологический симптом, отражающий различные патологические изменения в лёгочной ткани на уровне альвеол. Визуализируется при компьютерной томографии как туманное, матовое снижение прозрачности лёгочной ткани с дифференцируемым рисунком сосудов и бронхов на этом фоне» (https://ru.wikipedia.org/wiki/Симптом_«матового_стекла»).

Примером этого описания в «Википедии» может служить следующее наше наблюдение (рис.6.1).

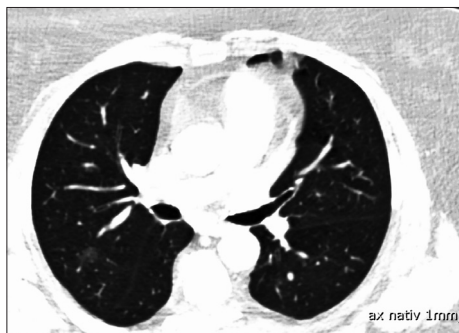


Рис.6.1. КТ легких.

*Пациентка 67 лет. *

Март 2019.

Изменения в S2 правого легкого по типу «матового стекла» со слабо положительной динамикой, вероятно воспалительного характера.

«Слабо положительная динамика» у этой пациентки – это изменения, наступившие через 4 месяца

При COVID–19 динамика изменений молниеносна. И на ней, в основном, и базируется постановка диагноза (рис.6.2).

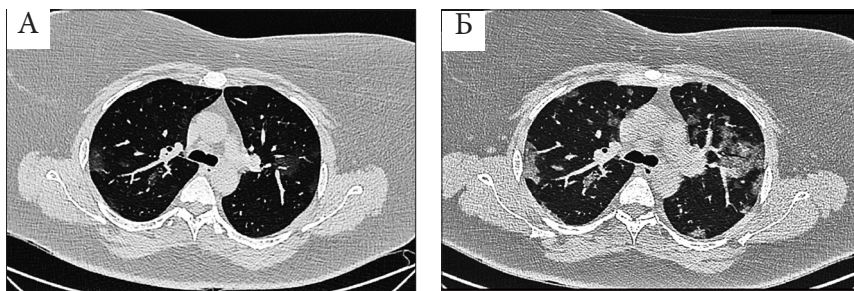


Рис.6.2. КТ легких при COVID–19. А – с обеих сторон в легких выявляются зоны помутнения по типу «матового стекла». Его структура нежная. Некоторые зоны еле заметны. Б – спустя 5 дней «матовое стекло» имеет более выраженную структуру и очертания. Оно явно более плотное

Распад гемоглобина под воздействием SARS-CoV-2, токсическое воздействие на эпителиальные клетки альвеол продуктов распада, появление в альвеолах белых кровяных телец, слизи, детрита разрушенных клеток ткани легкого – все это способствует локальному, очаговому повышению плотности по типу «матового стекла».

Разумеется, это вовсе не то «матовое стекло», которое описывается при хронических воспалительных заболеваниях легкого, прежде всего потому, что этот признак при COVID–19 подвергается достаточно быстрым динамическим изменениям. «Субстрат» таких динамических изменений можно оценить лишь изучая картину живого легкого (рис.6.3).

«Нежное матовое стекло», наблюдаемое вначале заболевания, обязательно должно стать более плотным (нарастание отека и заполнение просвета альвеол жидкостью и взвесью плотных частиц). Затем «матовое стекло», как сухофрукт, «подсыхает», оставаясь прежнего сечения или уменьшаясь в размерах, становится более плотным. Очевидно, что при этом из просвета альвеол и интерстиция уходит депонированная жидкость.

Создаются условия для формирования «ретикулярной ткани», а затем и «консолидации» (рис.6.4).

«Матовое стекло» при COVID–19 морфологически обусловлено поражением альвеол и воспалительными изменениями сосудов, в том числе лимфатических. Последнее наиболее вероятно.

О «заинтересованности» сосудов свидетельствует тот факт, что многие зоны «матового стекла» формируются именно вокруг сосудов (рис.6.5).

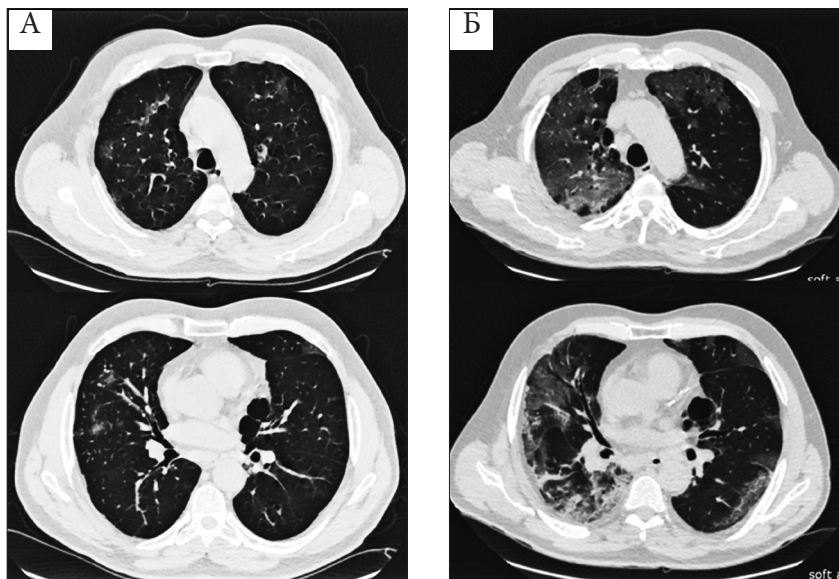


Рис.6.3. Динамика, прогрессия COVID-19. А – первичная КТ (18.04.2020) при поступлении пациента. Динамическая нерезкость изображения обусловлена кашлем пациента во время исследования (то есть, он испытывает трудности при задержке дыхания). В средних полях небольшие, нетипичные зоны «матового стекла». Б – спустя 5 дней (23.04.2020) резкое увеличение площадей «матового стекла», появление признаков «бульжной мостовой». «Черная бронхограмма»

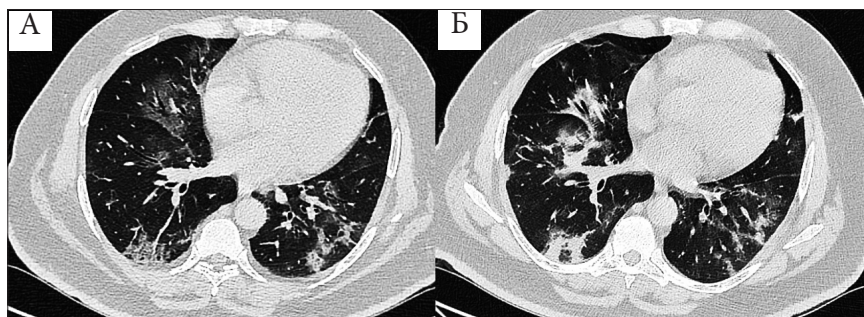


Рис. 6.4. КТ легких. Прогрессирование изменений «матового стекла», свидетельствующее об обратном развитии деструктивно-воспалительного процесса. А – «матовое стекло» в правом легком и зоны ретикулярных уплотнений в левом легком. Б – при повторном исследовании – слева «матовые стекла» стали более плотными, а плотные «матовые стекла» справа трансформировались в зоны консолидации



Рис. 6.5. Фокусы «матового стекла» имеют плотную зону в центре. Этой плотной зоной является сосуд

Естественно, что перед нами встал вопрос, *а вокруг каких сосудов формируется «матовое стекло»?*

Бурная публикационная активность, обусловленная изучением семиотики COVID-19, сопровождается не менее активной борьбой за первенство в описании выявленных симптомов новой коронавирусной болезни.

На примере *«сосудистых изменений в легких при COVID-19»* продемонстрируем лишь часть такой «борьбы», но именно она приближает нас к пониманию истины.

Итак, *при COVID-19 имеются сосудистые изменения в легких на КТ грудной клетки (Salehi S. et al., 2000).*

Xie et al. (2020) описали «увеличение сосудов» в легких. Однако точное определение и распространенность этого «феномена» при КТ грудной клетки в их исследовании не представлено.

Согласно более поздним данным, «увеличение сосудов» на КТ грудной клетки, по-видимому, является неспецифической терминологией, относящейся как к утолщению стенок сосудов, так и к расширению их просвета в областях «помутнения» легких (то есть, «матового стекла») (*Ye Z. et al., 2000; Bai H.X. et al., 2000*).

Несмотря на очевидную разницу между «утолщением стенки сосуда» и «расширением его просвета», в некоторых исследованиях эти термины, по мнению *Salehi S. et al. (2000)*, используются как синонимы.

Именно *Salehi S. et al. (2000)* отметили неуверенность авторов в использовании и точном определении этих терминов при описании эффекта вовлечения легочных сосудов в «матовое стекло».

Очевидно, что независимо от используемой терминологии, появление этого признака следует считать результатом провоспалительных факторов, вызывающих повреждение сосудов, и он отражает реактивную эктазию сосудов.

Albarello F. et al. (2020) изучали КТ грудной клетки двух пациентов COVID–19 с гипертрофированными легочными сосудами в областях новых поражений легких. Авторы полагали, что этот признак может иметь прогностическое значение при ухудшении состояния больного и прогрессировании процесса в легких.

Zhao W. et al. (2020) сообщили об «увеличении сосудов в зоне поражения» у 71% (72/101) пациентов COVID–19 и предположили, что возможной основной причиной таких изменений является острая воспалительная реакция.

Bai H.X. et al. (2020) сообщили о «утолщении сосудов» у 59% (129/219) пациентов COVID–19 и указали на это как на отличительный фактор по сравнению с пневмонией, не связанной с COVID–19.

Caruso D. et al. (2020) описали «увеличенные субсегментарные сосуды» с неясной причиной возникновения этого признака и установили, что в областях «матового стекла» «увеличенными» следует считать сосуды более 3 мм в диаметре. По их данным, признак наблюдался у 90% (52/58) пациентов с лабораторно подтвержденным COVID–19.

Zhou S. et al. (2020) для описания расширения сосудов внутри очага поражения с распространенностью 56% (35/62) использовали термин «признак микрососудистого расширения».

Что касается тромбозмболии легочной артерии, *Salehi S. et al. (2020)* согласны с *Qanadli S.D. et al. (2020)* и *Chen et al. (2020, неопубликованные данные)*, что больные COVID–19 могут подвергаться риску острой тромбозмболии легочной артерии.

Однако диагноз тромбозмболии легочной артерии ставится на основании КТ-ангиографии легких, а не по данным КТ грудной клетки без контрастного усиления (*Salehi S. et al., 2020*).

По поводу мнения *Salehi S. et al. (2020)* следует отметить, что процедура МСКТ ангиографии у таких пациентов рискованна, потому что, в первую очередь, высок риск микротромбозмболий сосудов почек. И, если проводить контрастные исследования, то их следует выполнять по строгим клиническим показаниям (рис.6.6).

Прогрессирование тяжести заболевания сопровождается заметным расширением легочных сосудов (рис.6.7–6.8).

Профессор Юдин А.Л., который рецензировал рукопись этой главы, предложил дополнить констатацию факта «расширения легочных сосудов» объяснением возможных его причин: «Мы видим утолщение

не только и не столько сосудов, сколько перибронховаскулярного интерстиция, в котором имеются, в том числе, лимфатические протоки. И вообще, ткань эта подвержена как отеку, так и клеточной иммунной пролиферации».

Дополнение справедливое и существенное. Оно расширяет наши представления о компьютерно-томографической «фиксации» патоморфологических изменений в легких, обусловленных вирусом SARS-CoV-2.

Наши КТ исследования с контрастным усилением, выполненные по показаниям у некоторых больных COVID-19 (при подозрении на ТЭЛА и острые заболевания органов брюшной полости), показали, что фокусы «матового стекла» формируются как вокруг ветвей легочных вен, так и вокруг ветвей легочных артерий (рис.6.6).

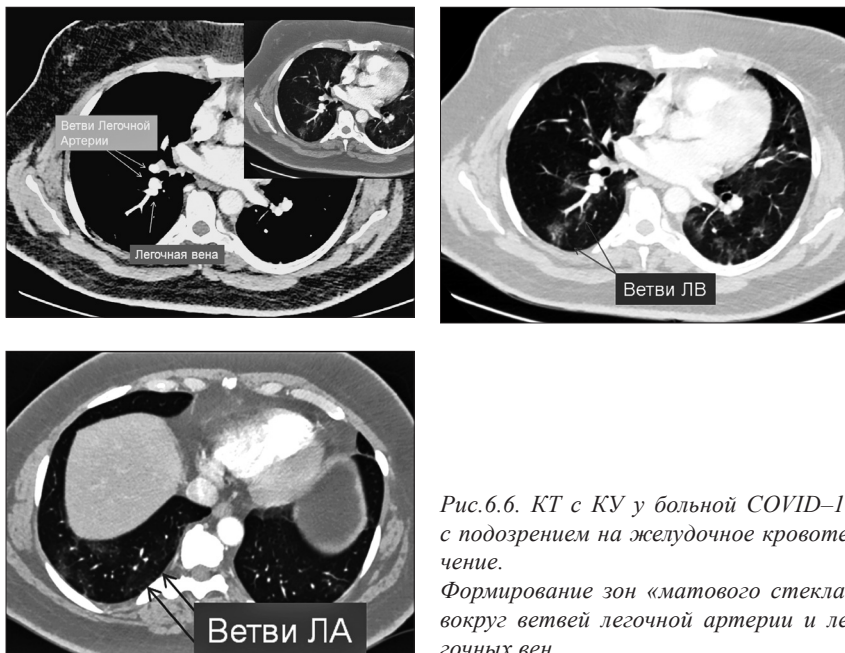


Рис.6.6. КТ с КУ у больной COVID-19 с подозрением на желудочное кровотечение.

Формирование зон «матового стекла» вокруг ветвей легочной артерии и легочных вен

Выше мы умышленно привели данные из раздела «дискуссия» письма Salehi S. et al. (2020), чтобы подчеркнуть, что все описывают «сосуды», но никто не детализировал, какие именно сосуды «участвуют» в построении «паттернов» COVID-19.

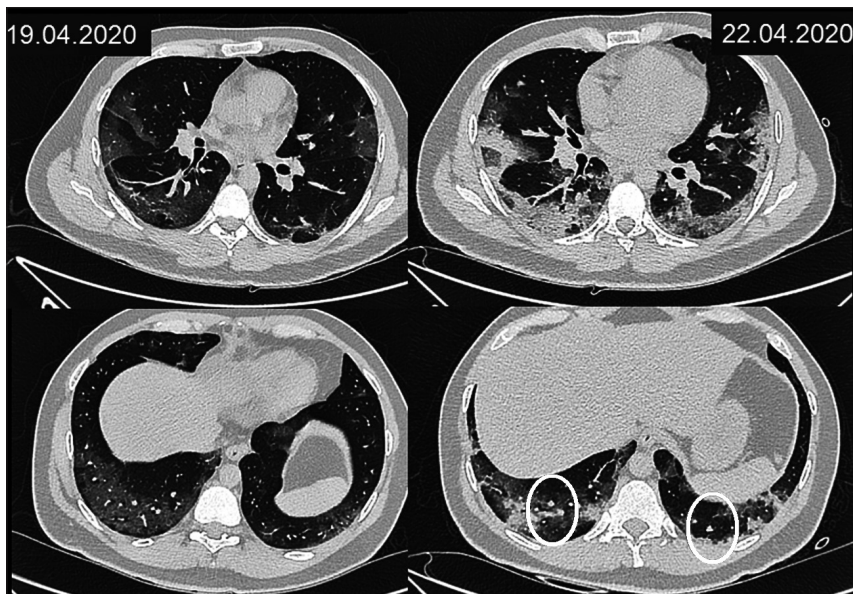


Рис.6.7. КТ легких больного COVID-19 в динамике. Температура 36,8С. Состояние тяжелое, дыхание самостоятельное. При повторном исследовании сосуды шире, чем при первичном исследовании (отмечены зелеными эллипсами)

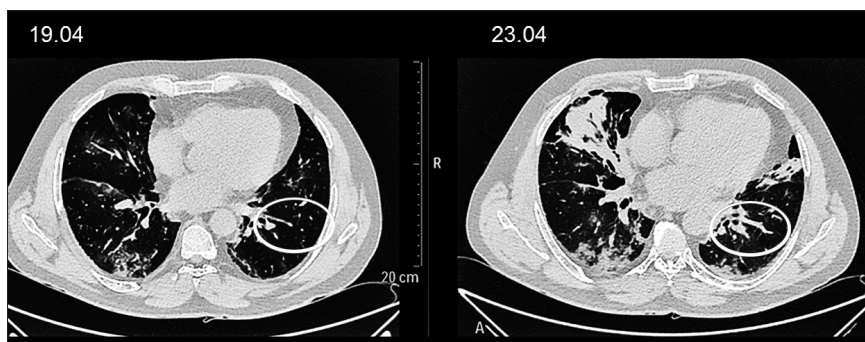


Рис.6.8. КТ легких. Пациентка 53 года. Два теста на COVID-19 отрицательные. Уровень сатурации кислорода 96%. При повторном исследовании «матовое стекло» трансформировалось в зоны консолидации. Легочные сосуды стали шире (эллипс)

А ведь в «зону интереса» лучевого диагноста (рентгенолога) при оценке легких кроме альвеол, ветвей легочных артерий и легочных вен неминуемо попадают анастомозы систем легочных и бронхиальных вен, а также лимфатические сосуды.

Другими словами, лимфостаз и видимые лимфатические сосуды играют не последнюю роль в формировании «образа» легочного поражения при COVID–19.

В наших повседневных исследованиях и оценке динамики процесса в легких мы обратили внимание, что даже при выраженном воспалении, оно все равно ограничено долей, а плевра играет роль своеобразной «китайской стены», которая утолщается в зоне воспаления, но не «пропускает» инфильтрацию на соседнюю долю. А если в соседней доле (с противоположной стороны плевры) также имеется инфильтрация, то она будет иметь происхождение от «своих» бронхов и альвеол (рис.6.9-6.10).

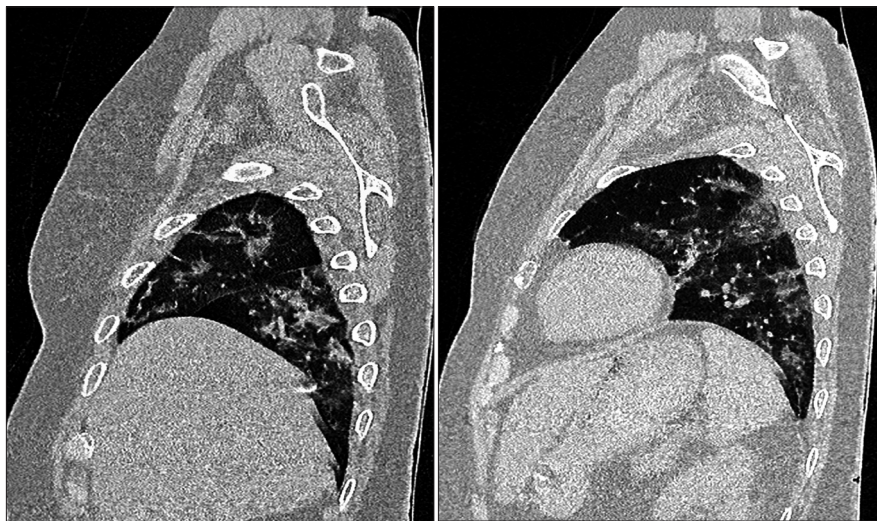


Рис.6.9. Плевра в зоне воспаления утолщается и «держит» воспаление

Поэтому, когда мы упоминаем «матовое стекло», уместно говорить о легочных сосудах вообще, не забывая и о лимфостазе вокруг сосудов.

Задолго до COVID–19 в эксперименте было показано, что потеря экспрессии ACE-2 у мышей-мутантов приводила к повышенной проницаемости сосудов, увеличению отека легких, накоплению нейтрофилов и ухудшению функции легких (Kuba K. et al., 2006).

Лимфатические сосуды дренируются в глубокие слои плевры и в глубокие внутрилегочные вены, которые берут свое начало как лимфатические капилляры вокруг респираторных и терминальных бронхиол во внутриацинарных и внутридольковых септах, образуя первоначально лимфатические сети. Эти сети соединены со сплетениями лимфатических сосудов вокруг ветвей легочной артерии, легочных вен и бронхов (Prives M. et al., 1985) и, вероятно, вносят свой вклад в формирование симптома «грубого мощения» (рис.6.11).



Рис.6.10. «Матовое стекло» четко ограничено «демаркационными линиями» – плевральными листками средней доли правого легкого

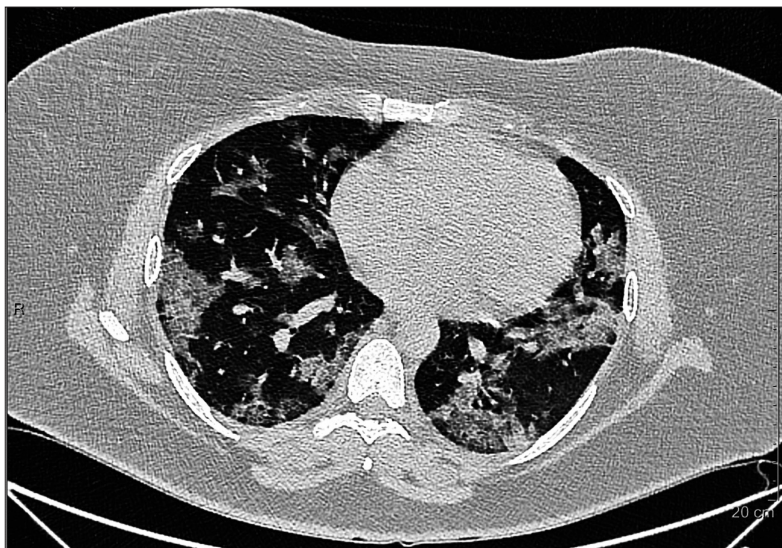


Рис. 6.11. Широкие сосуды внутри и на периферии плотного «матового стекла». Начальные проявления «грубого мощения»

Скорее всего, «грубое мощение» в «чистом виде», то есть без признаков «матового стекла» – это сочетание расширенных лимфатических и венозных сосудов разного калибра с наличием воспаления

стенок, о чем свидетельствует «размытость» контура», и без такового (рис. 6.12).

Увеличение дренажной функции способствует уменьшению проявлений «булыжной мостовой» («грубого мощения»).

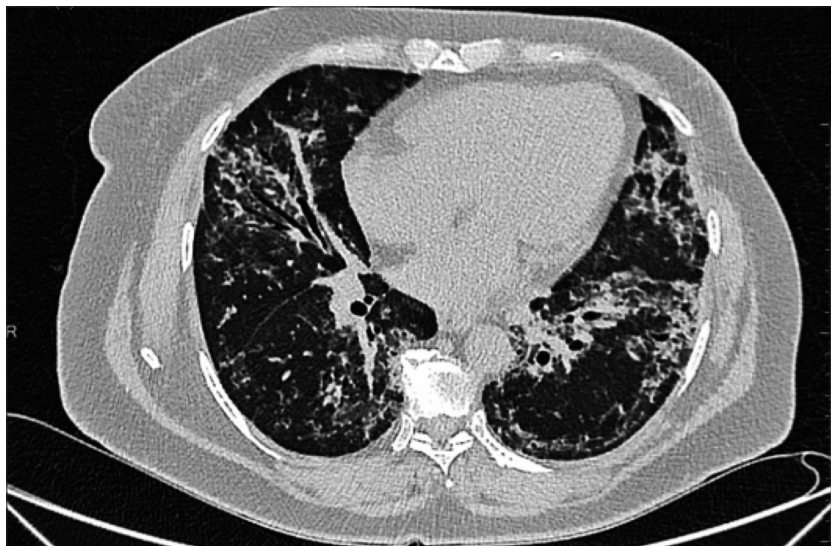


Рис. 6.12. Симптом «грубого мощения» или «булыжной мостовой» резко доминирует над проявлениями «матового стекла»

Исходя из принципа, что все процессы в организме, вне зависимости от органа, протекают по общим закономерностям, а значит, имеют сходную КТ-картину, мы решили сопоставить данные о «матовом стекле» с изученным нами несколько десятилетий назад КТ симптомокомплексом лимфедемы нижних конечностей.

Лимфедема может выступать в данном случае моделью для сравнения, так как в дистальных отделах нижней конечности (рис.6.13а) превалируют фиброзные изменения подкожной жировой ткани, в то время как на бедре (в проксимальных отделах) доминирует лимфостаз, то есть имеется уплотнение жировой клетчатки и расширение лимфатических и венозных сосудов (рис. 6.13б).

По нашему мнению, именно лимфостаз и последующее его исчезновение являются основой для проявления КТ симптома «подсушенное матовое стекло». По мере восстановления дренажной функции плевры, диаметр визуализируемых при КТ сосудов в легких уменьшается.

Поэтому «расширение сосудов» должно трактоваться как проявление массивного воздействия коронавируса на ACE-2 рецепторы (тогда «расширение» укладывается в «логику» взаимодействия вирус SARS-CoV2 – рецептор ACE-2), а «исчезновение утолщения плевры»,

должно рассматриваться как индикатор ослабления или исчезновения такого взаимодействия (рис.6.14-6.15).

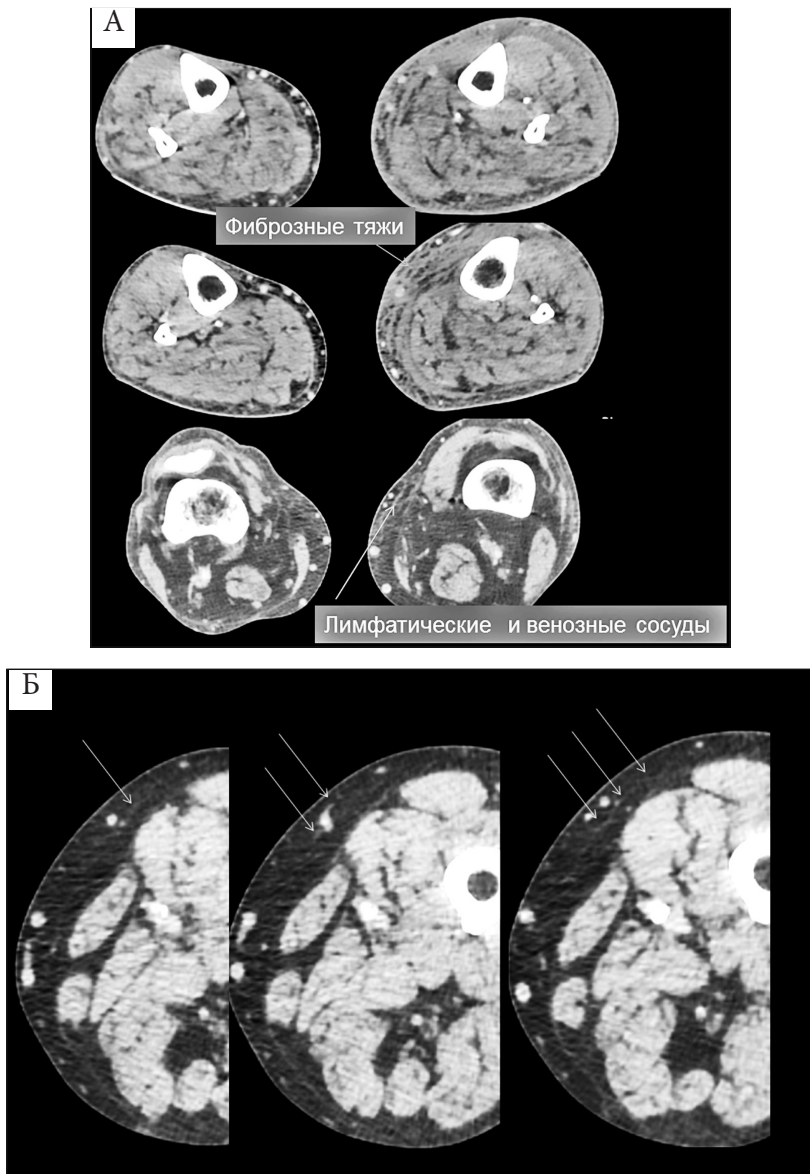


Рис. 6.13. Лимфедема нижних конечностей. А – Визуализация фиброзных тяжей, венозных и лимфатических сосудов на голени. Б – Лимфатические и венозные сосуды, образующие радиальную или полициклическую «исчерченность» на бедре

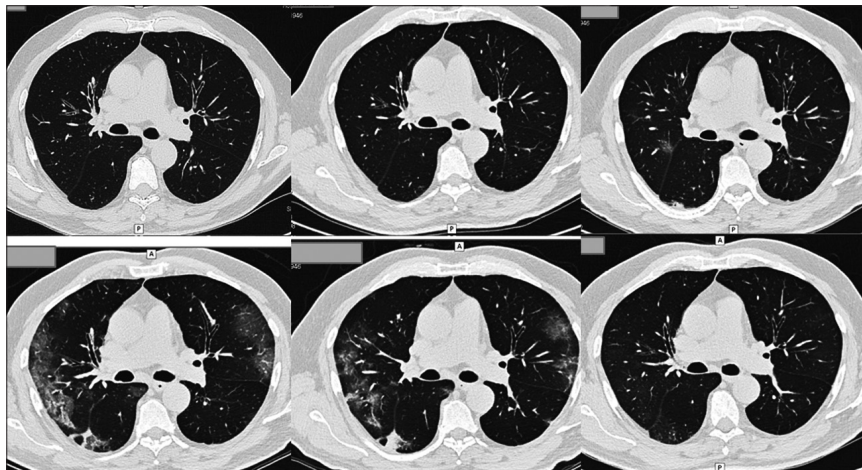


Рис. 6.14. Серия КТ, показывающая прогресс и регресс заболевания. Динамика толщины плевры особенно демонстративна слева

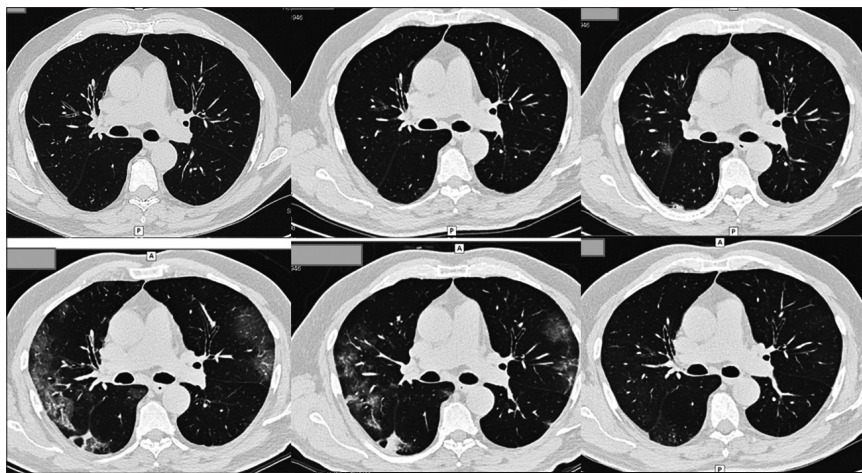


Рис. 6.15. Серия КТ. Прогресс и регресс заболевания и динамика толщины плевры (особенно заметна справа)

Существуют еще два аспекта, связанные с COVID-19, которые «остаются за кадром» при изучении КТ легких таких пациентов.

Первое – от чего же зависит выраженность КТ-картины поражения легких (локализация в сегментах, обилие «матовых пятен»).

Исходя из механизма заражения, мы предположили, что клиническая картина «боль в горле» является проявлением начала заболевания как такового. А затем возможно несколько механизмов поражения легких.

Так как эпидемиологи настоятельно рекомендуют мыть руки, механическая «переноска» вируса играет важнейшую роль в патогенезе заболевания.

Исходя из этой предпосылки и оценивая различные «типичные картины» изменений в легких, мы предположили, что в основе «первичного» поражения легких лежит занос в дыхательные пути микрочастиц из носоглотки вместе с вдыхаемым воздухом, причем во время сна, при длительной «экспозиции» патогена.

Вероятно, ночное апноэ способствует более дистальному поражению бронхиального дерева и альвеол, так как после задержки дыхания происходит форсированный вдох. Как правило, страдающие апноэ спят с открытым ртом и пересохшими слизистыми, что способствует более легкому и интенсивному «отшелушиванию» микрочастичек, содержащих активные вирусы, с покровных поверхностей носа и ротоглотки.

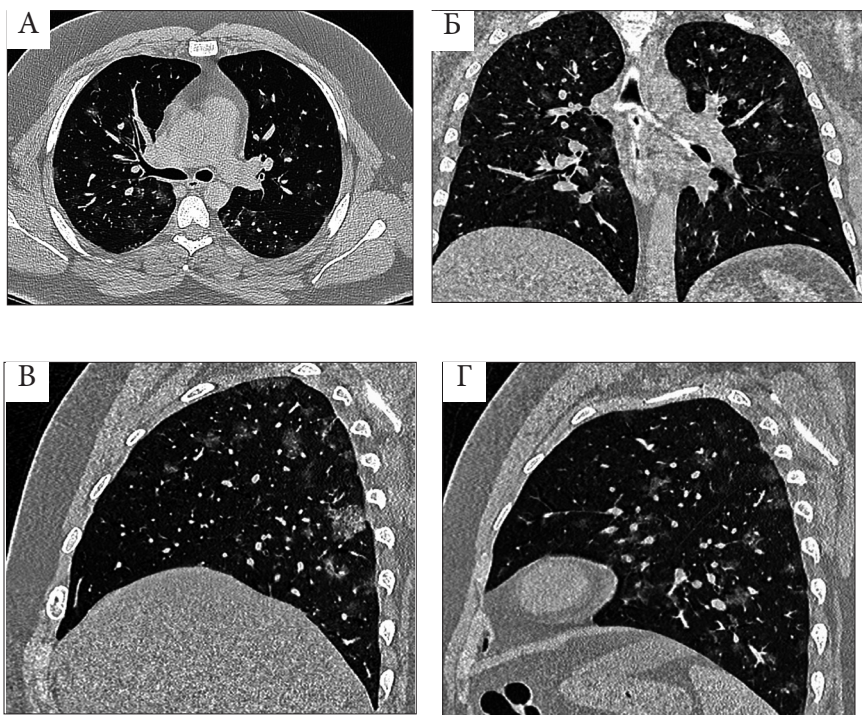


Рис. 6.16. Тип КТ-картины «участник фуршета». А-Г – равномерное «обсеменение» «матовыми стеклами» по всему объему легких. Очевидно, при длительной «экспозиции» при вертикальном положении тела пациента, когда контакт заражающегося с больным человеком происходит «лицом к лицу» на протяжении длительного времени (вдыхание «общего воздуха»)

Приведем несколько примеров, подтверждающих право на существование подобной гипотезы, в рамках которой мы предлагаем несколько вариантов типичной КТ-картины проявлений заболевания в легких: «участник фуршета», «любитель спать на боку», «беспокойно спящий», «любитель спать на спине» (рис.6.16-6.19).



Рис. 6.17. Тип КТ-картины «любитель спать на боку». Обратите внимание, что поражены латеральные отделы левого легкого и медиальные отделы правого (А,Б). Для большей наглядности аксиальный снимок (а) повернут на левый бок (В)

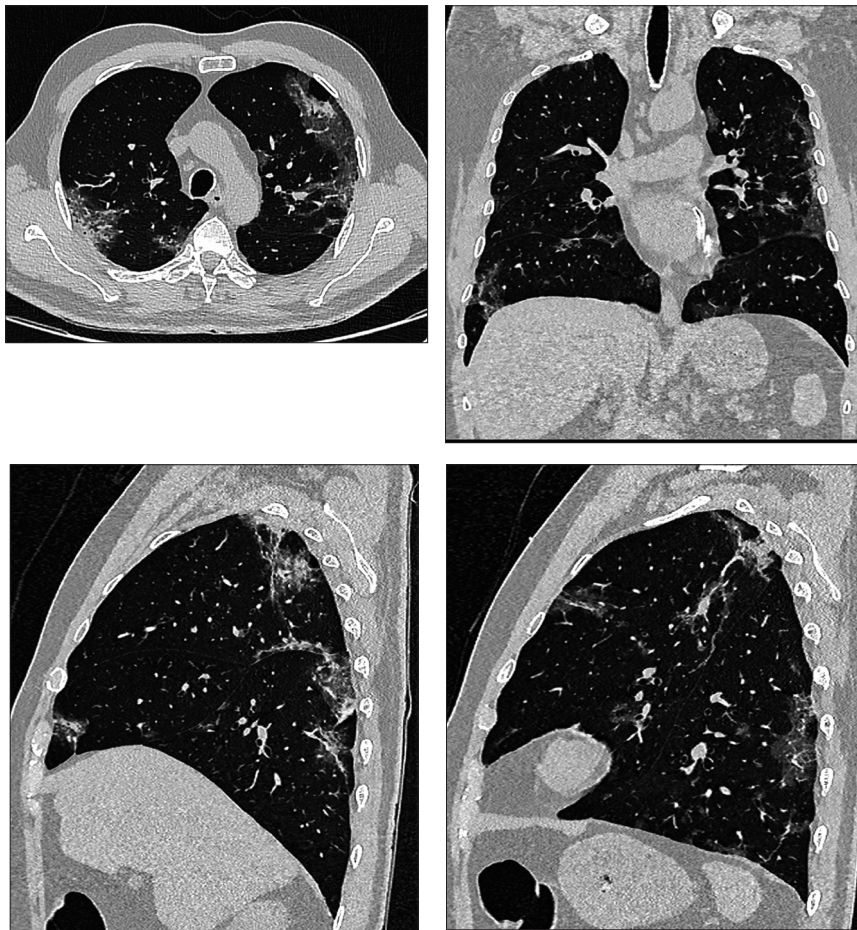


Рис. 6.18. Тип КТ-картины «беспокойно спящий». Во сне пациент ворочается с боку набок. Поражена периферия обоих легких. Есть первичные зоны консолидации и «свежие» матовые стекла, что может свидетельствовать о поступлении очередной, «свежей» порции микрочастиц с вирусами в процессе сна на следующий день и в последующие дни

Как уже было показано выше, у многих пациентов в зоне «матового стекла» имеется признак «размытости контуров сосудов». Вероятно, это отражение еще одного пути проникновения вируса в легочную ткань – через рецепторы ACE-2 в легочных сосудах. И этот путь уже не зависит от фаз бодрствования и сна пациента, а, скорее всего, отражает генерализованное воздействие вируса на сосудистую систему организма больного.

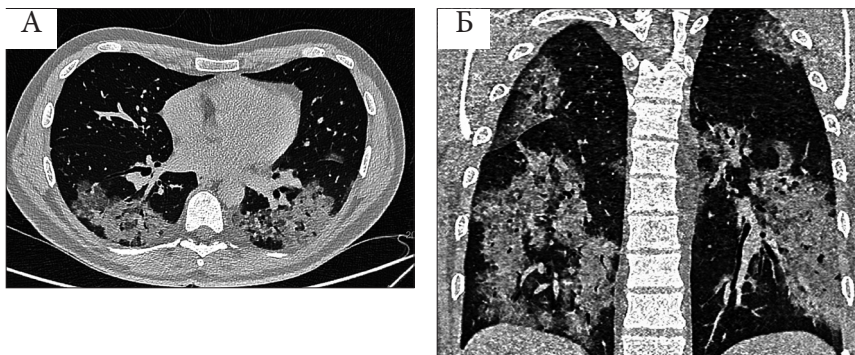


Рис. 6.19. Тип КТ-картины «любитель спать на спине». А – свежее и «подсушенное» «матовое стекло» в обоих легких, что, вероятнее всего, является признаком повторного поступления вируса через рецепторы бронхов и альвеол. Б – фронтальное изображение – поражение дорзальных отделов всех сегментов обоих легких

Второе – почему же мы наблюдаем столь разнообразные проявления COVID-19 в легких?

Гипотетически можно представить «идеальную» кривую развития и течения изменений в легких при COVID-19 (рис. 6.20). При этом первое КТ может быть выполнено в самом начале заболевания, когда признаков матового стекла еще может и не быть или в период формирования «яркой картины», или в период затухания проявлений.

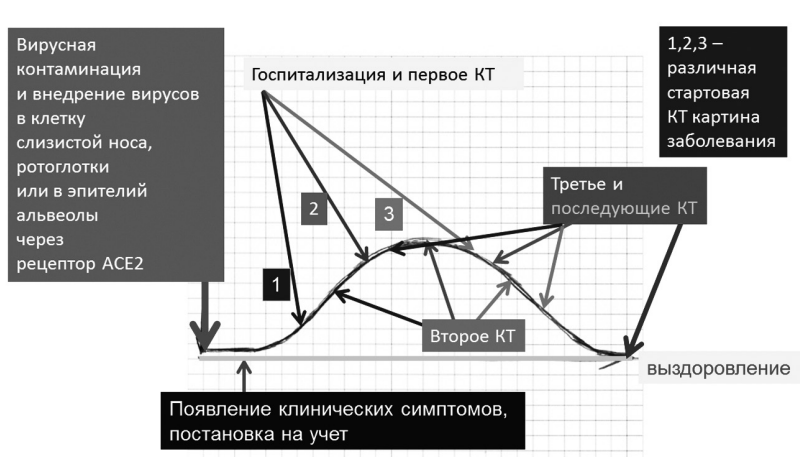


Рис. 6.20. Гипотетическая кривая развития и течения изменений в легких при COVID-19, на которую наложены «дни выполнения первичного и последующих КТ-исследований»

Наиболее типичные КТ-картины течения COVID-19 при разных сценариях приведены ниже (рис.6.21-6.24).

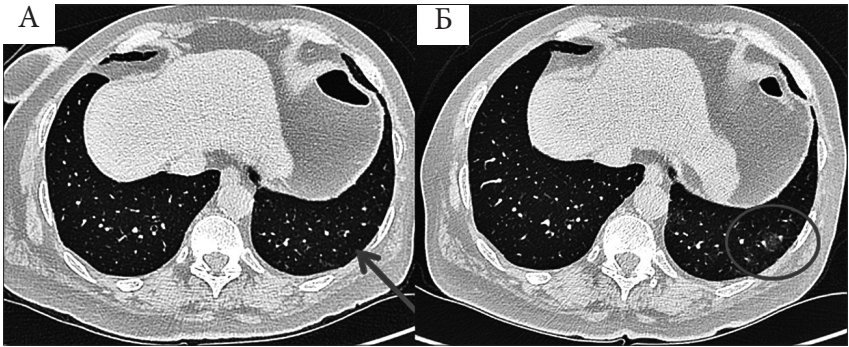


Рис. 6.21. Стартовая КТ картина вариант 1. А – зона интереса отмечена стрелкой, первая ПЦР отрицательная. Б – через 5 суток появились зоны «матового стекла» (часть из них отмечена эллипсом)

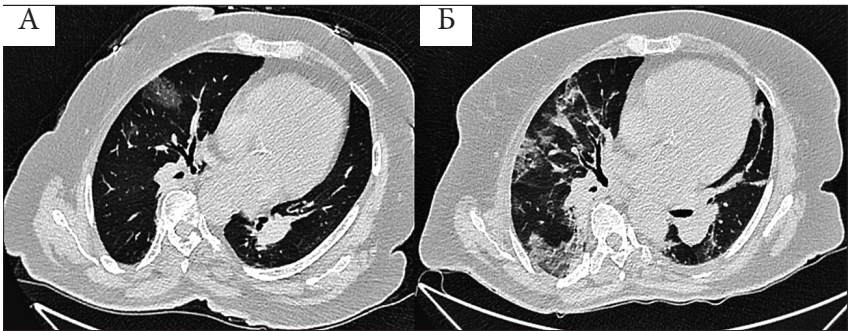


Рис. 6.22. Стартовая КТ картина вариант 2. А – «матовое стекло» в передних отделах среднего поля правого легкого. Остальные зоны «помутнения» лишь можно предположить как справа, так и слева. Б – при повторном исследовании отмечается прогрессия заболевания. Ретикулярные тяжи и зоны консолидации с обеих сторон

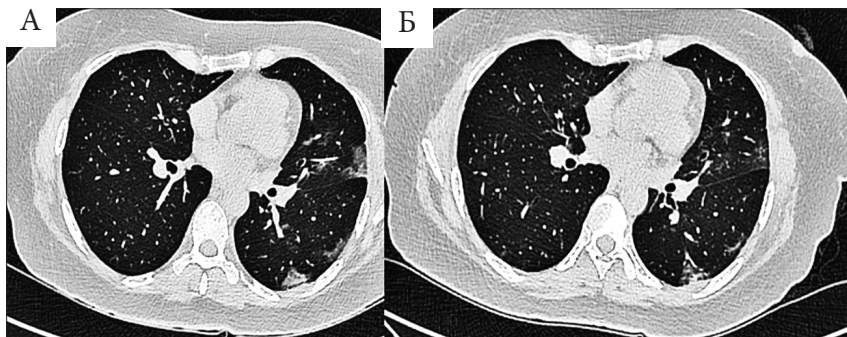


Рис. 6.23. Стартовая КТ картина вариант 2. А – поражение периферического отделов левого легкого. Свежие и «подсушенные» «матовые стекла». Б – при повторном исследовании выявляются ретикулярные изменения, симптом «грубого мощения» и рассасывание «матового стекла»

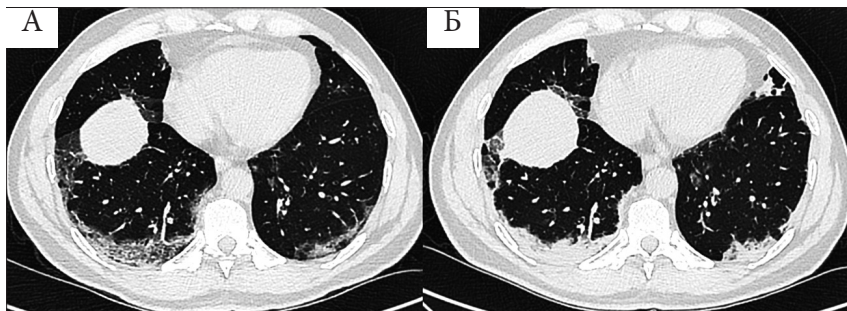


Рис. 6.24. Стартовая КТ картина вариант 3. А – симптом «грубого мощения». Б – при контрольном исследовании отмечается консолидация и «подсушивание» «матовых стекол»

Какие общие выводы можно сделать, анализируя феномен «матового стекла» при COVID-19 и все последующие события, связанные с его эволюцией?

В легких элементы анатомической структуры расположены столь близко друг к другу, что бессмысленно искать привязку «матового стекла» к сосуду одной из систем гемоциркуляции.

Похоже, что пусковым механизмом формирования симптома «матового стекла» является момент «сцепки» вируса SARS-CoV2 с рецептором ACE-2, с последующим проникновением вируса в альвеолярную

клетку и ее деструкцией. Накопление множества таких разрушенных клеток в легочной дольке в сочетании с процессом гемолиза эритроцитов приводит к увеличению числа пораженных долек и более выраженной признаку «матового стекла» в легких.

По механизму распространения воспаления и деструкции (конечно же, не по этиологии) процесс поражения альвеол вирусом и «выводом их из строя» (из процесса газообмена) напоминает прогрессирование воспаления при остром панкреатите.

Далее идет каскад изменений, которые принято называть «разнообразными проявлениями» COVID–19 при КТ легких.

На самом же деле, течение заболевания укладывается в картину некой параболической кривой, на которую можно «наложить» начало заболевания, прогрессию симптомов, разгар заболевания, обратное развитие симптомов (КТ-картины) и остаточные явления, которые тоже имеют свои проявления и являются предметом детального изучения. *Пока еще не совсем понятно, что произойдет с легкими, когда пациент имеет на руках отрицательные результаты трех ПЦР-анализов и покидает лечебный стационар.*

Логично предположить три варианта развития событий: КТ-картина легких при этом «идеальна», имеются остаточные ретикулярные тяжи в сочетании со «следами матовых стекол» или в легких остаются одни лишь «следы матовых стекол».

Первый сценарий можно трактовать как выздоровление. Второй – как завершающую фазу процесса, когда морфологические изменения «отстают» от клинического статуса больного.

Третий сценарий – самый «коварный», поскольку в нем также «таятся» различные варианты развития событий – «следы матового стекла» остаются навсегда, эти «следы» рано или поздно трансформируются в истинный фиброз (а далее процесс развивается по своим уже изученным законам), или все же «следы матового стекла» исчезают? Обо всем этом мы пытаемся рассуждать на основе наших наблюдений в конце этой книги.

Список литературы

Albarelo F., Pianura E., Di Stefano F., et al., 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.

Bai H.X., Hsieh B., Xiong Z., et al. Performance of radiologists in differentiating COVID–19 from viral pneumonia on chest CT. *Radiology*. 2020 Mar; 10.

Caruso D., Zerunian M., Polici M., et al. Chest CT features of COVID–19 in Rome, Italy. *Radiology* 2020; Apr 3 [Epub ahead of print].

Qanadli S.D., Beigelman-Aubry C., Rotzinger D.C. Vascular changes detected with thoracic CT in coronavirus disease (COVID–19) might be significant determinants for accurate diagnosis and optimal patient management. *AJR*. 2020; Apr 7 [Epub ahead of print].

Kuba K., Imai Y., Rao S., Jiang C., Penninger J.M. *J Mol Med (Berl)*. 2006 Oct; 84(10): 814-20.

Prives M., Lysenkov N., Bushkovish V. *Human anatomy*. Volume 1. Mir Publishers, Moscow. 1985;

Salehi S., Abedi A., Balakrishnan S., Gholamrezaezhad A.. Coronavirus disease 2019 (COVID–19): a systematic review of imaging findings in 919 patients. *AJR*. 2020; 215: 87–93 [Google Scholar].

Salehi S., Abedi A., Gholamrezaezhad A. Reply to «Vascular Changes Detected With Thoracic CT in Coronavirus Disease (COVID–19) Might Be Significant Determinants for Accurate Diagnosis and Optimal Patient Management» *American Journal of Roentgenology*: 2020 July; 215 (1).

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 [Epub ahead of print].

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 [Epub ahead of print] [Google Scholar].

Zhao W., Zhong Z., Xie X., Yu Q., Liu J. Relation between chest CT findings and clinical conditions of coronavirus disease (COVID–19) pneumonia: a multicenter study. *AJR*. 2020 Mar 3 [Epub ahead of print].

Zhou S., Wang Y., Zhu T., Xia L. CT features of coronavirus disease 2019 (COVID–19) pneumonia in 62 patients in Wuhan, China. *AJR*. 2020 Mar 5 [Epub ahead of print].

Глава 7

Основные принципы ультразвукового исследования легких в амбулаторной практике и в работе отделения реанимации. Алгоритм проведения ультразвукового исследования по BLUE-протоколу

*(Хамидова Л.Т., Рыбалко Н.В., Абучина В.М.,
Петриков С.С., Попугаев К.А.)*

Лечение пациентов в критических состояниях, поступающих в отделение интенсивной терапии, требует применения методов экстренной визуализации, которые необходимы для оптимизации диагностических и терапевтических процедур. Для диагностики и дренирования локализованного пневмоторакса и эмпиемы, оценки рекрутирования легких после применения рекрутмент-маневра, оценки избыточной инсультации легких, оценки потери аэрации и ее распределения необходимы методы прямой визуализации легких (Saraogi A., 2015). Долгое время инструментальное исследование грудной клетки основывалось только на прикроватной рентгенографии и компьютерной томографии легких (КТ) (Agarwal A. et al., 2019).

За прошедшее десятилетие была разработана и внедрена методика ультразвукового сканирования легких. Эта методика позволяет выполнить быструю оценку состояния паренхимы легких и плевры. В настоящее время сонография легких считается «третьим глазом» медицинских работников в этих отделениях. Этот метод визуализации легкодоступен и применяется у постели больного, в режиме реального времени и не подразумевает радиационную нагрузку, по сравнению с традиционными методами визуализации легких (рентгенография грудной клетки и компьютерная томография легких) у пациентов в критическом состоянии. Ультразвуковое исследование легких дополняет общепринятые методы оценки и другие методы визуализации легких.

Интерес к ультразвуковому сканированию легких у клиницистов сформировался с момента внедрения ультразвука в медицинскую практику. Первое сонографическое обследование легких было выполнено более пятидесяти лет назад и за прошедшие полвека эта методика прочно внедрилась в практическую работу врачей (Saraogi A., 2015). В НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ультразвуковое сканирование легких выполняют с начала 90-х годов и в настоящее время накоплен опыт исследования легких у пациентов с различной патологией. Исследование проводят у пациентов с тяжелой сочетанной травмой, колото-резаными и огнестрельными ранениями, что позволяет оценить наличие плеврального выпота и изменения структуры легочной ткани. Рекомендации по унифицированному

подходу к проведению ультразвукового сканирования легких были определены на первой международной консенсусной конференции по ультразвуку легких в 2012 году (ICC-LUS) (*Elbarbary M. et al., 2012*). Проведенные ранее исследования (*Saraogi A., 2015; Agarwal A. et al., 2019; Elbarbary M. et al., 2012; Senniappan K. et al., 2019; Чуяшенко Е.В. и др., 2019; Friedman PJ., 1992; Via G. et al., 2012; Reissig A. et al., 2003; Pneumatikos I. et al., 2008*) свидетельствуют о значимой роли ультразвука легких для диагностики интерстициального отека (*Elbarbary M. et al., 2012; Senniappan K. et al., 2019*), острого респираторного дистресс синдрома (*Чуяшенко Е.В. и соавт., 2019; Friedman PJ., 1992*), патологии плевры и воспалительных изменений легких любой этиологии (*Friedman PJ., 1992; Via G. et al., 2012; Reissig A. et al., 2003; Pneumatikos I. et al., 2008*).

Основные принципы ультразвукового исследования легких

Ультразвуковое сканирование легких является стандартной, хорошо воспроизводимой методикой. Каждый компонент имеет патофизиологическую основу. Основой УЗ-исследования легких является BLUE-протокол, основным принципом которого – предоставление максимального количества информации за минимальное количество времени. Например, по наличию В-линий в первые минуты врач, выполняющий исследование, должен заподозрить интерстициальный синдром. Ультразвуковое сканирование легких основано на 7 основных принципах.

1. Легкие – это простой орган для исследования, в отличие от сердца, органов брюшной полости, органов малого таза. Во всех зонах сканирования при проведении исследования по стандартизированным методикам ультразвуковая картина легких идентична во всех отделах обоих легких.

2. Грудная клетка представляет собой пространство, где плотно соприкасаются воздух и жидкость, что делает возможным ультразвуковое сканирование легких.

3. Легкие – наибольший орган человеческого тела.

4. Все изменения, выявленные при ультразвуковом исследовании легких, связаны с плевральной линией.

5. Оценка ультразвукового сканирования легочной ткани возможно только благодаря артефактам (А-линии, В-линии).

6. Легкие это жизненно важный орган. Изменения легочной ткани очень динамичны, а ультразвуковое сканирование позволяет быстро оценить состояние легочной ткани.

7. При острой дыхательной недостаточности ультразвуковое исследование легких является информативным методом оценки степени респираторных расстройств.

BLUE–протокол (Bedside Lung Ultrasound in Emergency) – ургентная сонография легких при острой респираторной недостаточности

BLUE–протокол, как алгоритмический подход к исследованию легких при острой респираторной патологии, был создан Daniel Lichtenstein в 2008 году (*Lichtenstein D. et al., 2008*). Ургентная сонография является достаточно простым в исполнении направлением ультразвуковой диагностики, где не требуется применения количественного анализа и доплеровской оценки, а исследование может быть выполнено «неспециалистом». Lichtenstein пишет, что революция в ургентной сонографии отмечается с 2000 года, но с сожалением признает, что активное развитие этого направления было вполне возможно задолго до этого (*Lichtenstein D. et al., 2008*).

В НИИ СП им. Н.В. Склифосовского BLUE–протокол применяют у пациентов с тяжелой сочетанной травмой, пострадавших в результате ДТП (водитель, пассажир, пешеход), при падении с высоты (суицидальные попытки, производственная травма). В этих клинических ситуациях уже на догоспитальном этапе диагностируется закрытая травма груди (ЗТГ). Применение BLUE–протокола является обязательным у пациентов с признаками дыхательной недостаточности, где необходимо проводить дифференциальную диагностику ряда состояний (ТЭЛА, пневмония, отек легких и др.).

У пациентов, поступивших в реанимационные отделения по экстренным показаниям, проводят ультразвуковое исследование плевральных полостей и легких (BLUE–протокол) с целью выявления наличия свободной жидкости (гидроторакс, гемоторакс), пневмоторакса, снижения воздушности легочной ткани.

Основная цель BLUE-протокола – установление быстрого диагноза, с целью проведения ургентного адекватного лечения, что в свою очередь способствует быстрому улучшению состояния пациента с одышкой, угрожающей жизни (рис. 7.1.).

BLUE-протокол базируется на двух основных принципах:

1. Почти все дыхательные расстройства связаны с плевральной линией, что является идеальным для ультразвукового исследования.
2. Каждая форма респираторной недостаточности имеет свой характерный ультрасонографический профиль (признак).

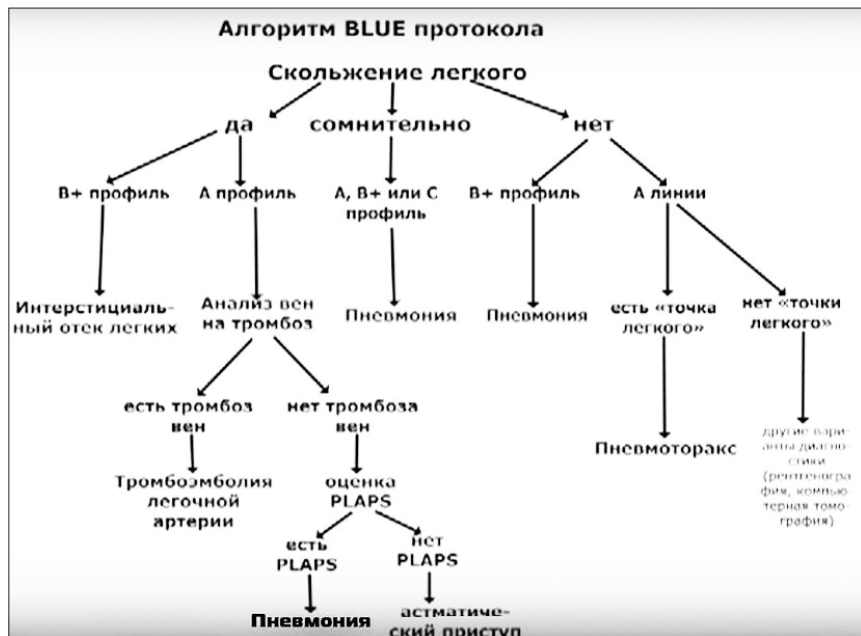


Рис. 7.1. Алгоритм исследования по BLUE-протоколу

Алгоритм проведения исследования по BLUE – протоколу

(приведено по Lichtenstein D. et al., 2008)

1. С целью диагностики или исключения пневмоторакса и интерстициального синдрома (отека легких) исследуют передние зоны легких с целью определения наличия или отсутствия скольжения легкого, наличия вертикальных артефактов (В-линий) и их количества.
2. При выявлении ультразвуковых признаков пневмоторакса находят точку легкого «Lung Point» с целью оценки объема пневмоторакса.
3. При ультразвуковых признаках интерстициального синдрома (отека легких) приступают к уточнению его генеза (кардиального или некардиального). С этой целью выполняют упрощенное эхокардиографическое исследование (оценка глобальной и сегментарной сократимости левого желудочка).
4. При ультразвуковых признаках нормального легкого в передних зонах немедленно приступают к исследованию вен нижних конечностей для исключения или диагностики тромбоза глубоких вен нижних конечностей (как ассоциированного признака ТЭЛА), также возможно проведение упрощенного эхокардиографического исследования, направленного только на визуальную оценку поведения правого желудочка и выявления дилатации правых камер сердца.
5. При отсутствии тромбоза глубоких вен нижних конечностей с признаками нормального легкого в передних зонах, предполагают

пневмонию и приступают к исследованию латеральных и задних зон для поиска альвеолярной консолидации и/или плеврального выпота.

6. При ультразвуковых признаках нормального легкого в передних зонах и отсутствии тромбоза глубоких вен нижних конечностей, а также отсутствия заднелатеральных консолидаций и/или плеврального выпота или при отсутствии скопления легкого без определения точки легкого – предполагается обострение ХОБЛ или астма.

Выделяют 7 ультразвуковых профилей легкого:

1. профиль нормального легкого (А–профиль);
2. профиль при пневмотораксе (А*–профиль);
3. профиль при интерстициальном синдроме (отеке легких) – В-профиль ;
4. профиль при ТЭЛА (А–профиль в сочетании с тромбозом вен нижних конечностей);
5. профиль при пневмонии (А/В-, В* или С–профиль, PLAPS);
6. профиль при плевральном выпоте;
7. профиль при ХОБЛ или астме (А–профиль при отсутствии PLAPS).

А–профиль (профиль нормального легкого) характеризуется наличием множественных А–линий с обеих сторон, скопление легкого сохранено, В–линии либо отсутствуют, либо единичные (в одном межреберье менее 3) (рис. 7.2)

В–профиль (профиль отека легкого) характеризуется множественными В–линиями (рассеянные, либо сливающиеся), А–линии не дифференцируются, скопление легкого сохранено. В–профиль с отсутствием скопления легкого является признаком пневмонии (рис. 7.3)

А/В–профиль характеризуется наличием А–профиля с одной стороны и В–профиля с другой стороны. Данный профиль характерен для пневмонии.

С–профиль (профиль пневмонии) характеризуется наличием передней консолидации легкого.

PLAPS–профиль (профиль пневмонии) характеризуется наличием заднелатеральной консолидации легкого (рис. 7.4).

А*–профиль (профиль пневмоторакса) характеризуется наличием множественных А–линий с обеих сторон, скопление легкого отсутствует. При ультразвуковом исследовании в М–режиме наблюдается признак штрих кода «Barcode Sign» – указывает на отсутствие скопления легкого и означает наличие пневмоторакса; также отмечается наличие точки легкого. В норме в М–режиме визуализируется признак морского берега «Seashore Sign» – указывает на нормальное скопление легкого и исключает пневмоторакс.

Профиль ТЭЛА А-профиль + тромбоз глубоких вен нижних конечностей.

Профиль обострения ХОБЛ или астмы А-профиль без тромбоза глубоких вен нижних конечностей, без PLAPS, без передних консолидаций.

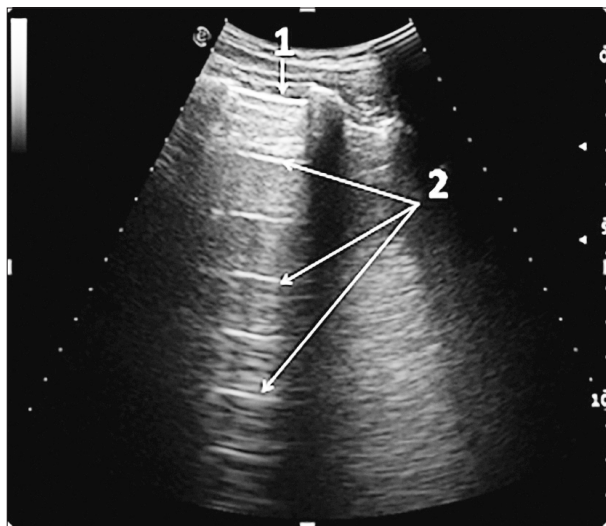


Рис. 7. 2. Эхограмма нормального легкого. А – профиль (профиль нормального легкого). (1) – плевральная линия в виде тонкой ровной линейной гиперэхогенной структуры; (2) – артефакт в виде А-линий, которые имеют вид тонких параллельных горизонтальных полос, расположенных на равном расстоянии друг от друга. В-линии не лоцируются. В реальном времени присутствует признак скольжения легкого



Рис. 7. 3. Отек легкого

На эхограмме В-профиль (профиль отека легкого) представлен артефакт В-линии в виде множественных вертикальных полос, сливающихся между собой (1), тени от ребер (2)

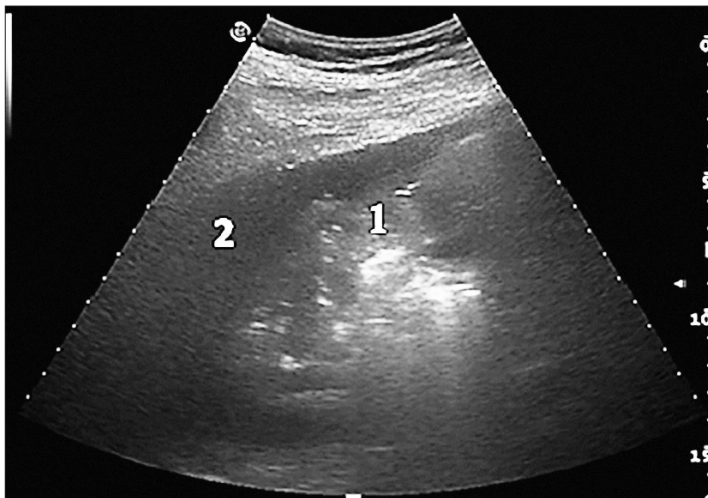


Рис. 7.4. Пневмония. На эхограмме PLAPS – профиль (профиль пневмонии). Представлена консолидация в заднелатеральных отделах (1) в виде обширной зоны сниженной эхогенности с воздушной бронхограммой, плевральная линия не прослеживается; гидроторакс (2).

Методика проведения ультразвукового исследования лёгких в норме

Ультразвуковое исследование лёгких у пациентов на амбулаторном приеме, у больных, находящихся на стационарном лечении в госпитальных и реанимационных отделениях проводится на приборах среднего класса. В условиях НИИ СП им. Н.В. Склифосовского на аппаратах LOGIC P6 GE (США) и ESAOTE MyLab70 (Италия). При исследовании используют конвексный (абдоминальный) датчик с частотой 3.5-5.0 МГц для оценки глуболежащих отделов лёгкого, для более детального исследования субплевральных изменений лёгкого используют линейный датчик с частотой 7.5 – 10 МГц.

Сканирование зависит от тяжести состояния пациента и проводится в положении лёжа на спине, сидя или лёжа на животе (прон – позиция)

Ультразвуковое исследование легких у пациентов на амбулаторном приеме

Исследование проводят в положении пациента сидя на стуле или стоя, пациент расположен спиной к врачу, при исследовании легких сзади руки опираются на спинку стула, либо заведены за голову.

- 1) Датчик устанавливают справа по лопаточной линии на уровне 7-8 м/р в продольной и поперечной плоскости сканирования, оценивают структуру ориентировочно нижней доли правого лёгкого сзади (рис. 7.5).
- 2) Датчик перемещают вдоль межреберий вверх до уровня угла лопатки, сканирование проводят в продольной и поперечной плоскости.

Оценивают структуру ориентировочно средней доли правого лёгкого сзади (рис. 7.6).

3) Датчик устанавливают на уровне ости лопатки. Сканирование проводят в поперечной и продольной плоскости, в результате чего оценивают структуру ориентировочно верхней доли правого лёгкого (рис. 7.7).

Аналогичным образом проводят ультразвуковое исследование левого легкого сзади

1) Датчик устанавливают слева по лопаточной линии на уровне 7-8 м/р в продольной и поперечной плоскости сканирования, оценивают структуру ориентировочно нижней доли левого лёгкого сзади (рис. 7.8).

2) Датчик перемещают вдоль межреберий вверх до уровня угла лопатки, сканирование проводят в продольной и поперечной плоскости. Оценивают структуру левого легкого ориентировочно на границе верхней и нижней доли (рис. 7.9).

3) Устанавливают датчик на уровне ости лопатки. Сканирование проводят в поперечной и продольной плоскости, в результате чего оценивают структуру ориентировочно верхней доли левого лёгкого (рис. 7.10).

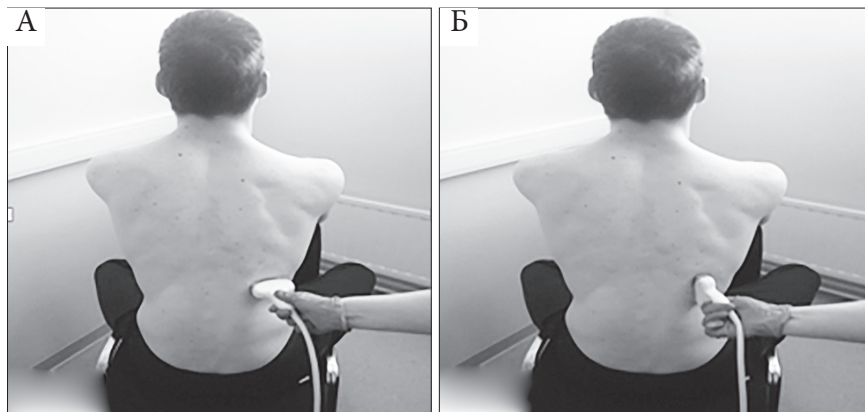
Для проведения ультразвукового исследования спереди и сбоку пациент находится лицом к доктору, руки заведены за голову, либо расположены вдоль туловища. Для увеличения зоны осмотра необходимо провести отведение лопатки для чего рука исследуемого укладывается на противоположное плечо.

1) Датчик устанавливают справа по срединно-ключичной линии на уровне 3-4 м/р в продольной и поперечной плоскости сканирования, затем перемещают его вдоль межреберий вниз к передней подмышечной линии. Проводят оценку ориентировочно верхних отделов правого лёгкого спереди и сбоку (рис. 7.11 – 7.12).

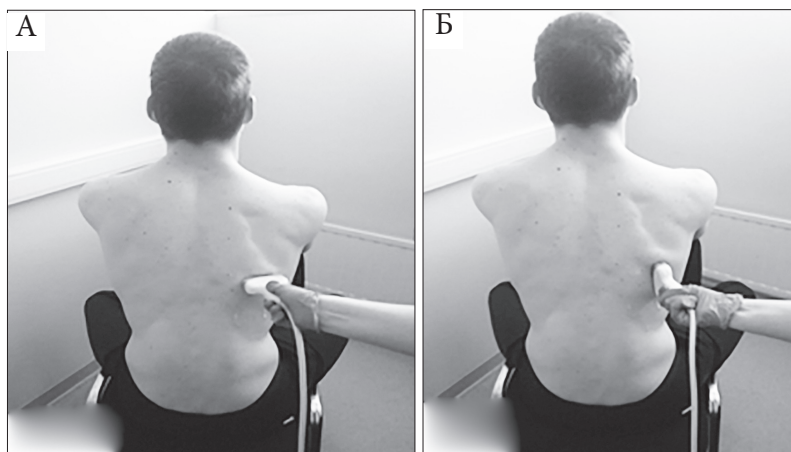
2) Последовательно перемещают датчик вдоль межреберий вниз по средней и задней подмышечной линиям в поперечной и продольной плоскости сканирования. При проведении исследования оценивают структуру ориентировочно средней и нижней доли правого лёгкого спереди и сбоку (рис. 7.13 – 7.14).

3) Датчик устанавливают слева по срединно-ключичной линии на уровне 3-4 м/р в продольной и поперечной плоскости сканирования, затем перемещают его вниз вдоль межреберий к передней подмышечной линии. Проводят оценку ориентировочно верхних отделов левого лёгкого спереди и сбоку (рис. 7.15 – 7.16).

4) Последовательно перемещают датчик вдоль межреберий вниз по средней и задней подмышечной линиям в поперечной и продольной плоскости сканирования. При проведении исследования оценивают структуру ориентировочно язычковых сегментов верхней доли легкого и нижней доли левого лёгкого спереди и сбоку (рис. 7.17 – 7.18).



*Рис. 7. 5. Исследование нижней доли правого легкого сзади.
Конвексный датчик установлен по лопаточной линии на уровне 7-8 м/р в поперечной плоскости сканирования (А), в продольной плоскости сканирования (Б)*



*Рис. 7.6. Исследование средней доли правого легкого сзади.
Конвексный датчик установлен по лопаточной линии на уровне угла лопатки в поперечной плоскости сканирования (А), в продольной плоскости сканирования (Б)*

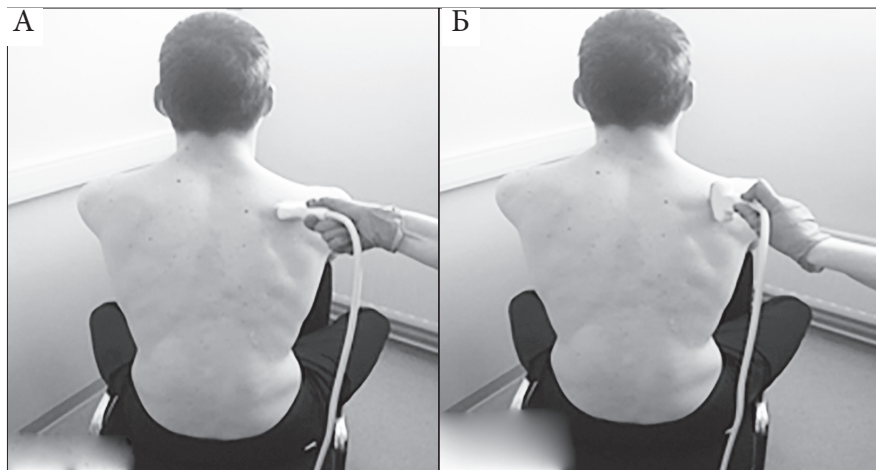


Рис. 7.7. Исследование верхней доли правого легкого сидя.

Конвексный датчик установлен по лопаточной линии на уровне ости лопатки в поперечной плоскости сканирования (А); в продольной плоскости сканирования (Б)

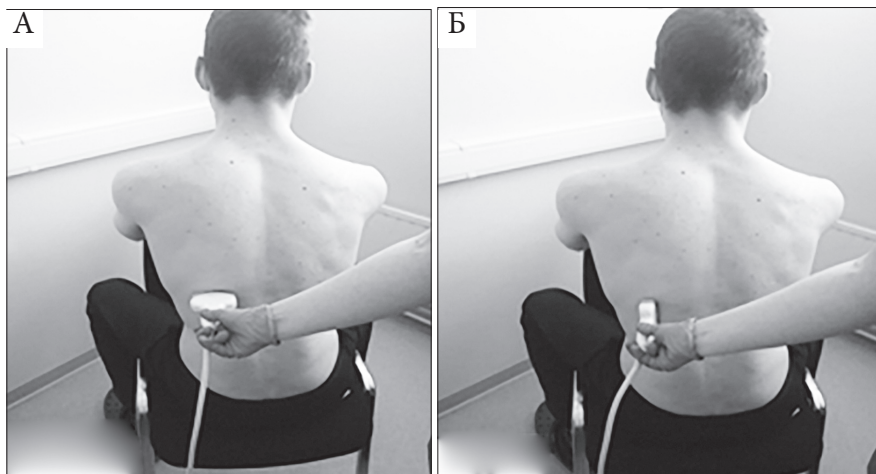


Рис. 7.8. Исследование нижней доли левого легкого сидя.

Конвексный датчик установлен по лопаточной линии на уровне 7-8 м/р в поперечной плоскости сканирования (А), в продольной плоскости сканирования (Б)

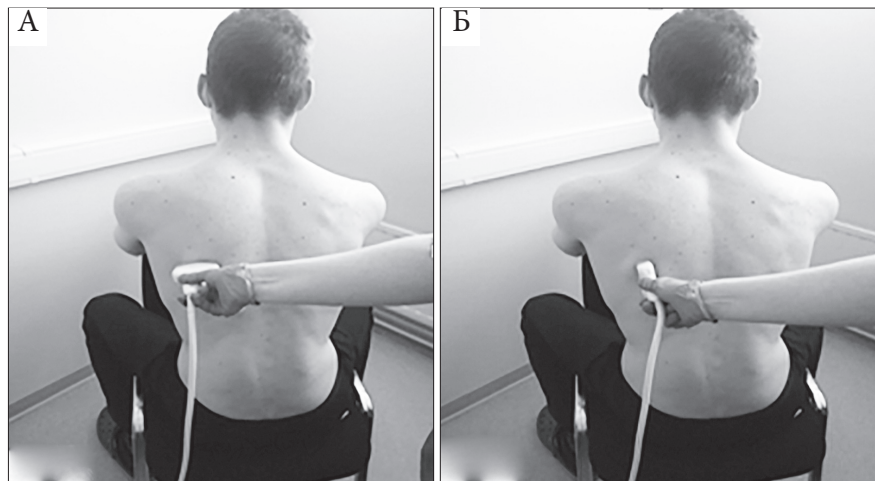


Рис. 7.9. Исследование левого легкого сзади на границе верхней и нижней доли. Конвексный датчик установлен по лопаточной линии на уровне угла лопатки в поперечной плоскости сканирования (А), в продольной плоскости сканирования (Б)

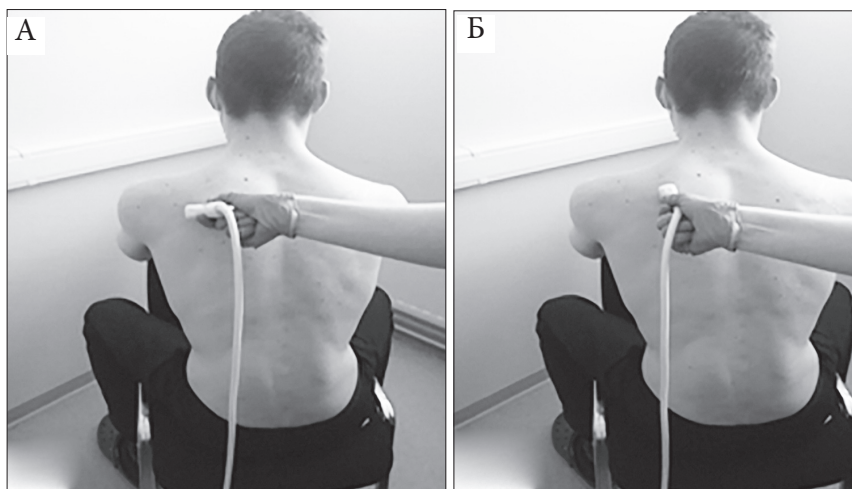


Рис. 7.10. Исследование верхней доли левого легкого сзади. Конвексный датчик установлен на уровне ости лопатки в поперечной плоскости сканирования (А), в продольной плоскости сканирования (Б)

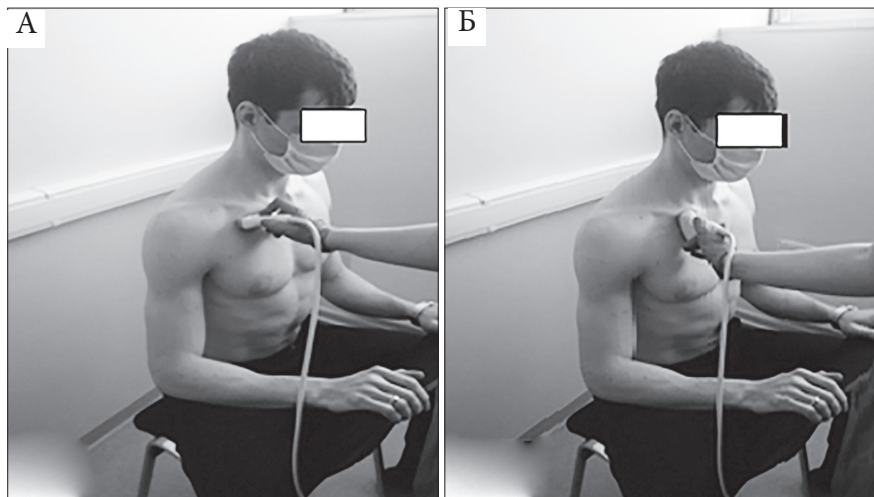


Рис. 7.11. Исследование верхней доли правого легкого спереди.

Конвексный датчик установлен по срединно-ключичной линии на уровне 3-4 м/р в поперечной плоскости сканирования (А), в продольной плоскости сканирования (Б)

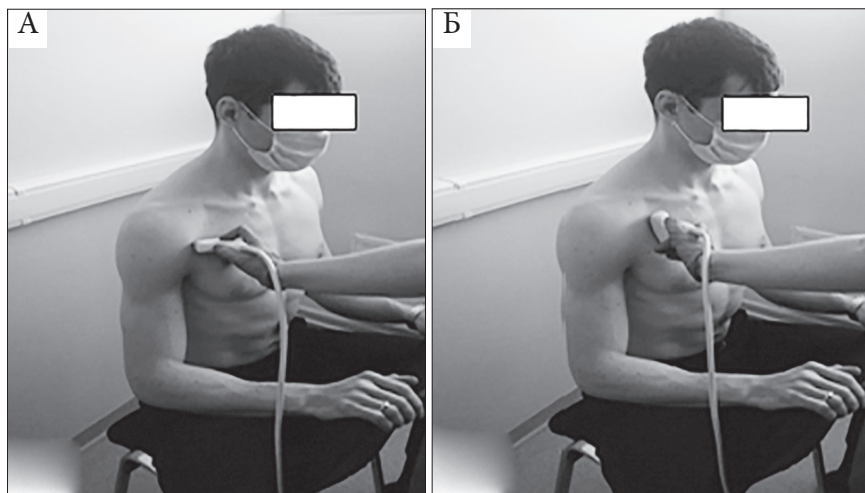


Рис. 7.12. Исследование верхней доли правого легкого спереди.

Конвексный датчик установлен по передней подмышечной линии на уровне 4-5 м/р в поперечной плоскости сканирования (А), в продольной плоскости сканирования (Б)

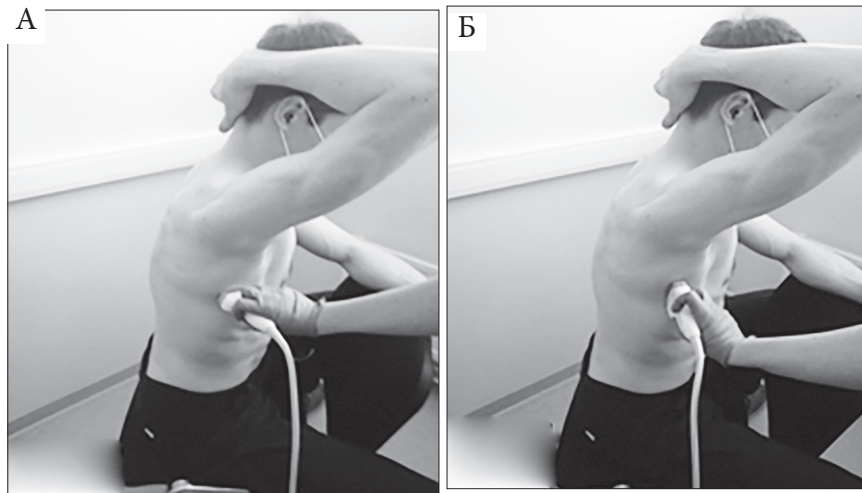


Рис. 7.13. Исследование средней доли правого легкого сбоку.

Конвексный датчик установлен по средней подмышечной линии на уровне 5-6 м/р в поперечной плоскости сканирования (А) , в продольной плоскости сканирования (Б)

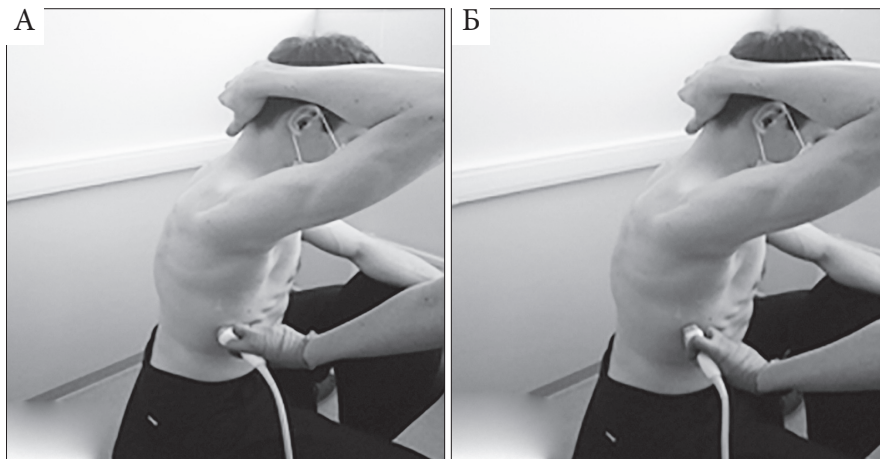
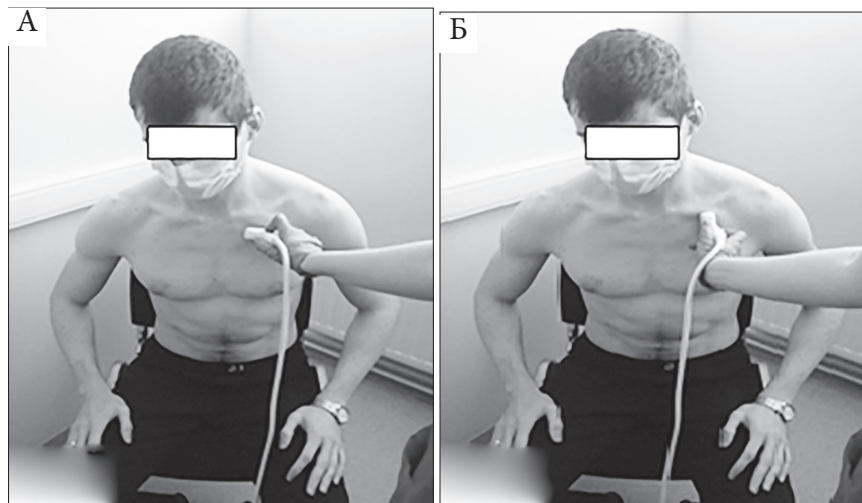
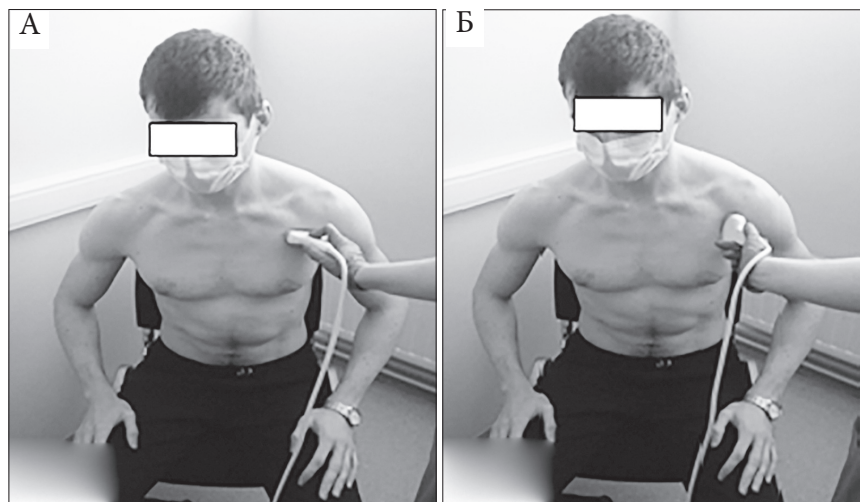


Рис. 7. 14. Исследование нижней доли правого легкого сбоку.

Конвексный датчик установлен по средней подмышечной линии на уровне 7-8 м/р в поперечной плоскости сканирования (А) , в продольной плоскости сканирования (Б)



*Рис. 7.15. Исследование верхней доли левого легкого спереди.
Конвексный датчик установлен по срединно-ключичной линии на уровне 3-4 м/р в поперечной плоскости сканирования (А), в продольной плоскости сканирования (Б)*



*Рис. 7.16. Исследование верхней доли левого легкого спереди.
Конвексный датчик установлен по передней подмышечной линии на уровне 4-5 м/р в поперечной плоскости сканирования (А), в продольной плоскости сканирования (Б)*

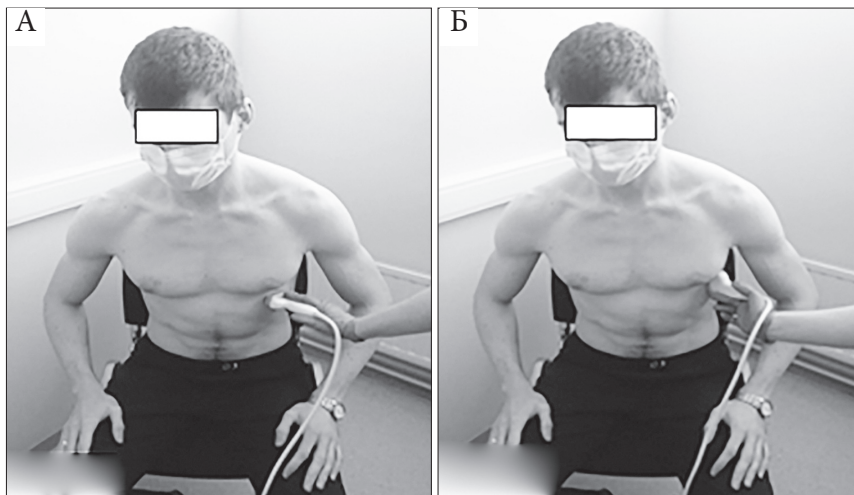


Рис. 7.17. Исследование верхней доли левого легкого сбоку (ориентировочно проекция язычковых сегментов).

Конвексный датчик установлен между передней и средней подмышечной линией на уровне 5-6 м/р в поперечной плоскости сканирования (А), в продольной плоскости сканирования (Б)

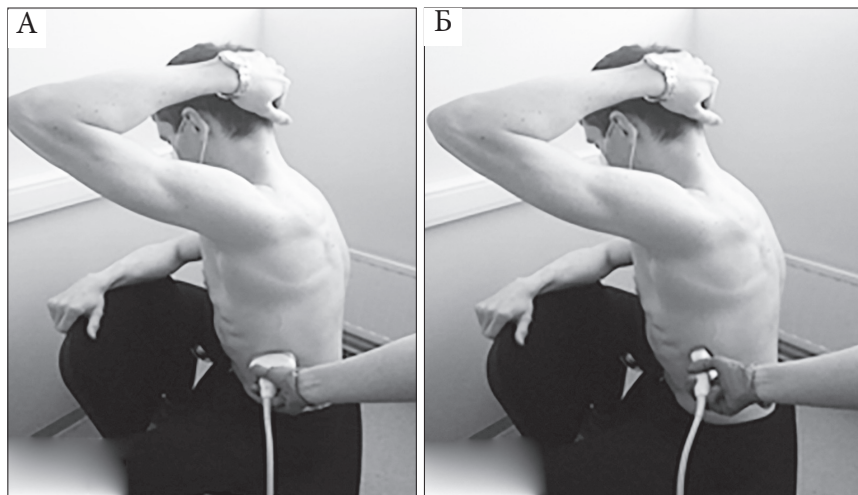


Рис. 7.18. Исследование нижней доли левого легкого сбоку.

Конвексный датчик установлен по средней подмышечной линии на уровне 7-8 м/р в поперечной плоскости сканирования (А), в продольной плоскости сканирования (Б)

Ультразвуковое исследование легких в реанимационном отделении

К особенностям проведения УЗИ легких в реанимационном отделении можно отнести проведение пациенту искусственной вентиляции лёгких и наличие тяжелой сочетанной травмы. Исследование проводят в положении пациента лежа на спине, при возможности повернуть исследование легких сзади проводят в положении пациента лежа на правом, либо левом боку (*Usta E. et al., 2010; Balik M. et al., 2006; Noble et al., 2009*).

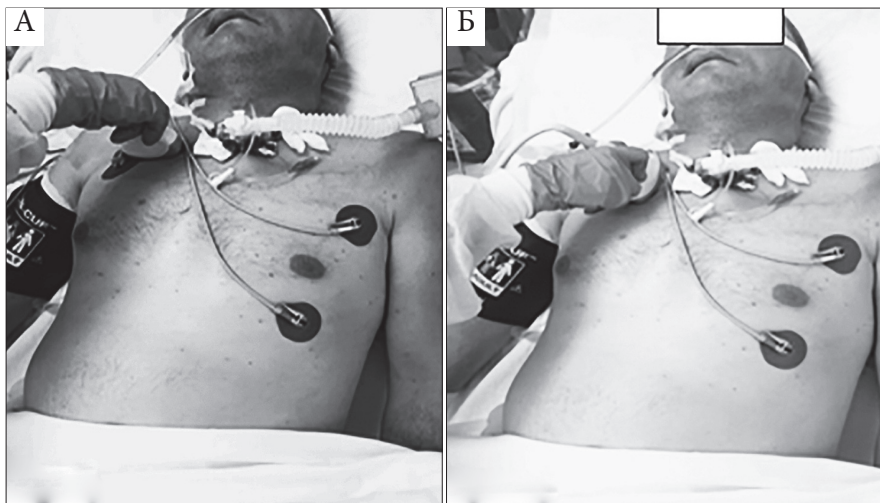
4 основных принципа ультразвукового сканирования легких в реанимационном отделении:

1) Датчик устанавливают справа по срединно-ключичной линии на уровне 3-4 м/р в продольной и поперечной плоскости сканирования, затем перемещают его вдоль межреберий вниз к передней подмышечной линии. Проводят оценку ориентировочно верхних отделов правого лёгкого спереди и сбоку (рис. 7.19 – 7. 20).

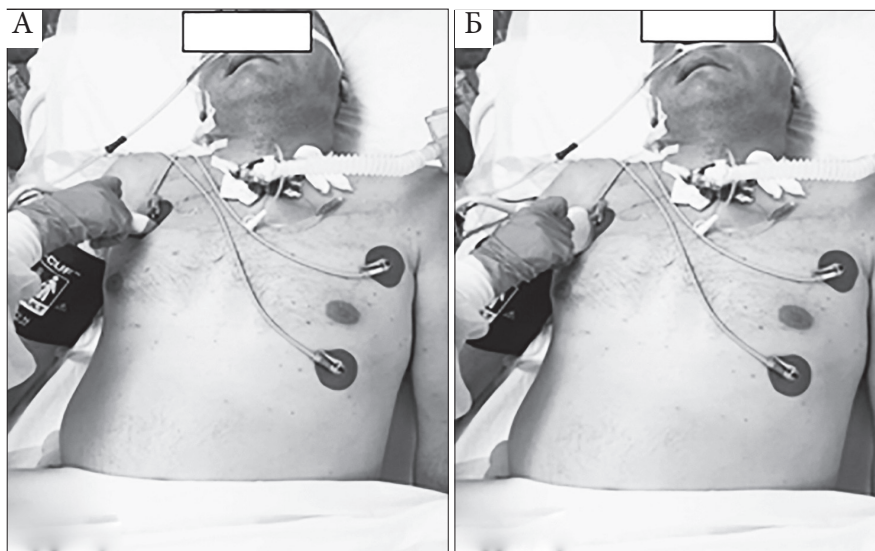
2) Последовательно перемещают датчик вдоль межреберий вниз по средней и задней подмышечной линиям в поперечной и продольной плоскости сканирования. При проведении исследования оценивают структуру ориентировочно средней и нижней доли правого лёгкого спереди и сбоку (рис. 7.21 – 7. 22).

3) Датчик устанавливают слева по срединно-ключичной линии на уровне 3-4 м/р в продольной и поперечной плоскости сканирования, затем перемещают его вниз вдоль межреберий к передней подмышечной линии. Проводят оценку ориентировочно верхних отделов левого лёгкого спереди и сбоку (рис. 7.23 – 7.24).

4) Последовательно перемещают датчик вдоль межреберий вниз по средней и задней подмышечной линиям в поперечной и продольной плоскости сканирования. При проведении исследования оценивают структуру ориентировочно язычковых сегментов верхней доли легкого и нижней доли левого лёгкого спереди и сбоку (рис. 7.25 – 7.27).



*Рис. 7.19. Исследование верхней доли правого легкого спереди.
Конвексный датчик установлен по срединно-ключичной линии на уровне 3-4 м/р в поперечной плоскости сканирования (А), в продольной плоскости сканирования (Б)*



*Рис. 7.20. Исследование верхней доли правого легкого спереди.
Конвексный датчик установлен по передней подмышечной линии на уровне 4-5 м/р в поперечной плоскости сканирования (А), в продольной плоскости сканирования (Б)*

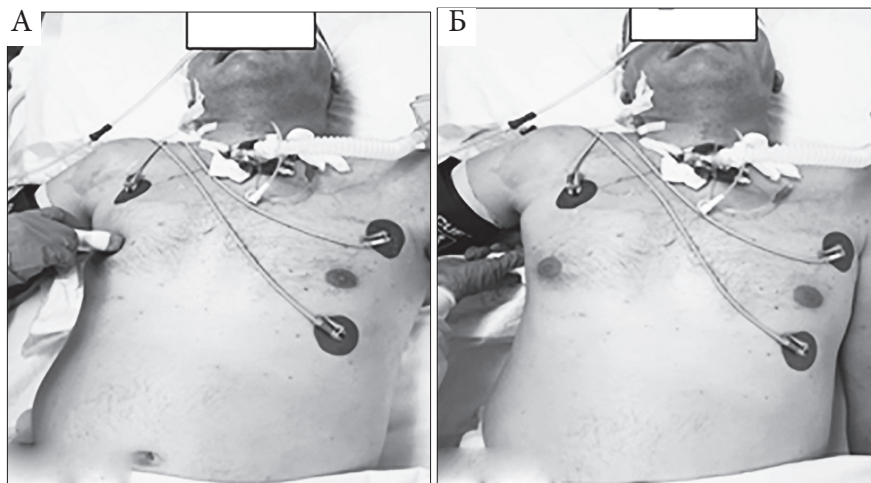


Рис. 7.21. Исследование средней доли правого легкого сбоку.

Конвексный датчик установлен по средней подмышечной линии на уровне 5-6 м/р в продольной плоскости сканирования (А), в поперечной плоскости сканирования (Б)

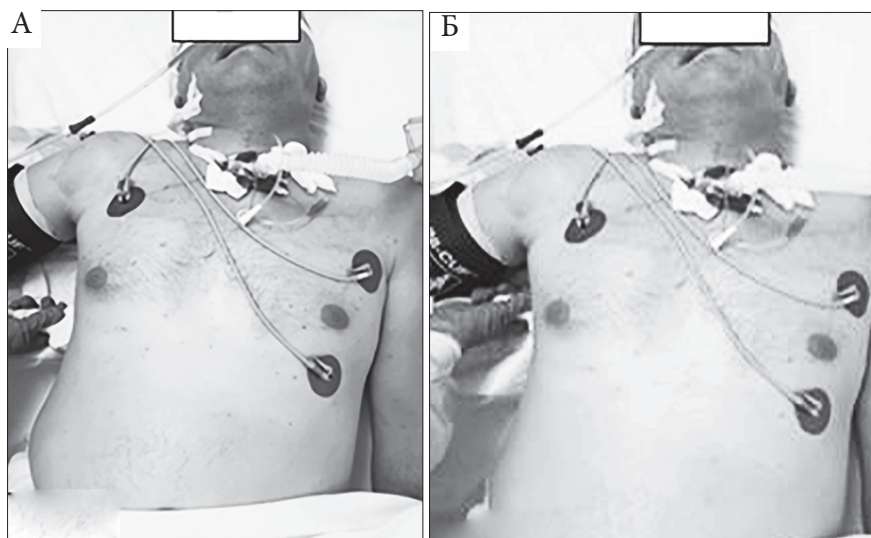


Рис. 7.22. Исследование нижней доли правого легкого сбоку.

Конвексный датчик установлен по средней подмышечной линии на уровне 7-8 м/р в продольной плоскости сканирования(А), в поперечной плоскости сканирования (Б)

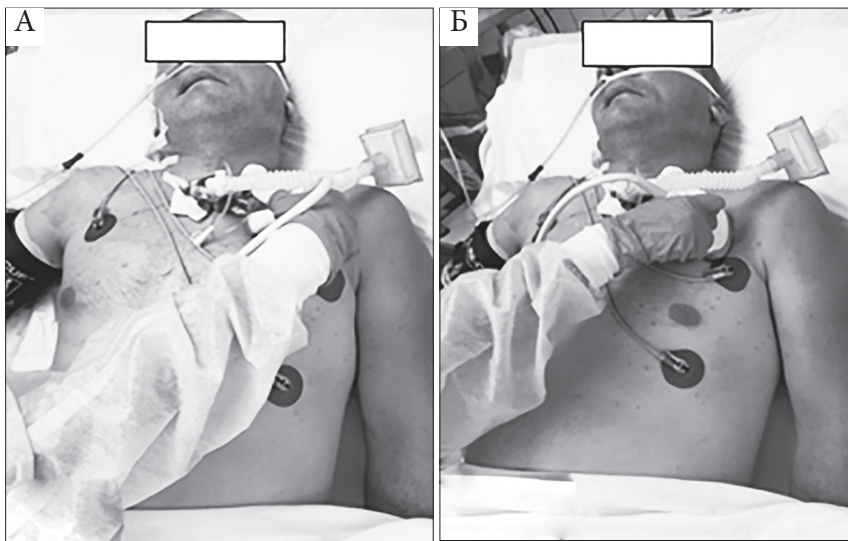


Рис. 7.23. Исследование верхней доли левого легкого спереди. Конвексный датчик установлен по срединно-ключичной линии на уровне 3-4 м/р в поперечной плоскости сканирования (А), в продольной плоскости сканирования (Б)

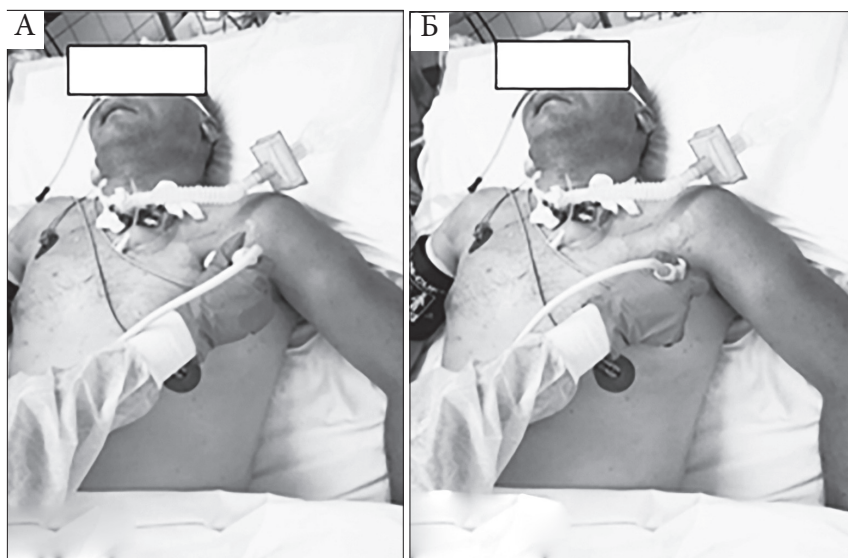


Рис. 7.24. Исследование верхней доли левого легкого спереди. Конвексный датчик установлен по передней подмышечной линии на уровне 4-5 м/р в поперечной плоскости сканирования (А), в продольной плоскости сканирования (Б)

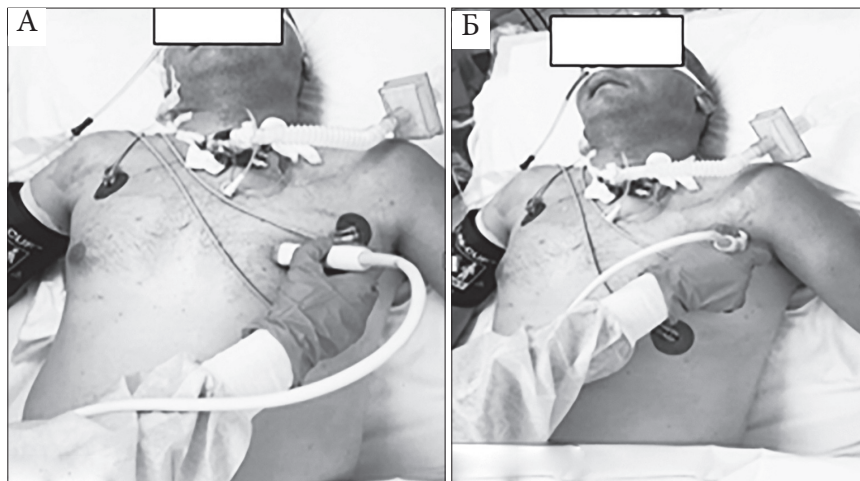


Рис. 7.25. Исследование верхней доли левого легкого спереди (ориентировочно проекция язычковых сегментов).

Конвексный датчик установлен по передней подмышечной линии на уровне 5-6 м/р в поперечной плоскости сканирования (А), в продольной плоскости сканирования (Б)

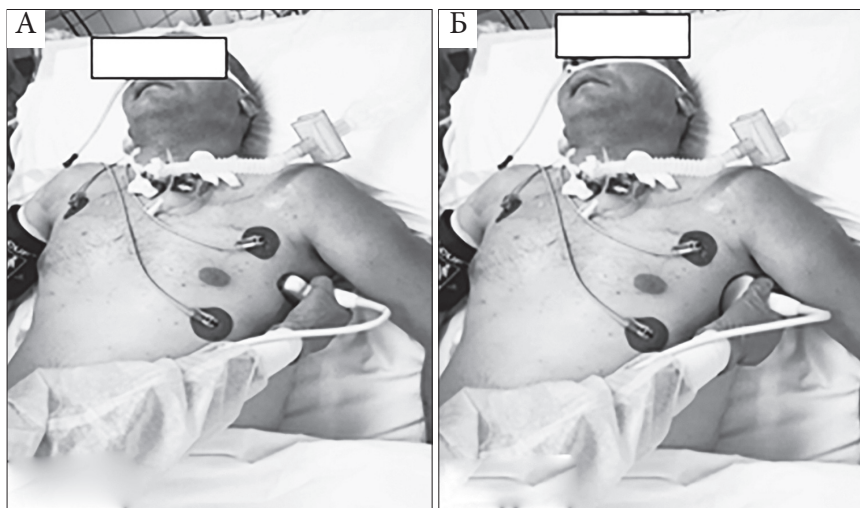


Рис. 7.26. Исследование верхней доли левого легкого сбоку (ориентировочно проекция язычковых сегментов).

Конвексный датчик установлен по средней подмышечной линии на уровне 5-6 м/р в поперечной плоскости сканирования (А), в продольной плоскости сканирования (Б)

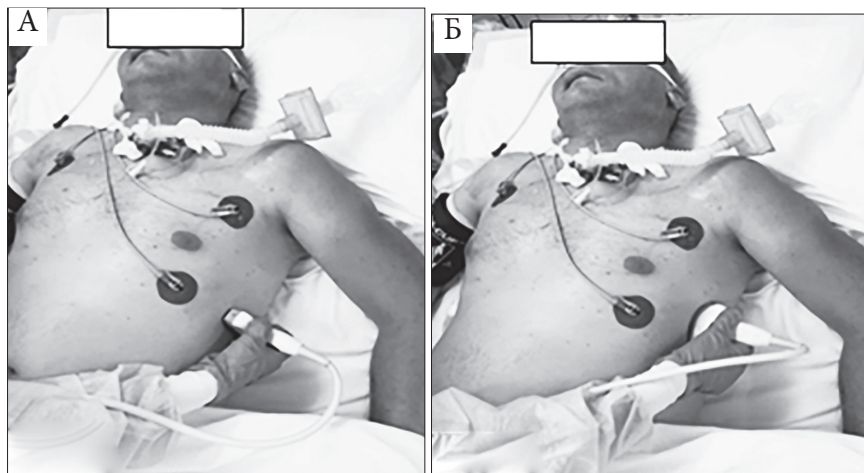


Рис. 7.27. Исследование нижней доли левого легкого сбоку.

Конвексный датчик установлен по средней подмышечной линии на уровне 7-8 м/р в поперечной плоскости сканирования (А), в продольной плоскости сканирования (Б)

Ультразвуковая терминология при исследовании легких

Выделяют 12 основных признаков при ультразвуковом сканировании легких у пациентов в критических состояниях. Только первые 10 признаков применяются в BLUE– протоколе:

1. плевральная линия;
2. А-линии;
3. скольжение легкого;
4. признак четырехугольника;
5. синусоидальный признак;
6. признак неровной рваной линии;
7. тканевой признак (обширные консолидации);
8. В – линии;
9. отсутствие скольжения легкого;
10. точка легкого;
11. воздушная аэробронхограмма;
12. признак морского берега («Seashore Sign»), признак штрих-кода («Barcode Sign») (Lichtenstein D. et al., 2008).

Плевральная линия представляет собой гиперэхогенную линию, которая расположена под ребрами и прилежит вплотную к внутренней границе межреберных мышц. Возникает в результате отражения ультразвуковых волн на границе с воздухом в субплевральных альвеолах и является ультразвуковым изображением поверхности воздушного легкого. В норме плевральная линия тонкая, ровная, толщина 1-2 мм, при дыхании смещается. При установке датчика вдоль межреберий плевральная линия прослеживается на протяженном

участке, при продольной плоскости сканирования плевральная линия лоцируется фрагментарно, так как экранируется акустическими тенями, распространяющимися от ребер.

A-линии представляют собой реверберации, возникающие в результате повторного переотражения ультразвуковой волны между поверхностью датчика и поверхностью воздушного легкого. При ультразвуковом исследовании А – линии имеют вид тонких параллельных горизонтальных полос, которые расположены позади плевральной линии на равном расстоянии друг от друга и убывающих по интенсивности. Наличие А-линий характеризует нормальное состояние легочной ткани (рис. 7.28).

Скольжение легкого («lung sliding»). Непосредственно под ребрами находится париетальная плевра, которая имеет вид неподвижной гиперэхогенной линии, под ней расположена висцеральная плевра, покрывающая легкое, которая синхронно с дыхательными движениями совершает скользящие движения («туда – сюда»). Данный признак оценивают в реальном времени (В–режим). При профиле нормального легкого (А–профиль) при проведении исследования в передних отделах скольжение легкого сохранено. Отсутствие скольжения легкого характерно для пневмоторакса (А*–профиль), когда между листками плевры находится воздух.

Признак морского берега («Seashore Sign») в М-режиме указывает на нормальное скольжение легкого и исключает наличие пневмоторакса.

Признак штрих кода («Barcode Sign») в М-режиме указывает на отсутствие скольжения легкого и наличие пневмоторакса.

Точка легкого (Lung Point) – признак, который наблюдается при пневмотораксе. Точку легкого возможно оценить только в режиме реального времени. При ультразвуковом исследовании определяется на границе пневмоторакса и нормального легкого (чередование скольжения легкого с отсутствием скольжения легкого).

Признак четырехугольника (признак плеврального выпота). При исследовании в В – режиме определяют наличие свободной жидкости между листками плевры, анэхогенная жидкость заключается в воображаемый четырехугольник, который формируется между плевральной линией (париетальная плевра), линией легкого (висцеральная плевра) и тенями от ребер по бокам. При исследовании в М – режиме возможно оценить **«синусоидальный признак»**, который является специфичным признаком плеврального выпота, обусловленный движением легкого, при вдохе линия легкого движется к плевральной линии на фоне анэхогенного содержимого в плевральной полости.

B-линии представляют собой множественные реверберации, возникающие на уровне субплевральных альвеол (реверберации типа

«хвоста кометы»). Предполагают, что В-линии возникают в результате отечности/утолщения субплевральной междольковой перегородки (sub-pleural interlobular septa), при этом изменяется направление и распределение луча. При ультразвуковом исследовании В-линии представляют собой узкие или широкие гиперэхогенные вертикальные полосы, которые отходят непосредственно от плевральной линии и при дыхании смещаются синхронно с ней, постепенно расширяясь, распространяются до конца изображения без затухания. В норме лоцируются менее трех В-линий в одном межреберье, три и более В-линии в одном межреберье являются признаком патологических изменений в интерстициальной ткани легкого (множественные рассеянные В-линии). Выраженные интерстициальные изменения в легком при ультразвуковом исследовании визуализируются в виде широких сливающихся В-линий или сплошного гиперэхогенного фона без дифференцировки отдельных В-линий, формируя эффект «белого легкого» (рис. 7.29 – 7.30).

Консолидация является обобщающим термином (синоним инфильтрация), представляет зону безвоздушной легочной ткани различных размеров независимо от причины ее возникновения, в том числе вследствие воспалительной экссудации при пневмонии. В норме ткань легкого при ультразвуковом исследовании не видна, визуализируется только эхогенная плевральная линия с отходящими от нее артефактами (А-линии и В-линии менее 3 в одном межреберье). При пневмонии ткань легкого наполняется жидкостью и становится видимой при ультразвуковом исследовании. Мелкие консолидации (размером менее 1 см) расположены субплеврально и характеризуются однородной структурой и пониженной эхогенностью, в более крупных консолидациях (сегментарные и долевые) на фоне пониженной эхогенности легочной ткани могут визуализироваться отдельные линейные гиперэхогенные включения (воздушная бронхограмма). Для консолидаций при ультразвуковом исследовании легких характерен **тканевой признак (tissue-like sign)**, легочная ткань напоминает ткань печени («гепатизация») и **признак неровной (рваной) границы**, в виде линии отделяющей зону консолидации (рис. 7.31).

Воздушная бронхограмма возникает при отражении ультразвуковых волн от воздуха в просвете бронхов, сохранивших воздушность. При ультразвуковом исследовании прослеживается в участке безвоздушного легкого (зона консолидации) в виде линейных гиперэхогенных структур, расположенных параллельно или радиально друг другу.

Ультразвуковая картина легочной ткани

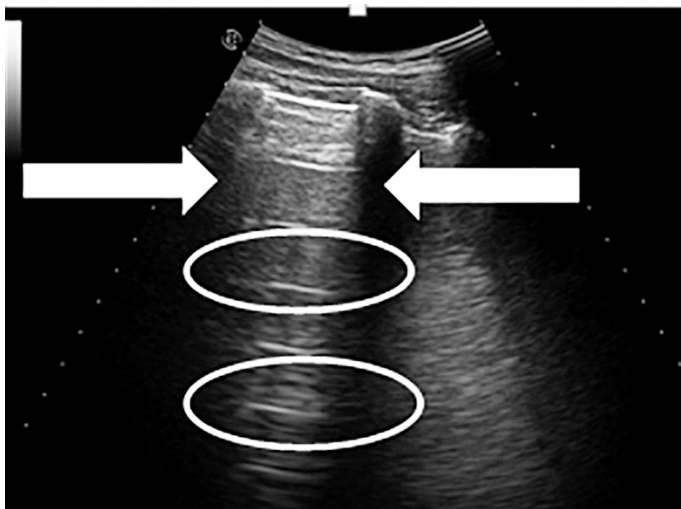


Рис. 7.28. На эхограмме легкого у амбулаторного пациента представлены А-линии в виде тонких параллельных горизонтальных полос, расположенных на равном расстоянии друг от друга (овал); акустические тени от ребер (две широкие стрелки). Плевральная линия тонкая. В-линии не лоцируются. Датчик расположен перпендикулярно межреберному промежутку



Рис. 7. 29. На эхограмме легкого у пациента с пневмонией представлены В – линии (рассеянные) в виде тонких параллельных вертикальных полос (тонкие стрелки). Плевральная линия неровная. А-линии не лоцируются. Датчик расположен продольно межреберному промежутку

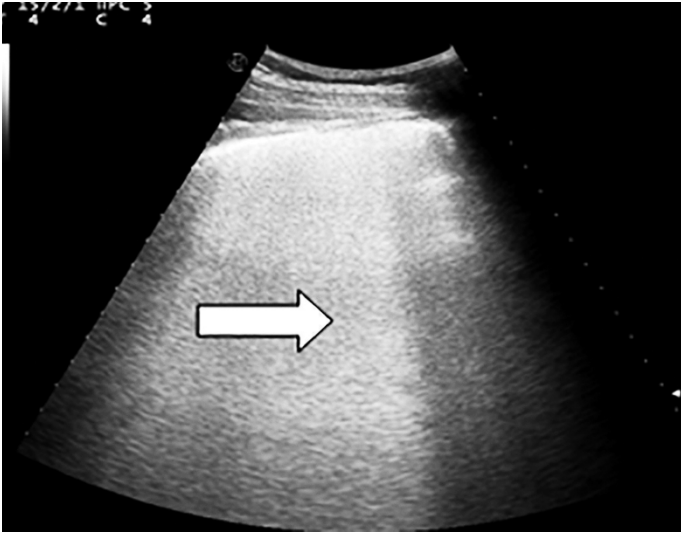


Рис. 7. 30. На эхограмме легкого у пациента с пневмонией представлены В –линии (сливающиеся) в виде широких параллельных вертикальных полос, которые не дифференцируются друг от друга («белое легкое»)– широкая стрелка. Плевральная линия неровная. А-линии не лоцируются. Датчик расположен продольно межреберному промежутку

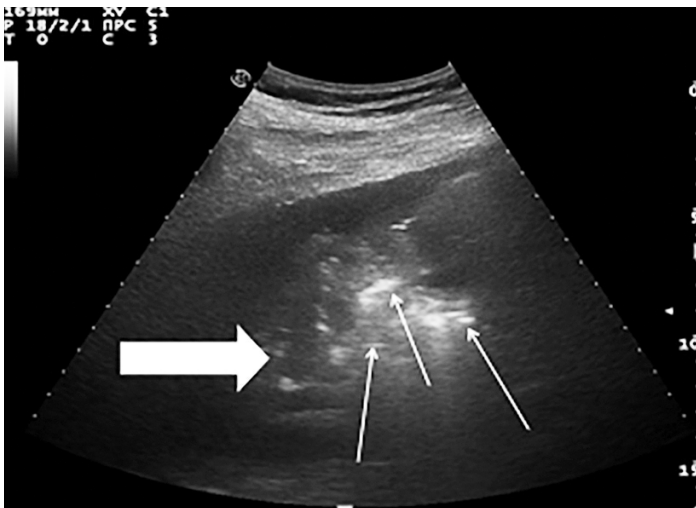


Рис. 7.31. На эхограмме легкого у пациента с пневмонией представлено безвоздушное легкое «печеночной плотности» – обширная консолидация (толстая стрелка). Плевральная линия не прослеживается, контур легкого неровный. Воздушная бронхограмма в виде линейных гиперэхогенных параллельных эхосигналов (тонкие стрелки). Датчик расположен продольно межреберному промежутку

Список литературы

- Чуяшенко Е.В., Завадовская В.Д., Агеева Т.С., Просекина Н.М., Зоркальцев М.А., Федорова Е.И. Ультразвуковое исследование легких при пневмонии. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2019; 34(1): 78-84.
- Agarwal A., Goyal P., Gupta D., Turk J. et al. Diagnostic Performance of 6-Point Lung Ultrasound in ICU Patients: A Comparison with Chest X-Ray and CT Thorax. *Anaesthesiol Reanim.* 2019; 47(4): 307-319.
- Balik M., Plasil P., Waldauf P., Pazout J., Fric M., Otahal M. & Pachl J. Ultrasound estimation of volume of pleural fluid in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med.* 2006; 32(2): 318.
- Elbarbary M., Blaivas M., Lichtenstein D.A., International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med.* 2012; 38(4): 577-591.
- Friedman P.J. Diagnostic procedures in respiratory diseases. In: Harrison's principles of internal medicine, 12th edn. McGraw-Hill, New York, 1992; 1043.
- Lichtenstein D., Mezière G. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure. The BLUE-protocol. *Chest* . 2000; 134: 117–125.
- Noble et al. Evaluation of a thoracic ultrasound training module for the detection of pneumothorax and pulmonary edema by prehospital physician care providers; *BMC Medical Education* 2009; 9: 3-8.
- Pneumatikos I., Bouros D. Pleural effusions in critically ill patients. *Respiration.* 2008; 76(3): 241-248.
- Reissig A., Kroegel C. Transthoracic sonography of diffuse parenchymal lung disease: the role of comet tail artifacts. *J Ultrasound Med.* 2003; 22(2): 173-180.
- Saraogi A. Lung ultrasound: Present and future. *Lung India.* 2015 May-Jun; 32(3): 250–257.
- Senniappan K., Sreedhar R., Babu S., Dash P. et al. Bedside Lung Ultrasound for Postoperative Lung Conditions in Cardiothoracic Intensive Care Unit: Diagnostic Value and Comparison with Bedside Chest Roentgenogram. *Anesth Essays Res* Oct-Dec 2019; 13(4):649-653.
- Usta E., Mustafi M., Ziemer G. Ultrasound estimation of volume of postoperative pleural effusion in cardiac surgery patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010; 10(2): 204-207.
- Via G., Storti E., Gulati G., Neri L., Mojoli F., Braschi A Lung ultrasound in the ICU: from diagnostic instrument to respiratory monitoring tool. *Minerva Anesthesiol.* 2012 Nov; 78(11):1282-1296.

Глава 8

Ультразвуковое исследование легких у пациентов с пневмонией, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2 (Петриков С.С., Хамидова Л.Т., Рыбалко Н.В., Абучина В.М, Попугаев К.А.)

В условиях пандемии COVID–19 методика ультразвукового сканирования легких приобрела особую значимость в работе инфекционного корпуса НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (Петриков С.С. и соавт., 2020). Безусловно, золотым стандартом в диагностике вирусной пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, является КТ грудной клетки (Marina Carotti et al., 2019; Shi H. et al., 2020). Тем не менее, нельзя недооценивать значимость метода ультразвукового сканирования легких при лечении пациентов с инфекцией COVID–19. Ультразвуковое исследование ткани легкого – это метод диагностики вирусной пневмонии, который выполнялся у постели пациента в первые минуты поступления в инфекционное отделение и позволял быстро оценить состояние легочной ткани, степень поражения и возможные последствия. Кроме того, ультразвуковое исследование легких успешно применяли для 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) (Петриков С.С. и соавт., 2020).

Новые Российские и международные руководства, методические рекомендации и собственные исследования показывают эффективность применения ультразвука легких для диагностики и мониторинга пневмонии ассоциированной с инфекцией COVID 19 (Shi H. et al., 2020; Митьков В.В. и др., 2020; Временные методические рекомендации, 2020).

Медицинская помощь в лечении вирусной пневмонии COVID–19 включает в себя: противовирусную и иммуномодулирующую терапию, респираторную поддержку, лечение положением (прон-позиция), экстракорпоральную мембранную оксигенацию, а также терапию, направленную на коррекцию тех или иных проявлений COVID–19 и его осложнений (ОРДС, вторичной бактериальной пневмонии, тромботических осложнений, полиорганной недостаточности, цитокинового шторма), а так же лечение сопутствующей патологии (сахарный диабет, ИБС, АГ, ХОБЛ и т.д).

Ультразвуковое сканирование легких может быть одним из методов неинвазивного контроля эффективности проведения терапии на всех стадиях заболевания, позволяет выявить раннюю вовлеченность

легких в патологический процесс, даже у клинически асимптомных пациентов (*Lichtenstein D.A., 2016*).

Очень важно, что УЗИ легких является дешевым и легковоспроизводимым методом, что может быть особенно актуально для труднодоступных районов, охваченных пандемией.

Методика сканирования легких и плевральных полостей при проведении ультразвукового исследования у пациента с COVID-19 в условиях инфекционного отделения

В инфекционном корпусе в реанимационном отделении, пациентам, находящимся на аппарате ИВЛ, после установки ЭКМО исследование проводится в положении пациента лежа на спине, при возможности повернуть пациента исследование задней поверхности грудной клетки проводится в положении лежа на правом, либо левом боку. В условиях инфекционного корпуса при пневмонии, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, ультразвуковое исследование проводится на приборе среднего класса ESAOTE MyLab70 (Италия).

1) Датчик устанавливают справа по срединно-ключичной линии на уровне 3–4 м/р в продольной и поперечной плоскости сканирования, затем перемещают его вдоль межреберий вниз к передней подмышечной линии. Проводят оценку ориентировочно верхних отделов правого лёгкого спереди и сбоку (рис. 8.1. – 8.2).

2) Последовательно перемещают датчик вдоль межреберий вниз по средней и задней подмышечной линиям в поперечной и продольной плоскости сканирования. При проведении исследования оценивают структуру ориентировочно средней и нижней доли правого лёгкого спереди и сбоку (рис. 8.3. – 8.5).

3) Датчик устанавливают слева по срединно-ключичной линии на уровне 3–4 м/р в продольной и поперечной плоскости сканирования, затем перемещают его вниз вдоль межреберий к передней подмышечной линии. Проводят оценку ориентировочно верхних отделов левого лёгкого спереди и сбоку (рис. 8.6.– 8.8).

4) Последовательно перемещают датчик вдоль межреберий вниз по средней и задней подмышечной линиям в поперечной и продольной плоскости сканирования. При проведении исследования оценивают структуру ориентировочно язычковых сегментов верхней доли легкого и нижней доли левого лёгкого спереди и сбоку (рис. 8.9 – 8.10).

5) При возможности осмотреть заднюю поверхность грудной клетки датчик устанавливают по лопаточной линии на уровне 7–8 м/р в поперечной и продольной плоскости сканирования (оценивают нижнюю долю правого/левого легкого сзади), затем перемещают датчик вдоль межреберий до уровня угла лопатки в продольной и поперечной плоскости сканирования (оценивают среднюю долю правого легкого сзади, либо границу верхней и нижней доли левого легкого сзади), перемещают датчик по лопаточной линии вверх вдоль межреберий

в поперечной и продольной плоскости сканирования до уровня ости лопатки (оценивают верхнюю долю правого /левого легкого сзади).

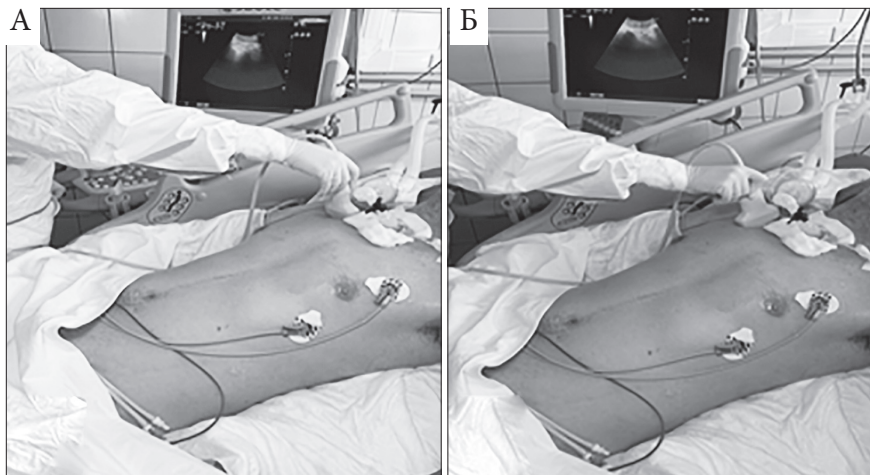


Рис. 8.1. Исследование верхней доли правого легкого спереди. Конвексный датчик установлен по срединно-ключичной линии на уровне 3-4 м/р в поперечной плоскости сканирования (А), в продольной плоскости сканирования (Б)

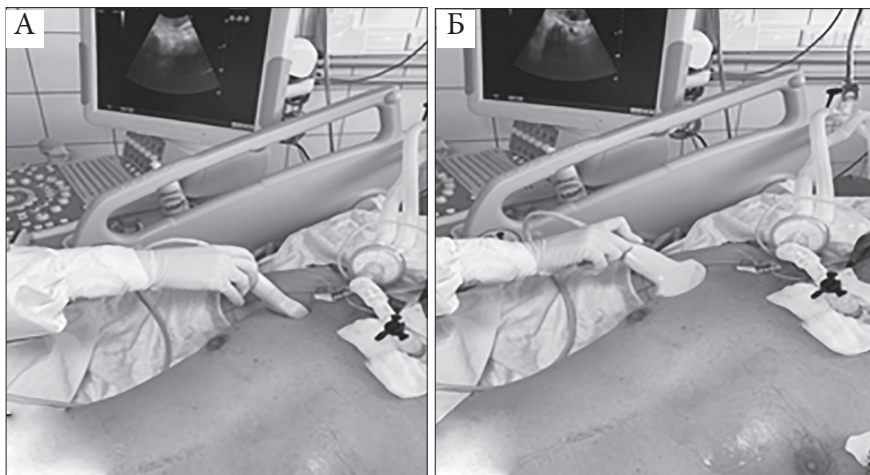


Рис. 8.2. Исследование верхней доли правого легкого спереди. Конвексный датчик установлен по передней подмышечной линии на уровне 4-5 м/р в поперечной плоскости сканирования (А), в продольной плоскости сканирования (Б)

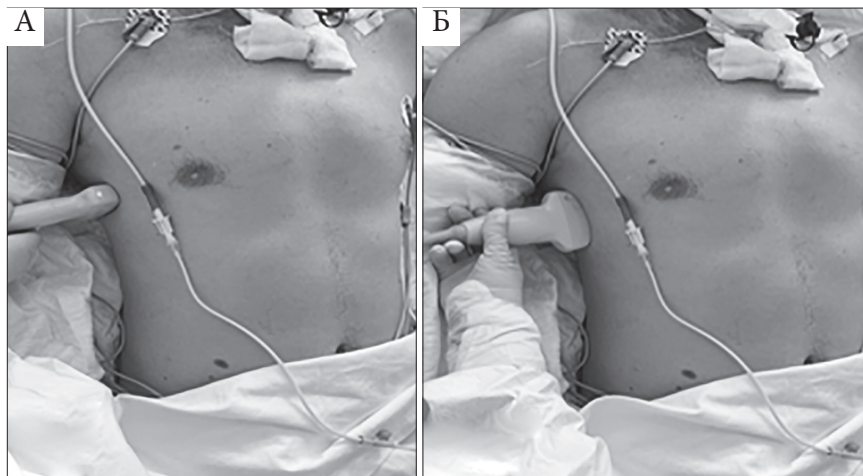


Рис. 8.3. Исследование средней доли правого легкого сбоку. Конвексный датчик установлен по средней подмышечной линии на уровне 5-6 м/р в поперечной плоскости сканирования (А), в продольной плоскости сканирования (Б)

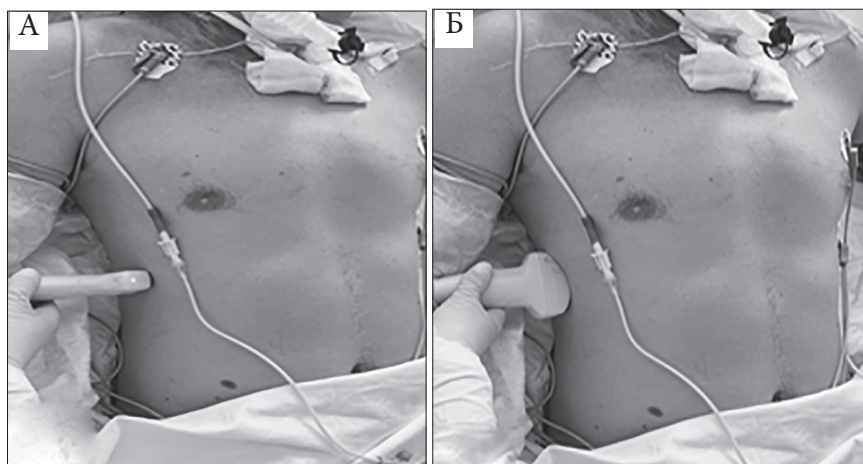


Рис. 8.4. Исследование нижней доли правого легкого сбоку. Конвексный датчик установлен по средней подмышечной линии на уровне 7-8 м/р в поперечной плоскости сканирования (А), в продольной плоскости сканирования (Б)

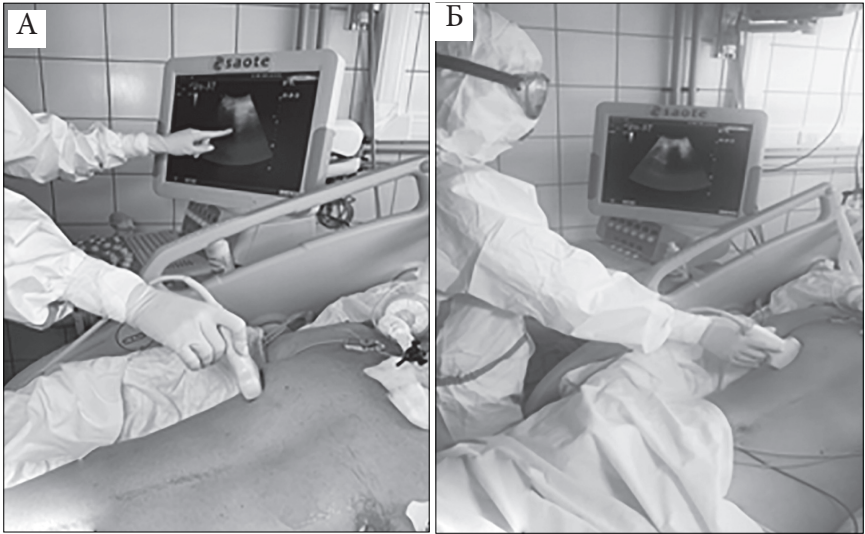


Рис. 8.5. Исследование средней доли правого легкого спереди. Конвексный датчик установлен по передней подмышечной линии на уровне 5-6 м/р в поперечной плоскости сканирования (А), в продольной плоскости сканирования (Б)

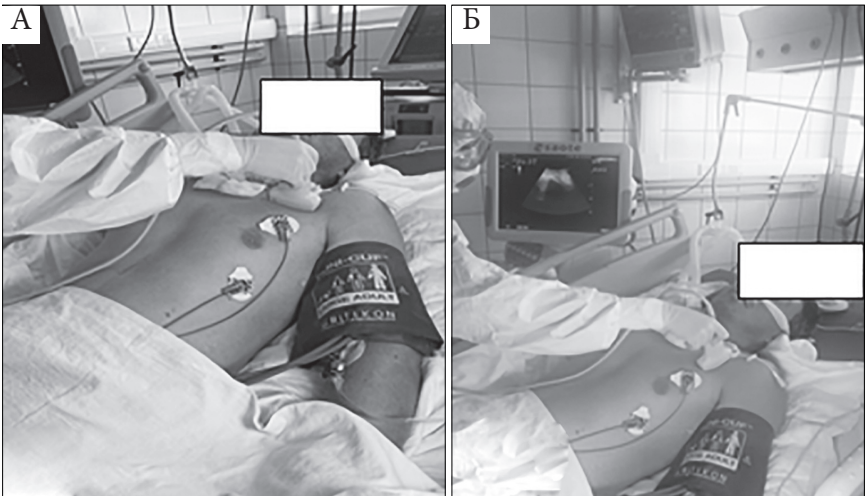


Рис. 8.6. Исследование верхней доли левого легкого спереди. Конвексный датчик установлен по срединно-ключичной линии на уровне 3-4 м/р в поперечной плоскости сканирования (А), в продольной плоскости сканирования (Б)

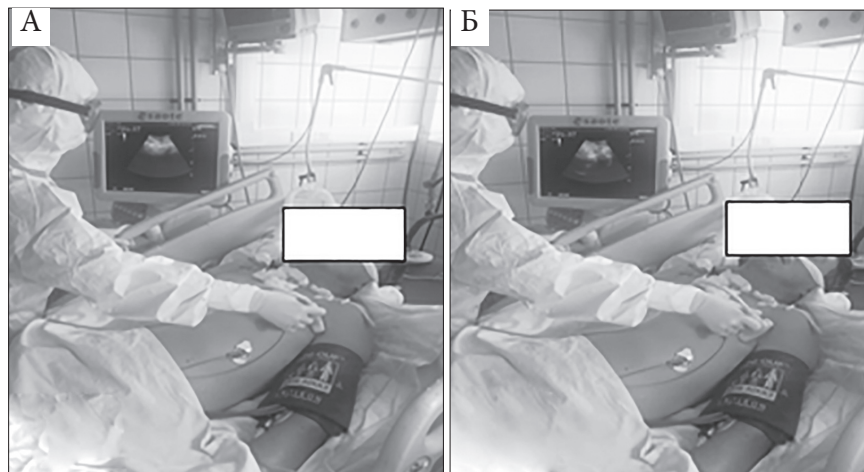


Рис. 8.7. Исследование верхней доли левого легкого спереди. Конвексный датчик установлен по передней подмышечной линии на уровне 4-5 м/р в поперечной плоскости сканирования (А), в продольной плоскости сканирования (Б)

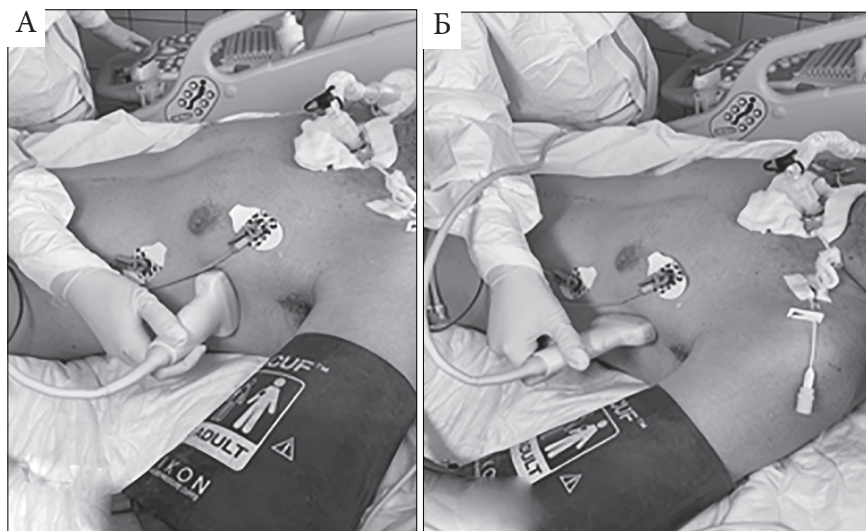


Рис. 8.8. Исследование верхней доли левого легкого сбоку (ориентировочно проекция язычковых сегментов). Конвексный датчик установлен по средней подмышечной линии на уровне 5-6 м/р в поперечной плоскости сканирования (А), в продольной плоскости сканирования (Б)

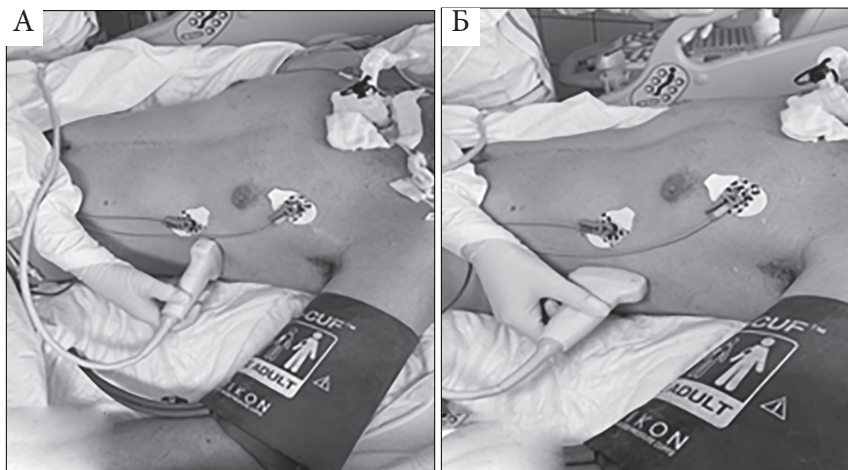


Рис. 8.9. Исследование нижней доли левого легкого сбоку. Конвексный датчик установлен по средней подмышечной линии на уровне 7-8 м/р в поперечной плоскости сканирования (А), в продольной плоскости сканирования (Б)

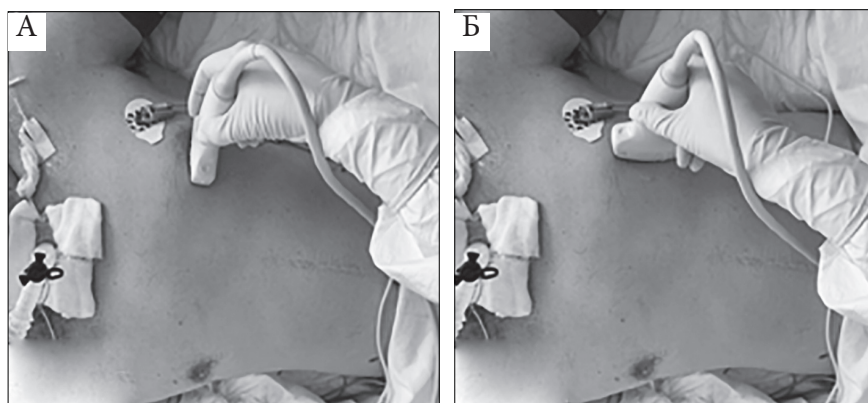


Рис. 8.10. Исследование верхней доли левого легкого спереди (ориентировочно проекция язычковых сегментов). Конвексный датчик установлен по срединноключичной линии на уровне 5-6 м/р в поперечной плоскости сканирования (А), в продольной плоскости сканирования (Б)

Исследование пациента в реанимационном отделении в положении лежа на животе (прон-позиция)

Коллабирование альвеол, отек и ателектазирование участков легких происходит преимущественно в нижележащих отделах. В наибольшей степени этот эффект выражен в положении лежа на спине – коллабирование альвеол происходит под воздействием давления отечной легочной ткани, давления со стороны органов брюшной полости и органов средостения.

Прон-позиция – укладывание пациента на живот, что обеспечивает перемещение легочного кровотока и улучшение вентиляции тех зон легких, которые остаются гиповентилируемыми в положении пациента на спине. В результате чего происходит рекрутирование альвеол, расправление ателектаза без создания повышенного давления в дыхательных путях, улучшение оксигенации.

Исследование проводят в положении пациента лежа на животе.

1) Датчик устанавливают справа по лопаточной линии на уровне 7-8 м/р в продольной и поперечной плоскости сканирования, оценивают структуру ориентировочно нижней доли правого лёгкого сзади (рис. 8.11).

2) Перемещают датчик вдоль межреберий вверх до уровня угла лопатки, сканирование проводят в продольной и поперечной плоскости. Оценивают структуру ориентировочно средней доли правого лёгкого сзади (рис. 8.12).

3) Устанавливают датчик на уровне ости лопатки. Сканирование проводят в поперечной и продольной плоскости, в результате чего оценивают структуру ориентировочно верхней доли правого лёгкого (рис. 8.13).

4) Датчик устанавливают справа по задней подмышечной линии на уровне 5-6 м/р в продольной и поперечной плоскости сканирования, оценивают структуру ориентировочно средней доли правого лёгкого сбоку (рис. 8.14).

5) Датчик устанавливают справа по задней подмышечной линии на уровне 7-8 м/р в продольной и поперечной плоскости сканирования, оценивают структуру ориентировочно средней доли правого лёгкого сбоку (рис. 8.15).

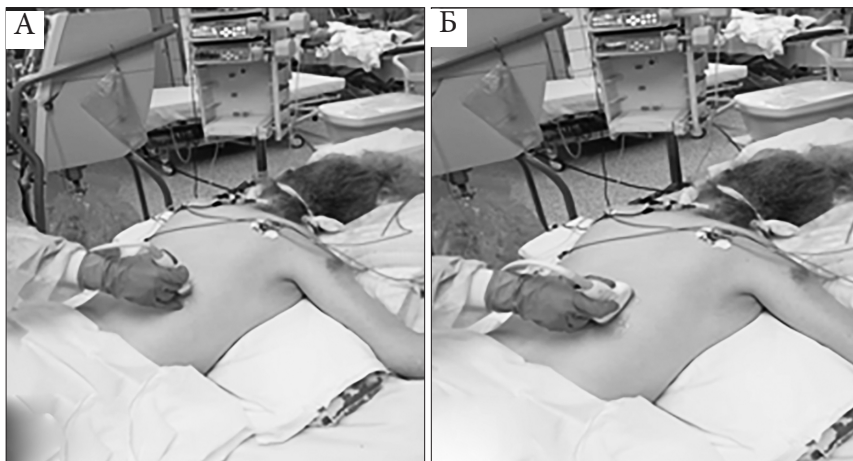


Рис. 8.11. Исследование нижней доли правого легкого сзади. Конвексный датчик установлен по лопаточной линии на уровне 7-8 м/р в поперечной плоскости сканирования (А), в продольной плоскости сканирования (Б)

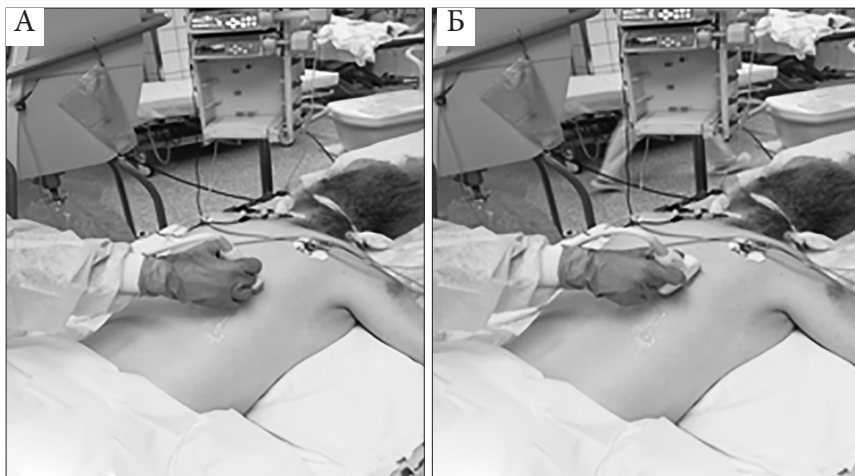


Рис. 8.12. Исследование средней доли правого легкого сзади. Конвексный датчик установлен по лопаточной линии на уровне угла лопатки в поперечной плоскости сканирования (А), в продольной плоскости сканирования (Б)

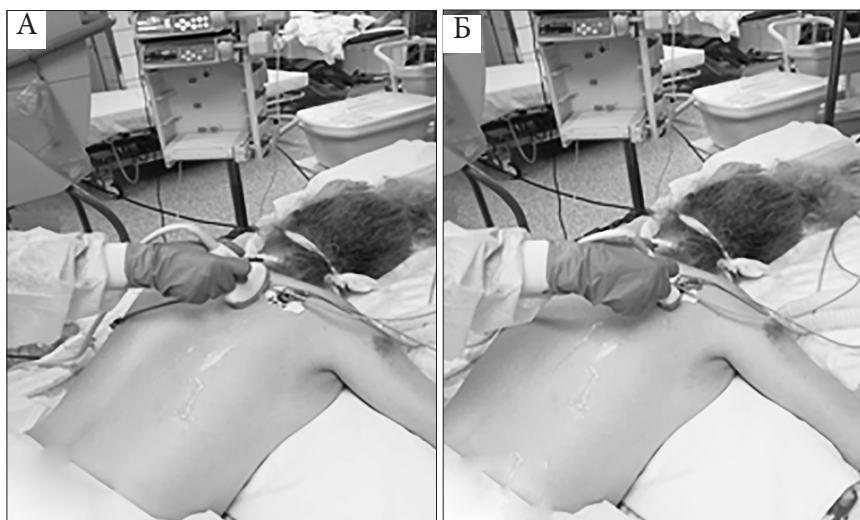


Рис. 8.13. Исследование верхней доли правого легкого сзади. Конвексный датчик установлен по лопаточной линии на уровне ости лопатки в продольной плоскости сканирования (А), в поперечной плоскости сканирования (Б)

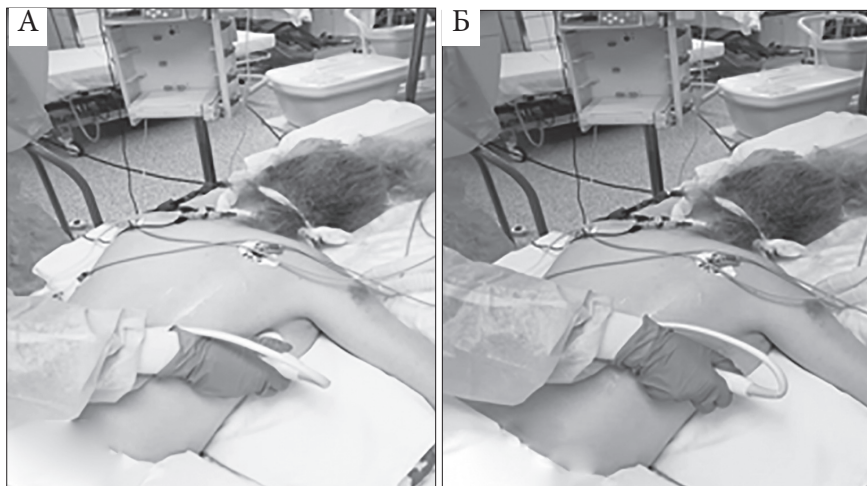


Рис. 8.14. Исследование средней доли правого легкого сбоку. Конвексный датчик установлен по задней подмышечной линии на уровне 5-6 м/р в продольной плоскости сканирования (А), в поперечной плоскости сканирования (Б)

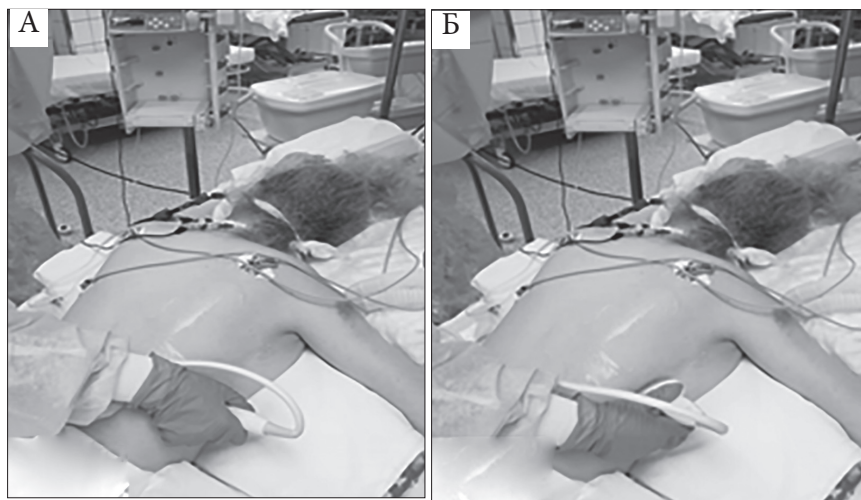


Рис. 8.15. Исследование нижней доли правого легкого сбоку. Конвексный датчик установлен по задней подмышечной линии на уровне 7-8 м/р в поперечной плоскости сканирования (А), в продольной плоскости сканирования (Б)

Аналогичным образом проводят ультразвуковое исследование левого легкого сзади.

Датчик устанавливают слева по лопаточной линии на уровне 7–8 м/р в продольной и поперечной плоскости сканирования, оценивают структуру ориентировочно нижней доли левого лёгкого сзади (рис. 8.16).

Перемещают датчик вдоль межреберий вверх до уровня угла лопатки, сканирование проводят в продольной и поперечной плоскости. Оценивают структуру левого легкого ориентировочно на границе верхней и нижней доли (рис. 8.17).

Устанавливают датчик на уровне ости лопатки. Сканирование проводят в поперечной и продольной плоскости, в результате чего оценивают структуру ориентировочно верхней доли левого лёгкого (рис. 8.18).

Для того, чтобы оценить структуру левого легкого сбоку датчик устанавливают вдоль межреберий по задней подмышечной линии на уровне 5–6 м/р и 7–8 м/р .

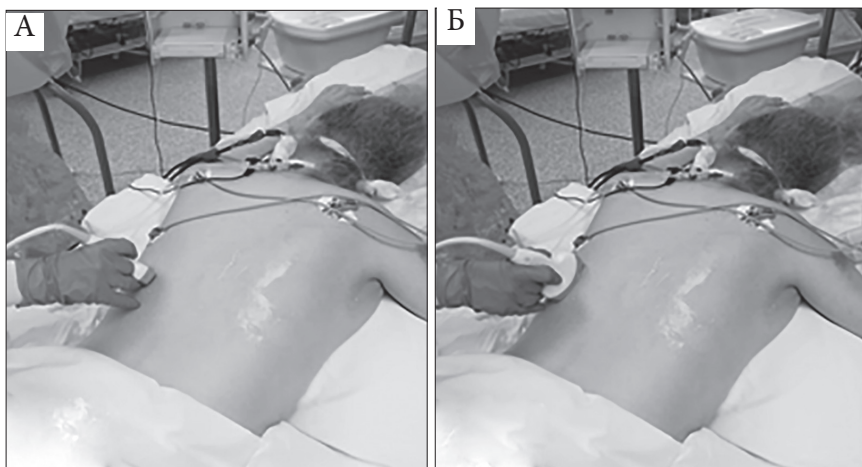


Рис. 8.16. Исследование нижней доли левого легкого сзади. Конвексный датчик установлен по лопаточной линии на уровне 7-8 м/р в поперечной плоскости сканирования (А), в продольной плоскости сканирования (Б)

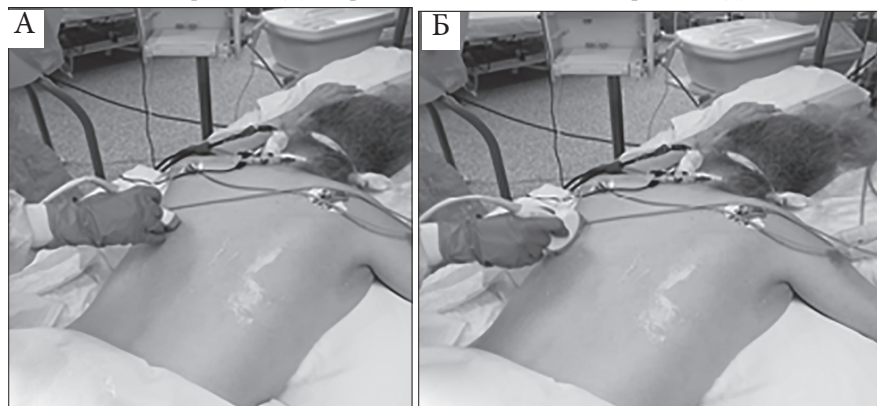


Рис. 8.17. Исследование левого легкого сзади на границе верхней и нижней доли. Конвексный датчик установлен по лопаточной линии на уровне угла лопатки в поперечной плоскости сканирования (А), в продольной плоскости сканирования (Б)

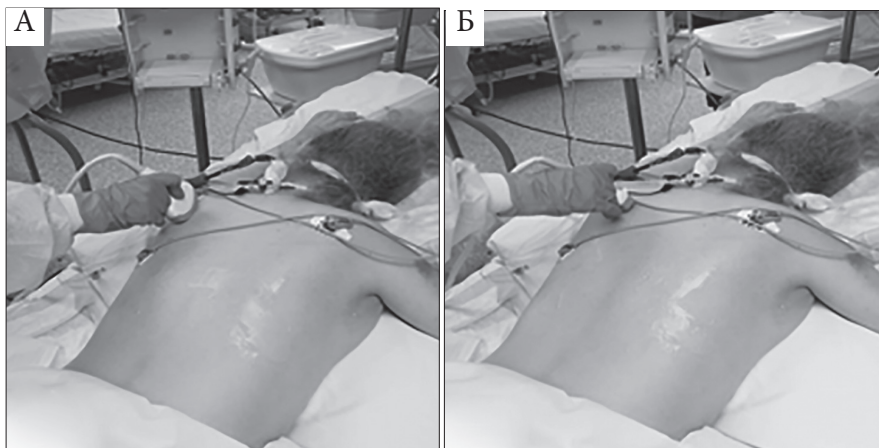


Рис. 8.18. Исследование верхней доли левого легкого сзади. Конвексный датчик установлен на уровне ости лопатки в поперечной плоскости сканирования (А), в продольной плоскости сканирования (Б).

Ультразвуковые признаки пневмонии у пациентов с COVID-19

- Изменение структуры плевральной линии (утолщение, неровность, прерывистость, отсутствие по зоне консолидации).
- Исчезновение А-линий при выраженном интерстициальном синдроме и их появление в фазе выздоровления.
- Появление множественных В-линий (рассеянные, сливающиеся «белое лёгкое») – интерстициальный синдром.
- Появление зон консолидации (локальные, распространенные, сегментарные, долевы), преимущественно расположены в задних и нижних отделах субплеврально. Часто билатеральное поражение.
- Наличие минимального плеврального выпота.

Все структурные изменения легких, выявленные у пациентов с пневмонией, ассоциированной с COVID-19 должны быть интерпретированы в соответствии с рекомендациями, предложенными консенсусным заявлением РАСУДМ (версия 2) (Митьков В.В. и соавт., 2020). На основании ультразвуковых признаков разработаны ультразвуковые градации изменения легочной ткани при различных патологических состояниях (Soldati G. et al., 2020).

Ультразвуковая градация 0. Плевральная линия тонкая, ровная, А-линии прослеживаются в виде множественных повторяющихся горизонтальных полос, расположенных на равном расстоянии друг от друга, В-линии единичные в виде вертикальных линий, отходящих от плевральной линии (артефакт «хвосты комет»), в одном межреберье менее 3, либо не визуализируются.

Ультразвуковая градация 1а. Умеренные интерстициальные изменения, которые характеризуются множественными рассеянными В-линиями, в одном межреберье более 3, чаще 6-8, мы их можем

посчитать. Представляют собой артефакт в виде вертикальных полос широких гиперэхогенных полос, которые отходят непосредственно от плевральной линии и при дыхании смещаются синхронно с ней, постепенно расширяясь распространяются до конца изображения без затухания (рис. 8.19).

Ультразвуковая градация 1б. Выраженные интерстициальные изменения, которые характеризуются множественными В-линиями, которые сливаются между собой, их количество мы посчитать не можем, формируется ультразвуковая картина «белого легкого» (рис. 8.20).

Ультразвуковая градация 1а+ или 1б+. Мелкие консолидации на фоне интерстициальных изменений, плевральная линия изменена (утолщена, неровная, фрагментирована). Субплевральные консолидации лоцируются в виде участков сниженной воздушности округлой, либонеправильной формы (мелкие консолидации) размерами до 1.0 см, чаще 0.4-0.6 см, за счет чего контур легкого неровный, прерывистый, прилежащие отделы легких с интерстициальными изменениями за счет множественных рассеянных, либо сливающихся В-линий (рис. 8.21).

Ультразвуковая градация 2 или 2+. Протяженная кортикальная консолидация (зона инфильтрации) толщиной более 1.0 см на фоне интерстициальных изменений. Лоцируется в виде зоны сниженной воздушности по периферии неоднородной эхоструктуры с линейными гиперэхогенными включениями (воздушная эхобронхограмма), на этом уровне плевральная линия не прослеживается, прилежащие отделы легкого с интерстициальными изменениями за счет множественных рассеянных, либо сливающихся В-линий (рис. 8.22 – 8.23).

Ультразвуковая градация 3. Обширная консолидация (синоним, инфильтрация).

Может быть сегментарной, либо долевой. При этом на эхограмме легкое лоцируется в виде зоны сниженной эхогенности (легочная ткань по эхогенности сопоставима с паренхимой печени), на фоне безвоздушной легочной ткани четко определяется воздушная бронхограмма в виде линейных гиперэхогенных структур, в режиме ЦДК регистрируется кровоток (рис. 8.24).

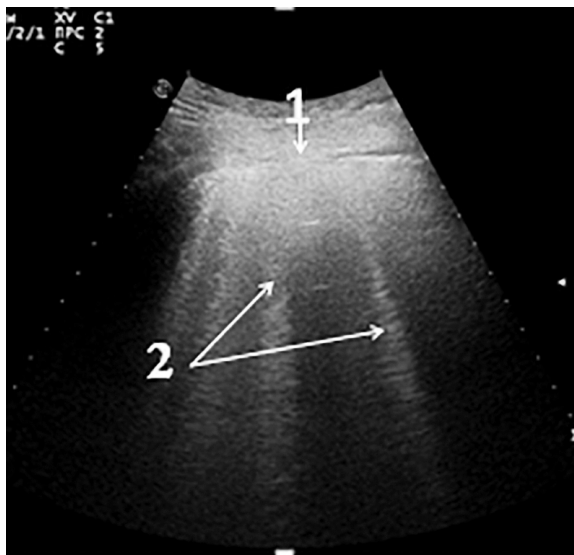


Рис. 8.19. Эхограмма пациента с COVID-19.

Градация 1a – умеренные интерстициальные изменения. На эхограмме представлена неровная прерывистая плевральная линия (1) и множественные рассеянные В-линии (2). Датчик расположен вдоль межреберного промежутка



Рис. 8.20. Эхограмма пациента с COVID-19.

Градация 1b – выраженные интерстициальные изменения. На эхограмме представлена утолщенная неровная плевральная линия (1); широкие сливающиеся В-линии – «белое легкое» (2). Датчик расположен вдоль межреберного промежутка

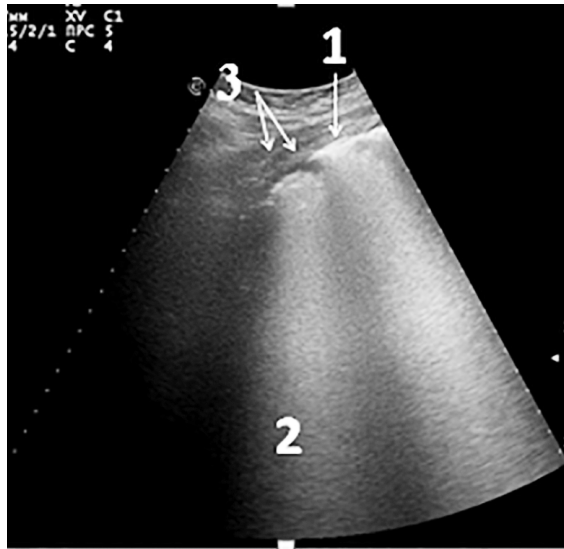


Рис. 8.21. Эхограмма пациента с COVID-19. Градация 1б+ – выраженные интерстициальные изменения с мелкими (до 1 см) субплевральными консолидациями. На эхограмме определяются утолщенная неровная плевральная линия (1), широкие сливающиеся В-линии – «белое легкое» (2), мелкие консолидации (3). Датчик расположен вдоль межреберного промежутка

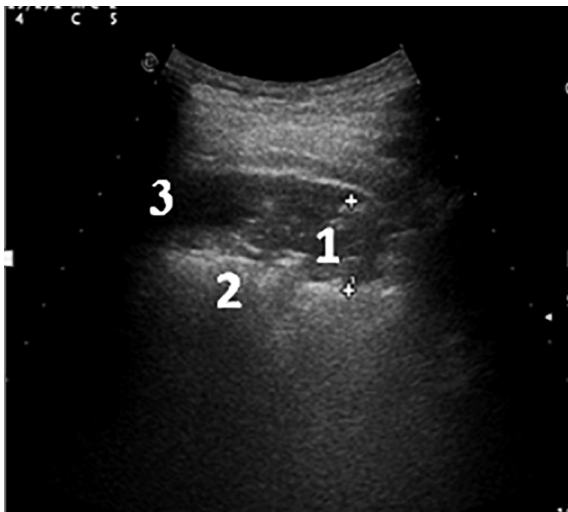


Рис. 8.22. Эхограмма пациента с COVID-19. Градация 2 – кортикальная консолидация. На эхограмме определяются гетерогенная кортикальная консолидация с отсутствием плевральной линии по поверхности (1), неровные местами нечеткие границы консолидации с глубже лежащей легочной тканью (2), минимальный плевральный выпот (3). Датчик расположен вдоль межреберного промежутка

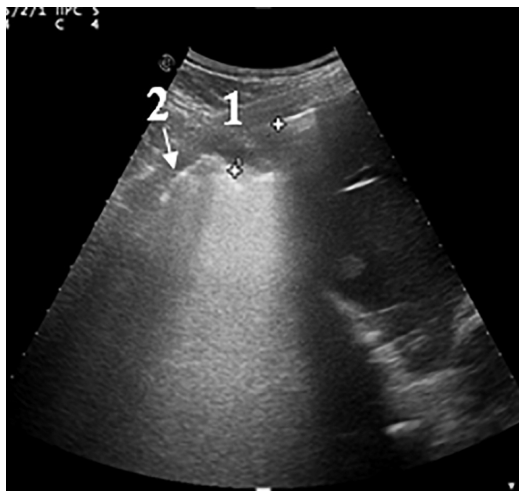


Рис. 8.23. Эхограмма пациента с COVID-19. Градации 2+ кортикальная консолидация на фоне выраженных интерстициальных изменений в прилежащей легочной ткани. Определяются кортикальная консолидация с отсутствием плевральной линии по поверхности (1), утолщенная неровная плевральная линия вне зоны консолидации (2), сплошной эхогенный фон («белое легкое») позади зоны кортикальной консолидации
Датчик расположен вдоль межреберного промежутка



Рис. 8.24. Эхограмма пациента с COVID-19. Градация 3 – обширная консолидация с воздушной эхобронхограммой. На эхограмме определяется обширная консолидация (1) с воздушной эхобронхограммой (2). Плевральная линия по поверхности консолидации не визуализируется. Датчик расположен вдоль межреберного промежутка

Клинические примеры 1 и 2

Представляем два клинических примера пациентов, проходивших обследование и лечение в условиях инфекционного корпуса НИИ СП им. Н.В. Склифосовского в апреле 2020 года. Оба пациента пожилого возраста, 84-летний мужчина, который поступил с субфебрильной лихорадкой, кашлем и 76-летняя женщина с лихорадкой и астенией. При проведении компьютерной томографии на догоспитальном этапе изменения, характерные для вирусной пневмонии выявлены не были. Мазок отделяемого из носоглотки и ротоглотки (ПЦР) сомнительный.

При поступлении пациентов в инфекционное отделение в течение часа было выполнено ультразвуковое исследование легких и плевральных полостей. У обоих пациентов были выявлены изменения со стороны плевры и паренхимы легкого, характерные для инфекции COVID-19. Обнаружены признаки интерстициальных изменений в легких, такие как нарушение структуры плевральной линии (утолщение, неровные контуры), множественные рассеянные и сливающиеся В-линии во всех зонах сканирования обоих легких, зоны консолидации (субплевральные локальные и протяженные кортикальные) в виде участков легочной ткани сниженной воздушности, на этом уровне плевральная линия прерывистая, либо отсутствует (рис. 8.25 – 8.26).

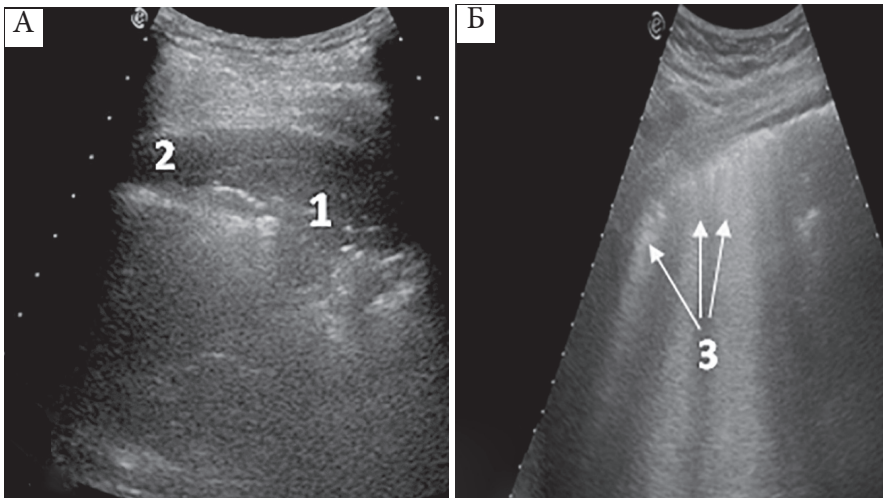


Рис. 8.25. Эхограммы пациента Д., 84 лет. А – определяются гетерогенная кортикальная консолидация с отсутствием плевральной линии по поверхности (1), минимальный плевральный выпот (2). Б – множественные рассеянные В-линии (3)

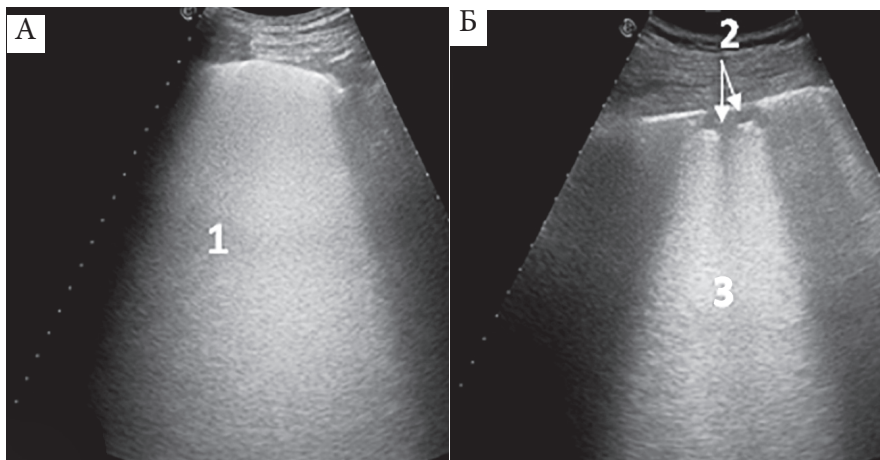


Рис. 8.26. Эхограмма пациента К, 76 лет. А – множественные сливающиеся В-линии (1) – «белое легкое». Б – локальные субплевральные консолидации (2) на фоне выраженных интерстициальных изменений (3)

В течение первых суток госпитализации пациентам была выполнено КТ грудной клетки, обнаружены изменения по типу матового стекла с ретикулярными изменениями и консолидации. Пациенты, инфицированные SARS-CoV-2, переносят заболевание с различной клинической симптоматикой и степенью тяжести (Временные методические рекомендации, 2020). У части пациентов наблюдается тяжелое клиническое течение с развитием пневмонии, острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС), диффузного альвеолярного поражения, в некоторых клинических ситуациях течение заболевания практически асимптомно или без специфической респираторной симптоматики (*Peng QY. et al., 2020; Poggiali E. et al., 2020; Soldati G. et al., 2020*). Наш опыт наблюдения за пациентами в условиях пандемии COVID-19 продемонстрировал необходимость выполнения ультразвукового сканирования легких в первые минуты после поступления пациента в инфекционное отделение вне зависимости от тяжести клинического состояния пациента. Ультразвуковое сканирование легких может быть средством ранней диагностики вирусной пневмонии и прогнозирования тяжести клинической симптоматики. В некоторых клинических ситуациях метод является альтернативным КТ и рентгенографии грудной клетки.

Клинический пример 3

Пациент К. 59 лет, был переведен в инфекционный корпус НИИ СП им. Н.В. Склифосовского из другого стационара на 10-е сутки с момента начала заболевания. Мазок отделяемого из носоглотки и ротоглотки (ПЦР) – положительный. В анамнезе гипертоническая болезнь 2 ст., сахарный диабет 2 типа.

Статус при поступлении. Дыхание: ИВЛ. FiO₂ 65 %; SPO₂ 86 %; ЧДД 20 в 1/мин. PaO₂/FiO₂ (индекс оксигенации) -132. Гемодинамика стабильная. При эхокардиографии ФВ 62 % (Симпсон), СДЛА 37 мм рт ст (умеренная легочная гипертензия)

Лабораторные исследования: СРБ 24.2 ед/л, ПКТ 0.79 нг/мл, мочевина – 10.39 ммоль/л, ЛДГ 848.2 ед/л, Д-димер 1.72, фибриноген 7.78 г/л, лимфоциты 9.8 %, ферритин 768 нг/мл, АЛТ 171 ед/л, АСТ 156 Ед/л.

Шкала NEWS – 5 баллов; SOFA – 7 баллов.

Ультразвуковое исследование легких при поступлении. Из-за тяжести состояния исследование проводили в положении пациента лежа на спине (локации доступны передняя и боковые поверхности грудной клетки). Выявлены эхопризнаки минимального двухстороннего гидроторакса (до 1.5 см); снижения воздушности легких (интерстициальные изменения) с участками очаговой инфильтрации в нижних отделах с обеих сторон, больше слева – ультразвуковая градация 2+ и 3 (рис. 8.27 – 8.28).

КТ легких выполнено в первые сутки от поступления – выявлены признаки инфильтративно-воспалительных изменений критической степени тяжести (КТ-4); с обеих сторон, преимущественно в задних сегментах определяются выраженные консолидации легочной паренхимы с ретикулярными изменениями на фоне визуализации по типу «матового стекла» с сохранением просветов бронхов. Процент вовлечения легочной паренхимы: правого легкого – до 80 %, левого легкого – до 85 %.

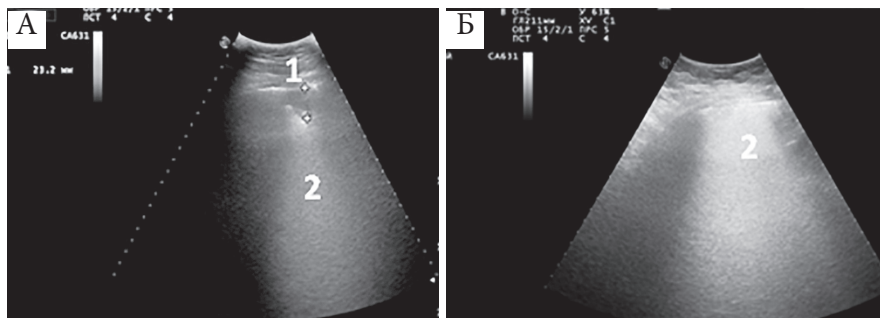


Рис. 8.27. На эхограммах пациента К., 59 лет. А – субплеврально определяется консолидация (участок безвоздушного легкого) в виде гомогенной гипозоногенной зоны с отсутствием плевральной линии по поверхности, неровные местами нечеткие границы консолидации с глубжележащей легочной тканью (1). Б – выраженные интерстициальные изменения легочной ткани за счет множественных сливающихся В-линий «белое легкое» – (2). Датчик расположен продольно

Учитывая результаты первичного клинико-диагностического обследования, состояние пациента расценено как крайне тяжелое, было принято решение об установке ВВ ЭКМО.

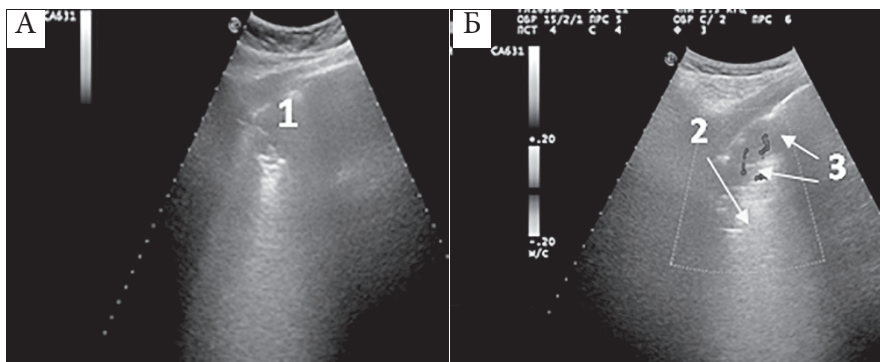


Рис. 8.28. На эхограмме А – обширная (сегментарная) консолидация в виде зоны сниженной эхогенности (1), плевральная линия фрагментирована (прерывистая). Б – в структуре зоны инфильтрации лоцируются линейные гиперэхогенные включения (воздушная бронхограмма)– (2) и сосуды (3). Датчик расположен вдоль межреберного промежутка

В условиях пандемии COVID–19 ультразвуковое сканирование грудной клетки может быть дополнительным диагностическим методом для определения тяжести поражения легких и дальнейшей тактики проведения реанимационных мероприятий у пациентов с вирусной пневмонией (Chen J. et al., 2020; Buonsenso D. et al., 2020; Kampf G. et al., 2020).

С целью раннего выявления и предотвращения полиорганной недостаточности у пациентов с тяжелым течением вирусной инфекции COVID-19 обоснованным является проведение ультразвукового сканирования органов брюшной полости и забрюшинного пространства (M J Smith et al., 2020; Buda N. et al., 2020; Chiem A. T. et al., 2020; Fox S. et al., 2020).

УЗИ брюшной полости выполнено у пациента К, обнаружены признаки нарушения гемодинамики печени (ИР по ПА 0.75, ЛСК ВВ 24.9 см/сек), токсических изменений почек (ИР 0.71-0.75). (рис. 8.29)

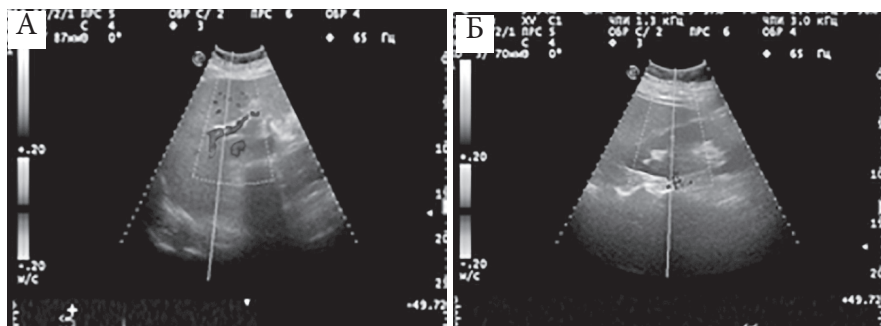


Рис. 8.29. Эхограмм печени в режиме дуплексного сканирования. А – регистрируется кровотоки в сосудах печени. ЛСК по собственной печеночной артерии 41.8 см/сек, ИР 0.75. ВВ ЛСК 24.9 см/сек. Б – Сегментарная артерия 17.0 см/сек, ИР 0.71, ЛСК 114 см/сек

Клинический пример 4

Пациент М., 54 лет, проходил обследование и лечение в инфекционном отделении НИИ СП им. Н.В. Склифосовского в мае 2020 года с диагнозом коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, осложненная двусторонней вирусной пневмонией. Мазок отделяемого из носоглотки и ротоглотки (ПЦР) положительный.

При поступлении состояние тяжелое, ЧДД 20 в 1/мин, SPO2 90-94 %.

При ультразвуковом исследовании легких при поступлении выявлены признаки интерстициальных изменений легочной ткани во всех отделах с обеих сторон, в нижних отделах зоны консолидации (рис. 8.30).

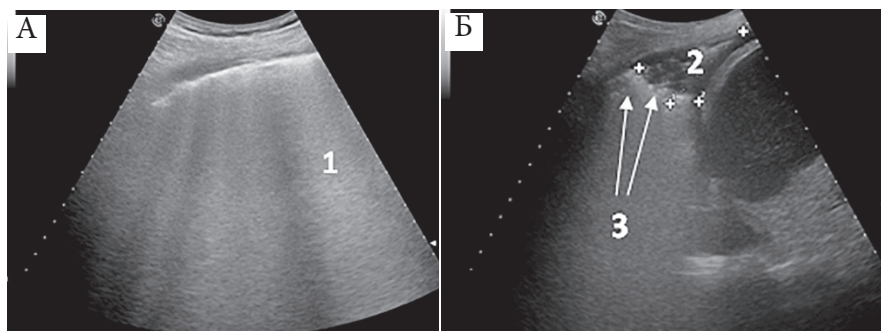


Рис. 8.30. Эхограмма пациента М., 54 лет. А– выраженные интерстициальные изменения легочной ткани за счет множественных сливающихся В-линий «белое легкое» – (1). Б– определяется консолидация (участок безвоздушного легкого) в виде гомогенной гипэхогенной зоны с отсутствием плевральной линии по поверхности (2) и воздушной бронхограммой в виде линейных гиперэхогенных включений (3). Датчик расположен продольно

При контрольном ультразвуковом исследовании легких на 3 сутки с момента госпитализации отмечалась положительная динамика: на фоне интерстициальных изменений, которые стали менее выраженными лоцировались субплевральные участки безвоздушного легкого менее обширные по сравнению с предыдущим исследованием (рис. 8.31).

На 15 сутки отмечалась выраженная положительная динамика в состоянии пациента, ЧДД 16 в 1/мин, SPO2 98 %. При ультразвуковом исследовании легких отмечалась положительная динамика в виде появления артефакта в виде А-линий, что свидетельствует о процессе восстановления легочной ткани (рис. 8.32).

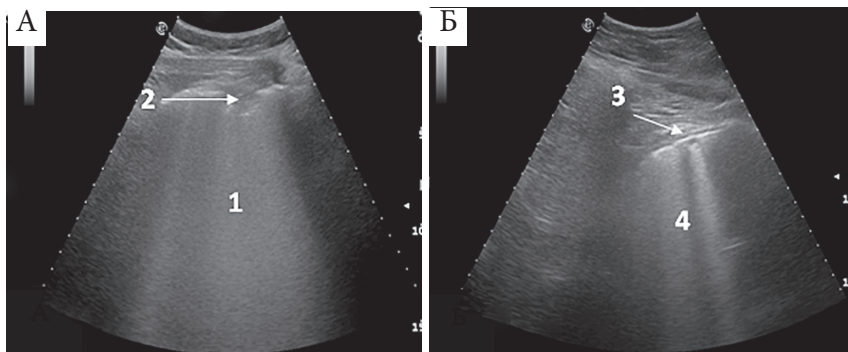


Рис. 8.31. Эхограммы пациента М, 54 лет. А – выраженные интерстициальные изменения легочной ткани за счет множественных сливающихся В-линий «белое легкое» – (1), субплевральная зона консолидации (2), в проекции которой плевральная линия не прослеживается. Б – определяются мелкие субплевральные зоны консолидации (3) на фоне умеренных интерстициальных изменений легочной ткани за счет рассеянных В-линий (4). Датчик расположен продольно

В клинических примерах 1-4 продемонстрировано, что ультразвуковое сканирование легких у пациентов с COVID-19 может быть средством для безопасного и легковоспроизводимого мониторинга за состоянием дыхательной системы пациента. Исследование выполняется у постели пациента, не требует дополнительной лучевой нагрузки и позволяет в течение нескольких минут определить признаки поражения плевры и паренхимы легких, а также оценить тяжесть поражения (M J Smith et al., 2020; Buda N. et al., 2020; Chiem A. T. et al., 2020; Fox S. et al., 2020; Dargent A. et al., 2020; Boero E. et al., 2020; Rosado Mendez I. M. et al., 2020).

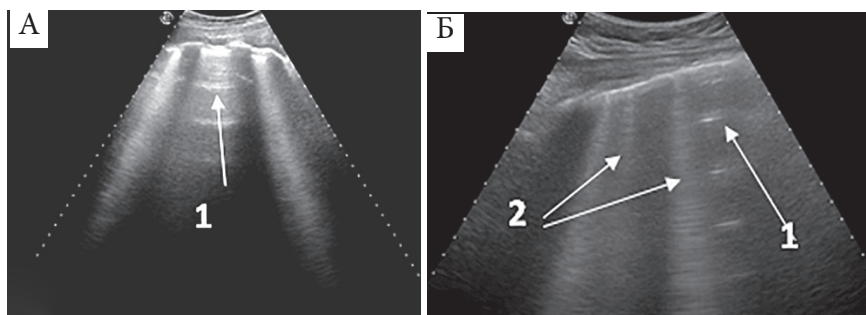


Рис. 8.32. Эхограммы пациента М. при динамическом исследовании. А, Б – визуализируются А-линии в виде тонких параллельных горизонтальных полос, расположенных на равном расстоянии друг от друга (1), В-линии рассеянные (2). Датчик расположен перпендикулярно межреберному промежутку (А), продольно (Б)

Кроме того, ультразвуковое сканирование легких в совокупности с другими методами лабораторной и инструментальной диагностики может быть полезным для принятия решения о проведении реанимационных мероприятий у пациентов с тяжелым течением вирусной инфекции.

Список литературы

Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрав РФ. Версия 6 (28.04.2020)

Митьков В.В., Сафонов Д.В., Митькова М.Д., Алехин М.Н. и др. Консенсусное заявление РАСУМД об ультразвуковом исследовании легких в условиях пандемии COVID-19. (Версия-2). Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2020; 1: 46-76.

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.

Boero E., Schreiber A., Rovida S., Vetrugno L., Blaivas M. The role of lung ultrasonography in COVID-19 disease management Journal of the American College of Emergency Physicians Open.2020; 21;10.1002/emp2.12194

Buda N., Andruszkiewicz P., Czuczwar M., Gola W., Kosiak W., Nowakowski P., Sporysz K. Consensus of the Study Group for Point-of-Care Lung Ultrasound in the intensive care management of COVID-19 patients Anaesthesiol Intensive Ther 2020; 52(2): 83-90.

Buonsenso D., Pata D., Chiaretti A. COVID-19 outbreak: less stethoscope more ultrasound. Lancet Respir Med. 2020; 8(5): e27.

Carotti M., Salaffi F., Sarzi-Puttini P., Agostini A. Chest CT features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: key points for radiologists. Chest radiology. 2020; 125: 636-646.

Smith M.J., Hayward S.A., Innes S.M., Miller A.S. C Point-of-care lung ultrasound in patients with COVID-19 – a narrative review. Anaesthesia. 2020 Aug; 75(8): 1096-1104.

Chen J., Qi T., Liu L., et al. Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai China. J Infect. 2020 May; 80(5): e1-e6

Chiem A.T. Shibata J., Lim G., and Liu T., A. Call for Clinically Oriented Point-of-Care Ultrasound Research in COVID-19. J Ultrasound Med. 2020 Jul 20: 10.1002

Dargent A., Chatelain E., Kreitmann L., Quenot J.P., Cour M., Argaud L., Lung ultrasound score to monitor COVID-19 pneumonia progression in patients with ARDS. COVID-LUS study group. PLoS One. 2020; 15(7): e0236312.

Fox S., Dugar S. Point-of-care ultrasound and COVID-19. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2020; 87(8): 87-92.

Kampf G., Todt D., Pfaender S., Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. J Hosp Infect 2020; 104: 246-251.

Lichtenstein Daniel A. Lung Ultrasound in the Critically Ill. The BLUE Protocol. Springer International Publishing Switzerland. 2016; 157.

Peng Q.Y., Wang X.T., Zhang L.N.; Chinese Critical Care Ultrasound Study Group (CCUSG). Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019. Intensive Care Med. 2020; 46: 849-850.

Poggiali E., Dacrema A., Bastoni D., et al. Can lung US help critical care clinicians in the early diagnosis of novel coronavirus (COVID–19) pneumonia? *Radiology*. 2020; 13: 47–50.

Rosado-Mendez I.M., Smargiassi A., Inchingolo R., Soldati G., Muller M., Demi L. Lung Ultrasound for Treatment of Patients With COVID–19. *J Ultrasound Med* 2020; 9999:1–3

Shi H., Han X., Jiang N. et al (2020) Radiological findings from 81 patients with COVID–19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(4):425–434.

Soldati G., Smargiassi A., Inchingolo R., Buonsenso D., Proposal for International Standardization of the Use of Lung Ultrasound for Patients With COVID–19. *J Ultrasound Med*. 2020; 39(7): 1413–1419.

Soldati G., Smargiassi A., Inchingolo R., et al. Is there a role for lung ultrasound during the COVID–19 pandemic ? *J Ultrasound Med* 2020; 39: 1459–1462.

Глава 9

Ультразвуковое исследование в диагностике изменений легких при COVID-19: опыт ГБУЗ Городская клиническая больница им. В.П. Демикова (ГКБ №68 г. Москвы) (Кириллова М.С., Степанова Ю.А.)

При эпидемиях вирусных инфекций SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, тропных к нижним дыхательным путям, обозначилась необходимость в совершенствовании диагностических методик, которые применимы в сложных эпидемиологических условиях, при массовых поступлениях пациентов в ограниченный промежуток времени. Одной из таких методик является ультразвуковое исследование органов грудной клетки для выявления патологических изменений легких. Не менее важным остается вопрос выработки новых критериев сортировки пациентов и выработки тактики лечения в зависимости от тяжести состояния пациента и дальнейшего прогноза развития его заболевания.

Диагностические методы, основанные на визуализации патологических очагов легких играют важнейшую роль при постановке диагноза и при определении тяжести течения COVID-19.

Золотым стандартом в диагностике поражения легких при COVID-19 является мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) легких, но не все регионы оснащены такой диагностической техникой должным образом. К тому же, при КТ-исследовании необходимо транспортировать пациентов в кабинет МСКТ, что бывает невозможно при нестабильном состоянии тяжёлых пациентов. Частое использование КТ-исследований у таких пациентов сопряжено с избыточной лучевой нагрузкой.

Частично ограничения использования КТ при обследовании такой группы пациентов компенсируются рентгенографией органов грудной клетки (РГ), выполняемой с использованием передвижных (палатных) рентгеновских аппаратов. Палатные рентгеновские аппараты доступны, а их использование не предусматривает транспортировку пациента в специально оборудованный стационарный кабинет. Однако РГ имеет низкую чувствительность при вирусных пневмониях, особенно при необходимости выявления начальных изменений в легких (*Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»*. Версия № 6 от 28.04.2020).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) легких является методом визуализации при COVID-19 благодаря своей высокой чувствительности к субплевральным изменениям легких. Это простой, быстрый, «прикроватный», доступный, дешевый, не

связанный с облучением метод исследования. *Отсутствие необходимости транспортировки пациента в отдельный кабинет для выполнения такого исследования и более простая дезинфекция ультразвукового (УЗ-) аппарата, особенно портативного, играют существенную роль в ограничении распространения инфекции (Volpicelli G. et al., 2012; Nazerian P. et al., 2015).*

Тем не менее, множественные ограничения метода, такие как отсутствие визуализации патологических изменений, не достигающих поверхности легкого, невозможность определения глубины распространения видимых изменений и другие ограничения ставят под сомнение ценность использования УЗИ легких.

В отечественной практике УЗИ легких у больных COVID–19 является лишь дополнительным методом визуализации, данная методика не включена в клинические рекомендации и стандарты оказания медицинской помощи по диагностике и лечению внебольничной пневмонии (Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID–19)». Версия № 6 от 28.04.2020, Митьков В.В. и соавт., 2020).

Однако в последнее время появилось большое количество исследований, указывающих на то, что УЗИ легких сравнимо с МСКТ и более информативно, чем стандартная РГ, для оценки пневмонии и ОРДС (Peng Q. Y. et al., 2020).

Учитывая многочисленные преимущества метода, актуальные именно для массовых инфекционных заболеваний, вопрос изучения возможностей УЗИ в диагностике COVID–19 крайне важен.

Основы ультразвукового исследования легких

УЗИ легких может быть осуществлено на УЗ-сканере любого класса, в том числе портативных приборах с помощью конвексного и линейного датчиков, в качестве пресета следует выбирать «легкие» или «брюшная полость». Рекомендуется избегать мультифокусировки и использования косметических фильтров, специальных методов визуализации, таких как гармоническая визуализация, подавление спекл-шумов, многолучевое сканирование и т.д. (Митьков В.В. и соавт., 2020). Цветовое доплеровское картирование используется для оценки легочных консолидаций.

Методика осмотра сильно варьирует в зависимости от целей и задач, эпидемиологической ситуации, состояния пациента.

Ультразвуковое исследование легких следует выполнять над всей поверхностью легких, располагая датчик в межреберных промежутках. Датчик можно расположить продольно, перпендикулярно ребрам и в косом направлении, параллельно ребрам. Положение пациента (лежа, стоя, сидя) значения не имеет.

Осмотр можно производить в каждом межреберье, последовательно перемещая датчик вертикально снизу вверх или сверху вниз, и так по всем стандартным линиям (парастернальной, среднеключичной, передней подмышечной и т.д.). Второй вариант полного подробного осмотра – это перемещение датчика горизонтально по каждому межреберью, последовательно в передней, боковой и задней областях грудной клетки.

Для упрощения и стандартизации осмотра, а также для уменьшения времени контакта с потенциально инфицированным пациентом были предложены разнообразные протоколы с условным делением легкого на зоны, включая стандартные зонные протоколы от 4 до 28 зон, в том числе BLUE-протокол (рис. 9.1 – 9.2).



Рис. 9.1. Точки УЗ-осмотра при 6-зонном протоколе (BLUE-протокол): А – верхняя точка; Б – нижняя точка, В – задне-латеральная точка (BLUE PROTOKOL sonotir: wordpress.com/)

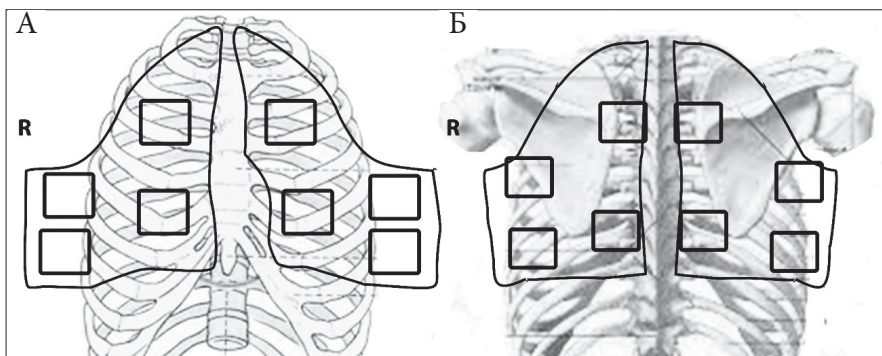


Рис. 9.2. Схема точек осмотра при 16-зонном протоколе: А – передняя и передне-боковая поверхности грудной клетки; Б – задняя и задне-боковая поверхности грудной клетки

При горизонтальном делении на зоны не следует привязывать границы зон к номеру межреберного промежутка, т.к. в зависимости от строения грудной клетки (брахи-/долихоморфное) и наличия сопутствующей патологии брюшной полости и грудной клетки, расположение нижней границы легкого относительно ребер может

сильно варьировать. Желательно определять нижнюю границу легких, визуализировав диафрагмальную поверхность печени или селезенки, и после этого приблизительно разделить поверхность легкого на 2 или 3 равные части в зависимости от используемого протокола.

При оценке изменений в легких используются следующие понятия:

Плевральная линия – это гиперэхогенная линия, возникающая из-за отражения воздуха в субплевральных альвеолах. При отсутствии патологии плевральной полости эта линия сливается с париетальной и висцеральной плеврой. В норме плевральная линия четкая, тонкая и ровная (рис. 9.3).

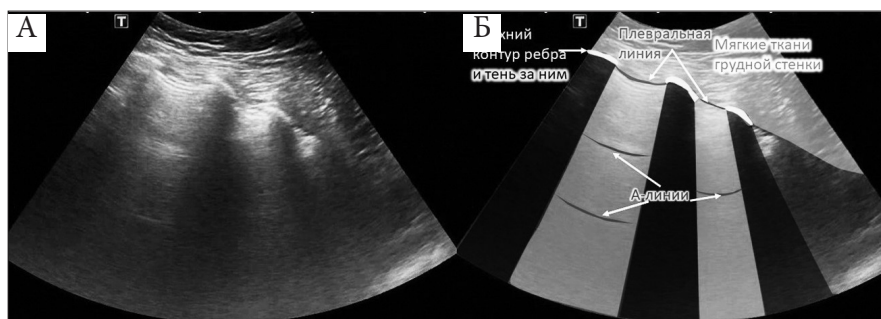


Рис. 9.3. УЗ-изображение легкого в норме: А – эхограмма; Б – схематическое изображение

Легочное скольжение – видимое движение плевральной линии, которое происходит в норме за счет изменения объема легкого при дыхании. Увидеть легочное скольжение можно в В-режиме в реальном времени или в М-режиме. В М-режиме нормальное легочное скольжение формирует специфическую картину, названную симптомом «морского берега», где горизонтальные полосы или «море» соответствуют неподвижной грудной стенке, а «рябь» – двигающейся плевральной линии и ее множественным отражениям (рис. 9.4). Важно, что легочное скольжение резко снижено на верхушках легких в норме, поэтому классического симптома «морского берега» в верхних отделах легких не будет (Lichtenstein D.A., 2017).

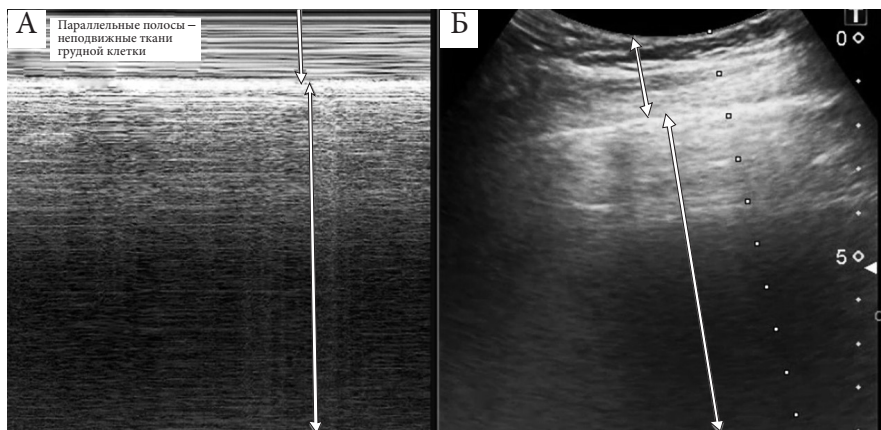


Рис. 9.4. УЗ-изображение легкого в норме: А – эхограмма в М-режиме, демонстрирующая симптом «морской берег»; Б – соответствующее ей изображение в В-режиме

А-линии – повторяющиеся горизонтальные линейные гиперэхогенные линии, образующиеся благодаря множественным отражениям плевральной линии. Именно поэтому расстояние между А-линиями равно расстоянию от кожи до плевральной линии. А-линии – основной маркер нормальной воздушности легких (рис. 9.3).

В-линии – гиперэхогенные четкие линейные вертикальные артефакты реверберации, которые отходят от плевральной линии или субплевральной консолидации (рис. 9.5). Появление В-линий связывают с накоплением внесосудистой жидкости легких и утолщением межальвеолярных перегородок из-за отека, воспаления, фиброза. У В-линий есть важные характеристики, позволяющие отличать их от других артефактов:

1. двигаются вместе с плевральной линией;
2. не затухают, т.е. достигают нижней границы экрана без снижения своей интенсивности;
3. стирают горизонтальные А-линии.

Z-линии – гиперэхогенные линейные вертикальные артефакты реверберации, которые, как и В-линии, отходят от плевральной линии и двигаются синхронно с плевральной линией, но быстро затухают и не достигают нижней границы ультразвукового изображения (рис. 9.6). Z-линии при любом их количестве не являются признаком патологических изменений.

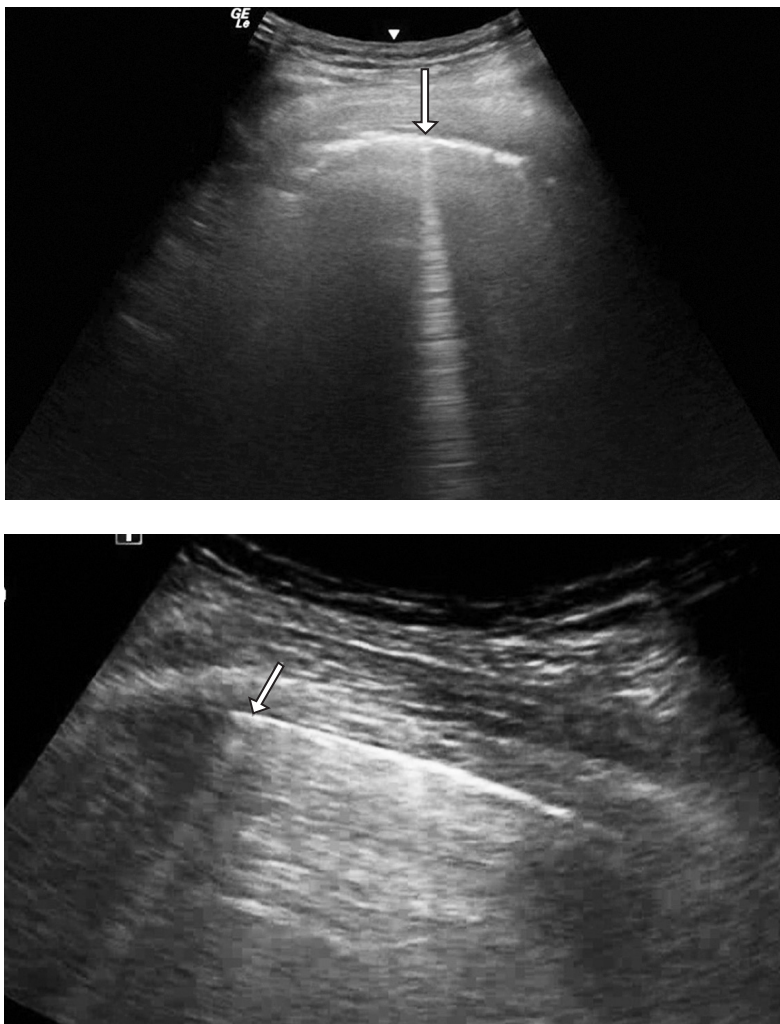


Рис. 9.5. УЗ-изображение легкого: эхограммы с единичной В-линией (отмечена стрелкой)

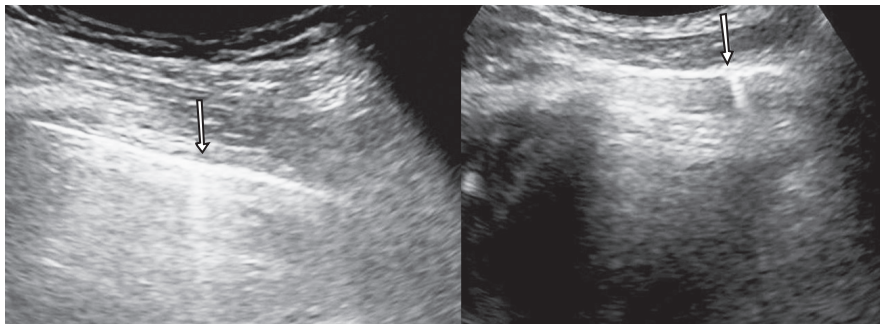


Рис. 9.6. УЗ-изображение легкого: эхограммы с единичной Z-линией (отмечена стрелкой)

Консолидация легкого – безвоздушный участок легочной ткани, из-чего она становится доступной УЗ-осмотру и выглядит похожей на ткань печени. Консолидация может соответствовать зоне пневмонии, ателектаза, фиброза, инфаркта.

Консолидации в зависимости от размера могут быть кортикальными, когда безвоздушные участки располагаются только под плевральной линией глубиной не более 1-2 см, а основная масса легкого остается воздушной (рис.9.7а). Если поражена вся доля или ее большая часть, консолидация называется долевою (рис. 9.7в), пограничным вариантом может быть сегментарная консолидация, когда безвоздушная зона представлена участком треугольной формы, основание которого обращено к плевральной линии (рис. 9.7б).

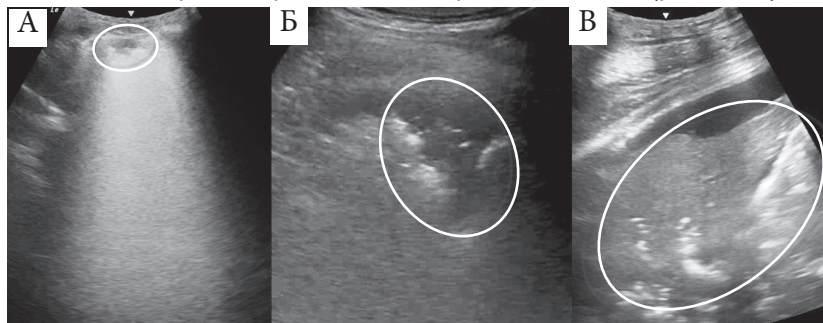


Рис. 9.7. УЗ-изображения легкого: эхограммы с консолидацией (отмечена овалом): А – кортикальная, Б – сегментарная, В – долевая

Кортикальные консолидации делятся на локальные и распространенные. Распространенной консолидацию можно считать, если протяженность ее распространения вдоль плевральной линии значительно (более чем в 2 раза) превышает ее глубину.

Консолидации, достигающие плевральной линии, хорошо определяются с помощью УЗИ. При этом размеры и характеристики консолидаций по результатам УЗИ совпадают с данными МСКТ.

Интерстициальные изменения – изменения, затрагивающие легочный интерстиций, характеризующиеся утолщением и отеком межальвеолярных перегородок, отеком и миксоматозом периваскулярной стромы (Зайратьянц О.В., Самсонова М.В. и соавт., 2020). *Интерстициальные изменения приводят к появлению В-линий при УЗИ и зонам «матового стекла» при МСКТ, и соответствуют большому числу разнообразных патологических состояний, то есть данные изменения обладают достаточно низкой специфичностью.*

Так, интерстициальные изменения чаще всего выявляют при отеке легких любой этиологии, интерстициальных инфекционных и неинфекционных пневмониях, заболеваниях, сопровождающихся легочным фиброзом, ОРДС, а также при множестве других заболеваний от ушиба до новообразования легкого.

Интерстициальные изменения могут быть умеренными, когда визуализируются в виде множественных отдельных В-линий (более 3 в одном межреберье) (рис. 9.8а) и выраженными, когда численность В-линий нарастает и они начинают сливаться и их невозможно дифференцировать отдельно друг от друга. *Максимальным по выраженности проявлением интерстициальных изменений является «белое легкое», это гиперэхогенная зона ниже плевральной линии, образующаяся за счет полного слияния множественных В-линий; А-линии в этой зоне полностью отсутствуют (рис. 9.8б).*

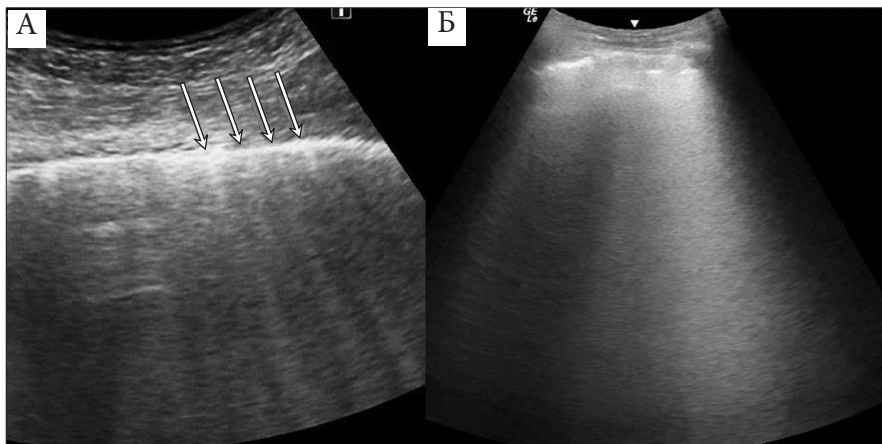


Рис. 9.8. УЗ-изображения интерстициальных изменений легкого: А – умеренные (В-линии указаны стрелками), Б – выраженные

Ультразвуковое исследование легких при COVID-19

Известно, что наиболее распространенным клиническим проявлением новой коронавирусной инфекции является поражение легких в виде двусторонней интерстициальной пневмонии с асимметричными интерстициальными изменениями и консолидациями, затрагивающи-

ми, в основном, периферию легких, благодаря чему данные изменения становятся доступными для ультразвукового исследования (Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID–19)». Версия № 6 от 28.04.2020).

Разберем подробнее особенности интерстициальных изменений и консолидаций при COVID–19. Важно, что указанные изменения в легких достаточно сильно различаются в зависимости от стадии заболевания.

В стадии начала заболевания у большинства пациентов при УЗИ легких появляются специфические изменения, в виде очаговых интерстициальных изменений – участков «белого» легкого. Это характерные достаточно специфические широкие яркие белые полосы на относительно темном фоне, названные нами симптомом «водопада», учитывая сходство с последним (рис. 9.9). Такое же название этого феномена именно на ранней стадии мы встретили и у наших китайских коллег (*Huang Y. et al., 2020*). У итальянских коллег, вероятно, именно этот симптом получил название «луч света» (*Volpicelli G. et al., 2020*). Отличительная особенность этих очаговых интерстициальных изменений – четкая граница от окружающей неизменной ткани легкого. Плевральная линия в области этих участков «белого» легкого может быть как ровной, тонкой, так и неровной, утолщенной. Более того, важным признаком COVID–19 в фазе начала заболевания является обязательное наличие полностью здоровых воздушных участков легкого между очаговыми интерстициальными изменениями.

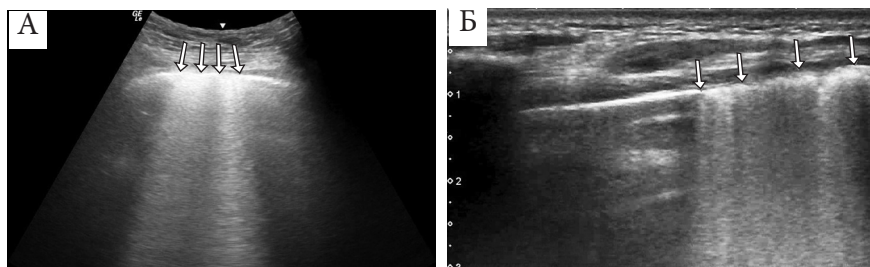


Рис. 9.9. УЗ-изображения симптома «водопада» (указан стрелками): А – с помощью конвексного датчика; Б – с помощью линейного датчика

При дальнейшем прогрессировании в центре «водопада» или очагового участка выраженных интерстициальных изменений появляются субплевральные кортикальные консолидации (рис. 9.10). Отличительной чертой таких консолидаций является их полная аваскулярность и нечеткие расплывчатые границы, отделяющие их от расположенных ниже участков «белого» легкого.

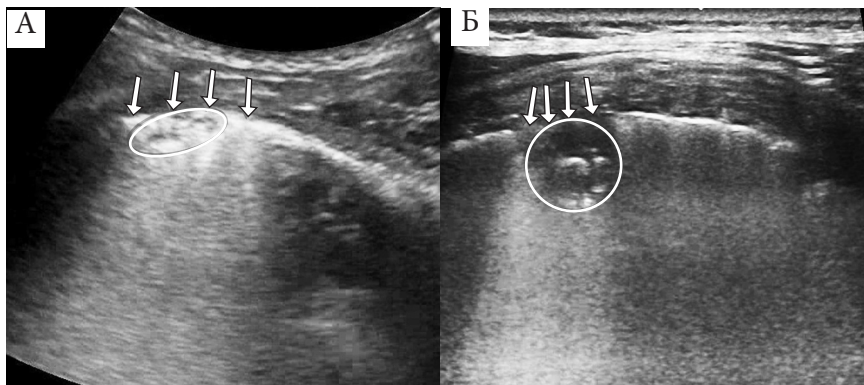


Рис. 9.10. УЗ-изображения симптома «водопада» (указан стрелками) с локальной кортикальной консолидацией (указана овалом): А – с помощью конвексного датчика; Б – с помощью линейного датчика

Также при прогрессировании заболевания увеличивается площадь описанных очаговых изменений и их количество. В самых тяжелых случаях во всех зонах сканирования визуализировали «белое» легкое, как с консолидациями, так и без них, иногда по всей поверхности легких (рис. 9.11).



Рис. 9.11. УЗ-изображение «белого» легкого, занимающее обширную его поверхность

Очень важно, что в стадии реконвалесценции COVID-19 интерстициальные изменения легких выглядят иначе. Широкие достаточно однородные «белые» зоны становятся неоднородными и превращаются в несколько отдельных более узких полос, то есть в отдельные толстые и яркие В-линии, между которыми появляются участки неизменённого воздушного легкого с А-линиями (рис. 9.12 а-в). Далее В-линии становятся уже, а расстояние между ними – шире. И, в конечном итоге, В-линии становятся полупрозрачными, тонкими и исчезают совсем (рис. 9.12 г-е). Очаговые интерстициальные изменения с консолидациями могут уменьшаться и также полностью исчезать, либо на их месте могут появляться интенсивные отдельные В-линии с микроконсолидациями, которые в дальнейшем практически не подвергаются регрессу, вероятно, за счет фиброза в этом месте.

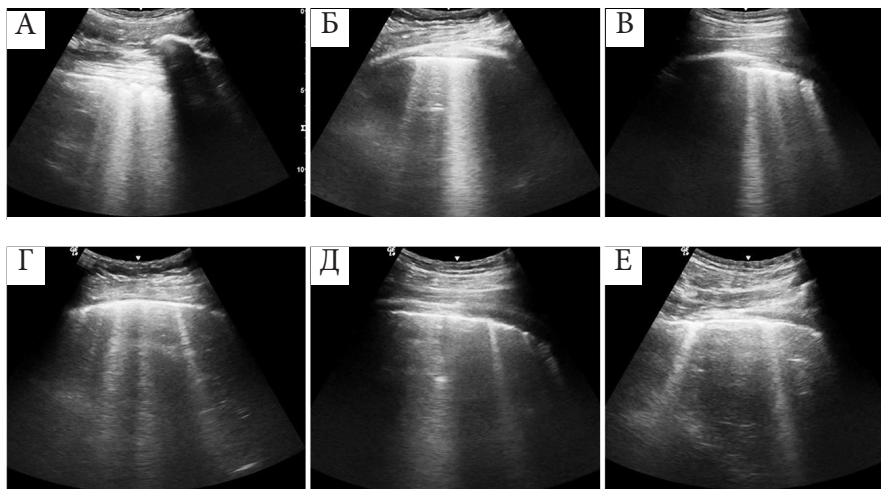


Рис. 9.12. Последовательные УЗ-изображения трансформации зоны «белого» легкого в отдельные В-линии при реконвалесценции: А-Е

Собственный материал для анализа данных был набран в период с марта по май 2020 года в ГКБ им. В.П. Демикова, функционирующей как COVID-центр, где 150 пациентам было выполнено УЗИ легких. В исследование для анализа включили 65 пациентов (50 женщин и 15 мужчин) с подозрением на новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), которым с интервалом не более 24 часа было выполнено УЗИ и МСКТ легких. Возраст пациентов, включенных в исследование, варьировал в пределах от 23 до 98 лет и в среднем составлял 52,8 года.

Всем пациентам оценивали функцию дыхания на момент проведения УЗИ и МСКТ. Не требовали кислородной поддержки и были на самостоятельном дыхании 47 (72,3%) пациентов, из них имели нормальную сатурацию (больше 95%) 37 (56,9%), и сниженную (от 89% до 94%) – 10 (15,4%). Инсуффляция кислорода требовалась 4 (6,2%) пациентам, неинвазивная вентиляция легких (НВЛ) проводилась 6 (9,2%) пациентам, искусственная вентиляция легких (ИВЛ) – 8 (12,3%).

Диагноз «новая коронавирусная инфекция» был установлен на основании положительного результата полимеразной цепной реакции (ПЦР) на содержание РНК SARS-CoV-2 в отделяемом из носоглотки, верхних дыхательных путей и мокроты у 58 пациентов. Данный диагноз был поставлен по сочетанию типичной клинической картины и характерным изменениям на МСКТ при отрицательном результате ПЦР у 7 пациентов.

Пациенты были разделены на две группы в зависимости срока от начала заболевания и от наличия у них признаков выздоровления – нормализации сатурации на самостоятельном дыхании, снижения температуры тела (ниже 37,5°C), положительной динамики по другим имеющимся жалобам (боли в грудной клетке, чувство заложенности в груди).

В 1-ую группу вошли 48 (73,8%) пациентов, которые находились в стадии начала или разгара заболевания; во 2-ую группу – 17 (26,2%) пациентов, которые имели перечисленные выше признаки выздоровления или выраженной положительной динамики. У этих пациентов срок от начала заболевания составлял более 7 дней.

МСКТ легких выполнялась в нативном режиме в положении пациента лежа на спине, оценивались распространенность и виды поражения легких, степень вероятности COVID-19.

С помощью МСКТ оценивалась тяжесть поражения легочной ткани на основании суммарного объема изменений легочной ткани: участков «матового стекла» и консолидаций. Степень тяжести КТ-1 соответствовала поражению 0-25% паренхимы легких, степень КТ-2 соответствовала поражению 25-50%, КТ-3 – 50-75%, КТ-4 – 75-100% (Морозов С.П. и соавт., 2020).

УЗИ легких проводили по 20-зонному протоколу, используя конвексные и/или линейные датчики с рабочей частотой от 3 до 12 МГц. УЗИ выполнялось по парастернальной, переднеподмышечной, заднеподмышечной, паравerteбральной линиям. Горизонтальное деление на зоны осуществлялось приблизительным делением визуализируемого легкого на равные 2 или 3 части. Схема выполнения УЗИ легких представлена на рисунке 9.13.

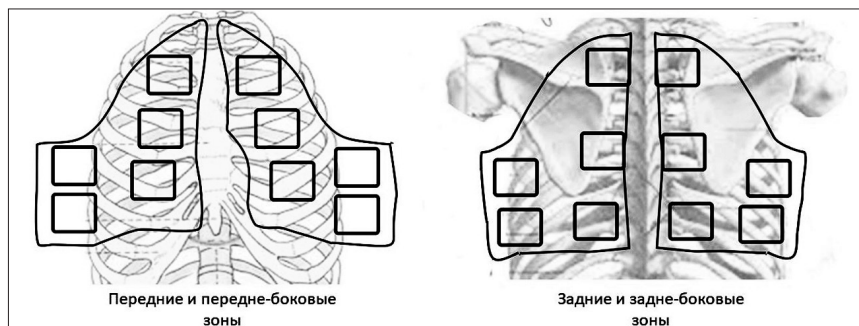


Рис. 9.13. Схема 20-ти зонного протокола УЗИ легких

Для облегчения интерпретации данных и удобства динамического контроля ультразвуковые изменения в легких, характерные для COVID–19, классифицировали по уже описанным в литературе грациям (Митьков В.В. и соавт., 2020): отсутствие патологических изменений, умеренные интерстициальные изменения, выраженные интерстициальные изменения с микроконсолидациями или без них, кортикальные и обширные консолидации.

При сопоставлении умеренных и выраженных интерстициальных изменений, выявленных при УЗИ и изменений, визуализируемых при МСКТ в этих же местах, оказалось, что УЗ-признаки, *которые формально подходили под одну и ту же грацию, имели различные проявления на МСКТ и, соответственно, по-разному учитывались при оценке тяжести поражения легких.*

Так, например, и множественные, и одиночные В-линии – основные маркеры интерстициальных изменений – могли в зависимости от своих характеристик соответствовать зонам «матового стекла» и не соответствовать патологическим зонам на МСКТ.

Учитывая это, известная система градации, предложенная РАСУДМ (Митьков В.В. и соавт., 2020) была нами видоизменена и усовершенствована.

Наряду с общеизвестными характеристиками В-линий (отходят от плевральной линии, достигают нижней границы экрана, стирают горизонтальные А-линии, двигаются вместе с плевральной линией (рис. 9.14), нами были выделены еще два признака В-линии – насыщенность и толщина.

Рассмотрим подробнее градации изменений, основанные на добавлении новых характеристик В-линий.

Умеренные интерстициальные изменения соответствуют неизменной утолщенной неровной плевральной линии и множественным В-линиям (более 2 шт.). *Характеристика В-линий в этой градации на основе новых признаков: неинтенсивные «полупрозрачные» (эхогенность которых ниже эхогенности плевральной линии), тонкие (максимальная толщина до 3 мм в месте отхождения от плевральной линии) без микроконсолидаций* (рис. 9.15). Данные изменения были выявлены у 28 пациентов, они не соответствовали никаким субплевральным изменениям на МСКТ.

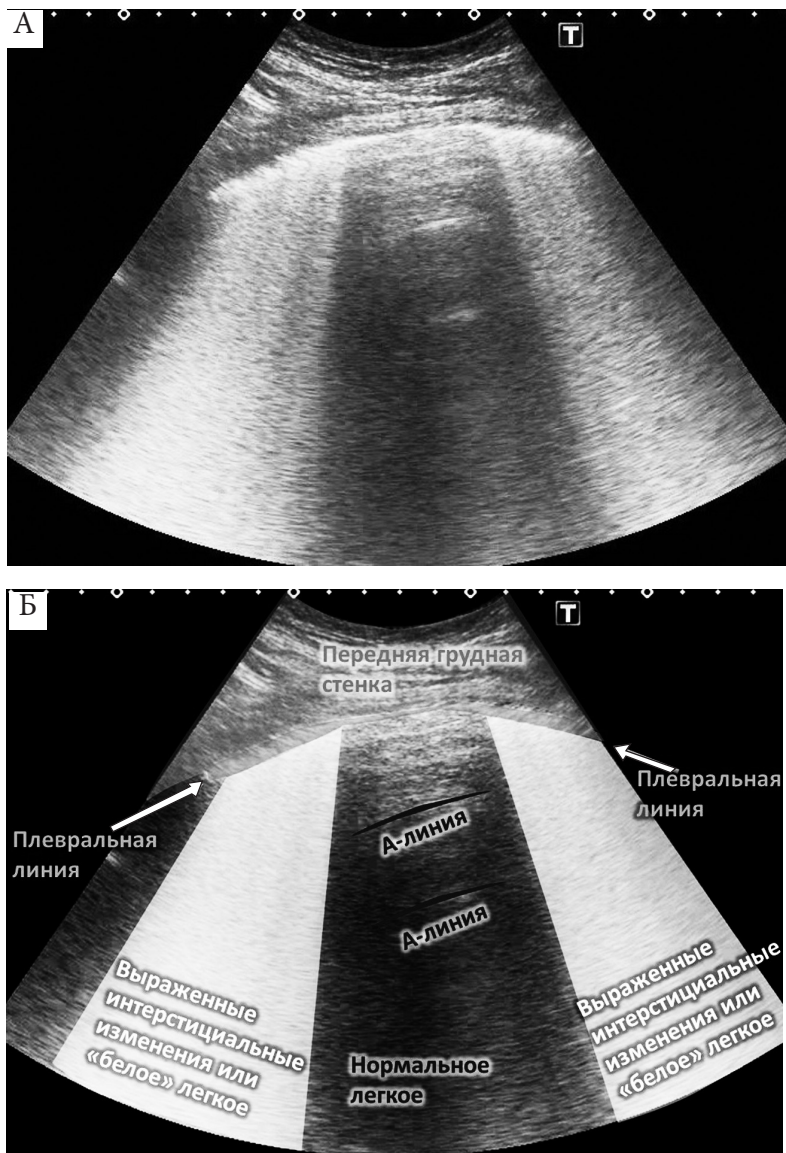


Рис. 9.14. УЗ-изображение В-линий или артефакты хвоста кометы: А – эхограмма; Б – схематическое изображение

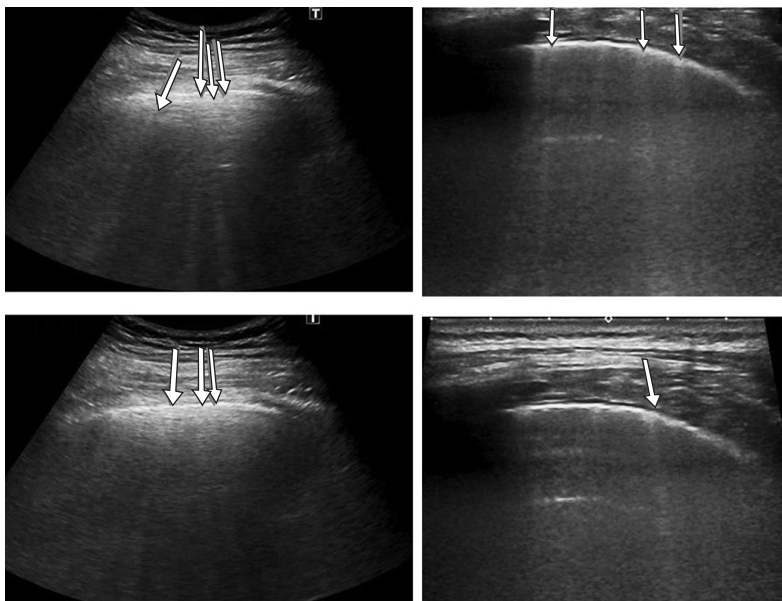


Рис. 9.15. УЗ-изображение неутолщенных неинтенсивных В-линий (стрелки)

Выраженные интерстициальные изменения при УЗИ выглядят как сливающиеся между собой В-линии любой интенсивности (толщина более 1 см), часто с формированием фокальных участков сплошного эхогенного фона за плевральной линией – зон «белого легкого». Такие изменения выявлялись в начальную фазу и фазу разгара COVID–19 и в 100% случаев соответствовали субплевральным зонам «матового стекла» такого же размера на МСКТ. Даже при множественном и тяжелом поражении отмечалось неравномерность и очаговость выраженных интерстициальных изменений с визуализацией А-линий между ними в отличие от диффузного поражения легкого, например, при отеке.

В градацию «выраженные интерстициальные изменения» нами также были добавлены несливающиеся, в том числе и единичные высокой интенсивности, утолщенные В-линии (эхогенность которых соответствует или выше эхогенности плевральной линии, а толщина более 3 мм в месте отхождения от плевральной линии), как с микроконсолидациями, так и без них (рис. 9.16). Такие одиночные утолщенные и/или интенсивные В-линии встречались при уменьшении и уплотнении зон «матового стекла» на МСКТ в стадии реконвалесценции.

Выраженные интерстициальные изменения были выявлены у 50 пациентов.

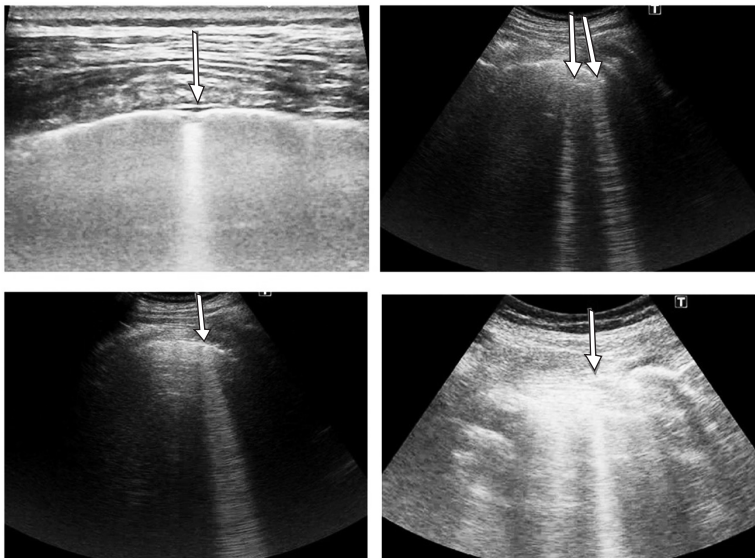


Рис.9.16. Различные варианты УЗ-изображения утолщенных интенсивных В-линий (указаны стрелками)

Кортикальные и сегментарные консолидации визуализировались в виде гипозоногенных безвоздушных зон – зон «опеченения» легочной ткани, часто с аэробронхограммой, и были выявлены у 21 пациента.

В режиме ЦДК кровотока в визуализируемых консолидациях не регистрировался ни у одного больного (100% наблюдений). Долевые и более обширные консолидации в нашем исследовании не встречались. Субплеврально расположенные консолидации, выявляемые при УЗИ легких, соответствовали консолидациям при МСКТ.

Кроме выявления и описания характерных признаков поражения легких при COVID-19, не менее важное значение имеет и оценка тяжести поражения и динамики течения болезни с помощью УЗИ. Для этого мы проводили оценку по описанным выше градациям в каждой зоне сканирования 20-зонного протокола. Далее подсчитывали количество зон (точек), в которых были выявлены выраженные интерстициальные изменения или консолидации любых размеров. Умеренные интерстициальные изменения при подсчете количества зон не учитывали.

Площадь поражения высчитывали по формуле:

$$S = n/N * 100$$

где S – площадь поражения легочной ткани в %, n – число зон с выявленными указанными изменениями, N – общее число зон, на которое были условно разделены легкие.

Данная методика определения степени тяжести поражения легких при COVID-19 с помощью УЗИ была запатентована 10 июня 2020 г. («Способ оценки тяжести пневмонии при COVID–19 с помощью ультразвукового метода исследования». Кириллова М.С., Степанова Ю.А. Патент на изобретение №2729368).

В нашем исследовании общее число зон равнялось 20 (так как использовался 20-зонный протокол). Однако на основании формулы степень тяжести может быть определена и при использовании других протоколов, содержащих не менее 12 зон.

Изменения на УЗИ легких отсутствовали у 10 из 65 пациентов, что совпало с результатами МСКТ в 6 случаях, в 4 случаях при МСКТ были выявлены зоны «матового стекла» с различной степенью выраженности, соответствующие COVID-19. Интерстициальные изменения и консолидации, характерные для COVID-19 были выявлены с помощью УЗИ у 51 пациента, у них МСКТ-картина легких соответствовала изменениям при COVID-19 с разной степенью вероятности. Чувствительность метода составила 93%.

Пациенты с изменениями на УЗИ были разделены на группы в зависимости от количества зон, в которых были выявлены выраженные интерстициальные изменения и консолидации. В каждой группе была посчитана площадь поражения по указанной выше формуле. Для облегчения сопоставления результатов каждому диапазону площади поражения по аналогии с МСКТ была присвоена степень тяжести от 1 до 4. Результаты представлены в таблице 9.1.

Таблица 9.1

Распределение пациентов по степеням УЗ-тяжести заболевания

Число зон с изменениями при УЗИ	Площадь поражения, посчитанная по формуле в %	Присвоенная степень УЗ-тяжести	Количество пациентов (n=65)
0	0	0	10
1-5	5-25	1	21
6-10	30-50	2	12
11-15	55-75	3	12
16-20	80-100	4	10

При статистическом анализе в общей группе пациентов не найдено связи между УЗ-тяжестью и МСКТ-тяжестью. Но при отдельном анализе пациентов в стадии начала заболевания и пациентов в стадии выздоровления корреляция есть:

- у пациентов без признаков выздоровления УЗ-тяжесть соответствует тяжести МСКТ, $r=0,98$;
- у пациентов с признаками выздоровления УЗ-тяжесть меньше МСКТ-тяжести в 97%, $p=0,00002$ (например, УЗ-тяжесть равная «1» соответствует МСКТ-тяжести 2,2, $r=0,54$).

Таким образом, установлено, что имеется убедительная корреляционная связь между УЗ-тяжестью и МСКТ-тяжестью в группах пациентов, разделенных по наличию/отсутствию признаков выздоровления.

При сравнении пациентов, имеющих признаки выздоровления, и находящихся в стадии начала заболевания, были выявлены достоверные различия по УЗ-тяжести (1,17 против 2,1 соответственно, $p=0,01$). *У всех пациентов с УЗ-тяжестью 3 и выше, не было признаков выздоровления.* Важно, что различия по МСКТ-тяжести в этих группах не достоверны.

Следовательно, имеется корреляция между УЗ-тяжестью и наличием/отсутствием признаков выздоровления, а УЗ-тяжесть больше коррелирует с клинической картиной по сравнению с МСКТ-тяжестью.

Степень дыхательной недостаточности (ДН) имеет корреляцию с УЗ-тяжестью. Чем выше степень дыхательной недостаточности, тем больше УЗ-тяжесть, $P=0,00001$. При отсутствии по данным УЗИ изменений в легких у 100% (10 из 10) пациентов не было отмечено дыхательной недостаточности; при УЗ-тяжести «1» у 90% пациентов (19 из 21) также не было дыхательной недостаточности; при УЗ-тяжести «2» только у 50% пациентов (6 из 12) не было дыхательной недостаточности, у остальных (5 из 12) отмечалось невыраженное снижение сатурации без необходимости инсуффляции кислорода. При УЗ-тяжести «3» в 83% (10 из 12) пациентов имелась дыхательная недостаточность, проявлявшаяся снижением сатурации крови как на самостоятельном дыхании, так и требующая инсуффляции кислорода и вентиляции легких. При УЗ-тяжести «4» у всех пациентов (10 из 10) имелась дыхательная недостаточность, в большинстве случаев (8 из 10) требовавшей неинвазивной или искусственной вентиляции легких.

По данным МСКТ у пациентов с признаками выздоровления корреляции между тяжестью МСКТ и наличием дыхательной недостаточности не выявлена.

Таким образом, установлено, что *имеется корреляция между УЗ-тяжестью и функцией легких. УЗ-тяжесть больше коррелирует с функцией легких по сравнению с МСКТ-тяжестью.*

В группе пациентов, у которых полученная УЗ-степень тяжести была меньше МСКТ-тяжести, оказалось достоверно меньше больных с дыхательной недостаточностью (81% без ДН и 12,5% с ДН «1» против 83% с ДН в группе, в которой УЗ-тяжесть больше МСКТ-тяжести). В

этой группе функция легких оказалась существенно лучше ($P=0,004$), при оценке по сатурации, по потребности в кислороде или в вентиляции легких. У большинства пациентов, которые нуждались в вентиляции легких (92%), УЗ-тяжесть была больше или равна МСКТ-тяжести.

То есть, разница между УЗ-тяжестью и тяжестью МСКТ коррелирует с функцией легких и, если УЗ-тяжесть больше, это соответствует тяжелому состоянию пациента.

В течение 2-7 дней после первичного обследования 39 пациентам было выполнено контрольное МСКТ, на основании которого оценивалась динамика заболевания.

При анализе пациентов с различными сочетаниями значений УЗ и МСКТ тяжести выявлены достоверные различия в дальнейшей динамике по данным контрольного МСКТ:

- если $S_{УЗИ}$ равна $S_{МСКТ}$ то в 82% случаев динамика без изменений;
- если $S_{УЗИ}$ меньше $S_{МСКТ}$ то в 87% случаев отмечается положительная динамика;
- если $S_{УЗИ}$ больше $S_{МСКТ}$ то в 83% случаев динамика не меняется или отрицательная.

Таким образом, при одновременном выполнении УЗИ и МСКТ легких можно прогнозировать течение заболевания, что имеет огромное значение для сортировки пациентов и определения тактики лечения больных COVID-19.

В представленной работе у всех больных COVID-19 с выявленным при МСКТ изменениями в легких также были обнаружены характерные изменения при УЗИ. Говорит ли это о том, что УЗИ легких можно использовать диагностики новой коронавирусной инфекции?

При анализе литературы нам встретилось много работ, в которых были получены результаты, схожие с нашими, и свидетельствующие о высокой информативности УЗИ легких в диагностике COVID-19, схожей с результативностью МСКТ (Peng Q. Y. et al., 2020; Lin H. et al., 2020; Poggiali E. et al., 2020) или даже превышающей чувствительность МСКТ (Yang Y. et al., 2020). Более того, появились данные о возможности стратифицировать вероятность COVID-19 по данным УЗИ как низкую, среднюю или высокую (Volpicelli G. et al., 2020).

При этом очень важно понимать, что большинство приведенных исследований, в том числе наше, проводилось в особых условиях – условиях пандемии и массового поступления пациентов только с диагнозом «новая коронавирусная инфекция» или с подозрением на неё. То есть, количество других легочных заболеваний на этом фоне было резко снижено, соответственно и возможность проведения полноценного анализа информативности метода, прежде всего специфичности, резко ограничена.

Необходимо добавить, что имеется большое число изменений, также проявляющихся именно очаговыми интерстициальными изменениями, как с консолидациями, так и без них: саркоидоз (Piprek

M. et al., 2019; Doğan C. et al., 2020), пневмония при гриппе и других вирусных поражениях (*Testa A. et al., 2012; Wang J. et al., 2016*), ушиб легкого (*Soldati G. et al., 2008*), очаговый интерстициальный фиброз (*Gargani L. et al., 2009; Volpicelli G. et al., 2012*), острый респираторный дистресс-синдром (*Copetti R. et al., 2008; Montuori M. et al., 2019*), туберкулез (*Montuori M. et al., 2019*). Картина очагового интерстициального синдрома при УЗИ также часто наблюдается на границе с пневмонической консолидацией, зоной инфаркта легкого, ателектаза и новообразования (*Dietrich C.F. et al., 2016*).

При тяжелом течении COVID–19 и обширном поражении легкого возникает необходимость проводить дифференциальный диагноз и с заболеваниями, проявляющимися диффузными интерстициальными изменениями: отек легкого любой этиологии и диффузные легочные заболевания, такие как фиброз, саркоидоз, диссеминированный туберкулез (*Volpicelli G. et al., 2012; Soldati G., 2017*).

То есть, несмотря на то, что доказана высокая чувствительность и специфичность УЗИ к интерстициальным изменениям (87,6% и 84,2% соответственно), УЗ-метод не может помочь в установлении этиологии этих изменений (*Soldati G., Demi M., 2017; Cui A. et al., 2017*). Именно поэтому итальянские врачи в работе с метафорическим названием «не все, что блестит сегодня, окажется золотом завтра» призывают с осторожностью подходить к диагностике изменений в легких при COVID–19 с помощью УЗИ из-за вероятности ошибок, сопряженных с дальнейшей неверной тактикой ведения пациентов (*Vetrugno L. et al., 2020*).

Мы согласны с нашими итальянскими коллегами, что по данным только УЗИ легких нельзя установить или подтвердить диагноз COVID–19. Но считаем, что можно заподозрить диагноз вирусной пневмонии при УЗ-картине очаговых интерстициальных изменений (с или без консолидаций) при сочетании нескольких условий:

- 1) исследование выполняется во время эпидемии вирусной пневмонии;
- 2) у пациента отмечается клиническая картина ОРВИ;
- 3) у пациента нет заболеваний легких в анамнезе.

В этом случае вероятность ложноположительного результата минимальна.

При этом, если УЗИ легких выполнено в фазу начала заболевания, и визуализированы специфические симптомы «водопада» или «светового луча» в сочетании с нормальными зонами, это свидетельствует о более высоком риске поражения легких при COVID–19.

В проведенном нами исследовании также выявлено, что УЗ-тяжесть соответствует МСКТ-тяжести в группе пациентов в стадии начала и прогрессирования пневмонии, и достоверно меньше МСКТ-тяжести в группе пациентов с признаками разрешения заболевания.

И, действительно, во второй группе у большинства пациентов при сохранении обширных поражений на МСКТ, площадь поражения при УЗИ не соответствовала данным МСКТ, и была значительно меньше. У нескольких пациентов даже не были выявлены изменения при МСКТ-тяжести 2 и 3 (КТ-2, КТ-3).

Почему такое несоответствие отмечается именно в группе выздоравливающих? Дело в том, что периферическое уменьшение зон «матового стекла» и консолидаций при разрешении пневмонии приводит к тому, что между поверхностью легкого и патологическим участком восстанавливается легочная ткань нормальной воздушности (Зайратьянц О.В. и соавт., 2020), что делает их недоступными для УЗИ. И действительно, если посмотреть на динамику патологических изменений на МСКТ-сканах (рис. 9.17), можно увидеть, что периферические очаги, уменьшаясь, перестают достигать плевральной линии.

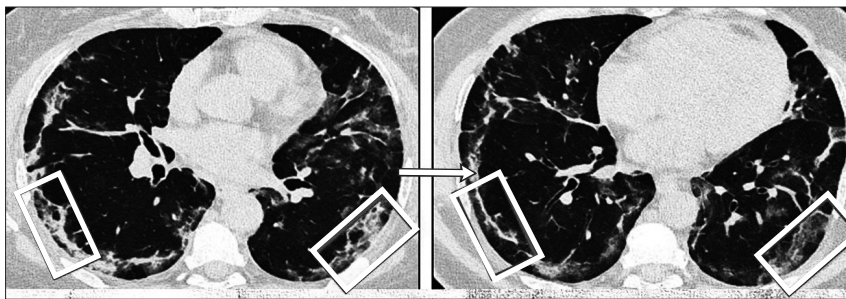


Рис. 9.17. Уменьшение патологических очагов при МСКТ в динамике

При анализе данных литературы были выявлены результаты, противоречащие нашим данным о возможности оценивать тяжесть поражения легочной ткани с помощью УЗИ легких. Так, в Консенсусном заявлении РАСУДМ утверждается, что любая оценка по ультразвуковым градациям, используемая при COVID-19, не соответствует клиническим степеням тяжести и выраженности изменений по данным компьютерной томографии (Митьков В.В. и соавт., 2020). Нужно понимать, что в данной работе говорится об оценке тяжести лишь по градациям без учета площади поражения. И нельзя не согласиться, что при наличии информации только о выраженных интерстициальных изменениях (а это тяжелая степень потери воздушности легких), например, в обоих легких, действительно невозможно сделать вывод о тяжести течения пневмонии. Ведь данные изменения могут занимать 1-2 зоны в каждом легком, и тогда это будет соответствовать легкому течению COVID-19, а могут визуализироваться во всех зонах сканирования, и тогда состояние пациента будет крайне тяжелое.

В тех работах, где учитывали не только тяжесть самих изменений, но и их распространенность по зонам, выявлена связь УЗ– и МСКТ-тяжести (Man M.A. et al., 2019; Volpicelli G. et al., 2020; Vetrugno L. et al., 2020; Chen Y.T. et al., 2020).

Данные о принципиальных различиях УЗ– и МСКТ-тяжести у пациентов с признаками разрешения пневмонии в указанных исследованиях отсутствовали. Вероятно, это связано с тем, что данная категория выздоравливающих больных не была представлена в этих работах.

Могут ли данные о более легкой УЗ-тяжести по сравнению с МСКТ-тяжестью у пациентов с признаками выздоровления, говорить о том, что УЗИ раньше реагирует на положительную динамику?

Анализ связи УЗ-тяжести и МСКТ-тяжести с тяжестью дыхательной недостаточности в нашей работе также показал, УЗ-тяжесть больше коррелирует с функцией дыхания по сравнению с МСКТ-тяжестью.

Наше исследование по изучению возможностей ультразвукового исследования легочного поражения при COVID–19 продолжается, в том числе исследуется, какая будет последующая динамика заболевания в течение 2-5 дней в зависимости от того, различается ли степень выраженности процесса при исследовании в одно и то же время по данным УЗИ и МСКТ. Но уже сейчас можно сделать вывод о большей чувствительности УЗИ к даже минимальной положительной динамике заболевания.

Формулировка заключения УЗИ или дифференциально-диагностический ряд

Необходимо сказать о важности формулировки протокола описания изменений в легких и особенно заключения, которые могли бы дать клиницисту максимально полезную информацию.

Учитывая низкую специфичность описанных изменений, в ультразвуковом заключении следует избегать постановки диагнозов, а пользоваться терминологией: интерстициальные изменения, консолидации, плевральный выпот.

При этом в заключении при наличии интерстициальных изменений, нужно указывать характер их распространения: равномерные/неравномерные, диффузные/очаговые/диффузно-очаговые, одно/двухсторонние, при двухстороннем поражении – симметричные/несимметричные, наличие/отсутствие гравитационного градиента, наличие/отсутствие симптома «водопада». Также важно указывать сочетание с изменениями плевральной линии.

При визуализации консолидаций в заключении должна быть информация об их обширности: микро-, кортикальные, сегментарные, долевы; о расположении: одно/двухстороннем, симметричном/несимметричном, в каких отделах, о наличии кровотока в них.

Информация о плевральном выпоте и его объеме также должна быть в заключении.

Отсутствие патологических изменений следует констатировать при визуализации А-линий в сочетании с нормальным легочным скольжением. Допустимо появление нескольких (не более 3 в одном межреберье) тонких неинтенсивных В-линий.

После перечисления ультразвуковых признаков выявленных изменений (при их наличии) следует попытаться дать интерпретацию этих данных, перечислив дифференциальный ряд возможных заболеваний.

Так, *при интерстициальных изменениях с равномерным диффузным симметричным двухсторонним поражением и наличием гравитационного градиента, отсутствием изменения плевральной линии разумно предположить отек легких*, а в сочетании с признаками левожелудочковой недостаточности по данным ЭХО-КГ – кардиогенного генеза. Для отека легких характерно соответствие выраженности интерстициального синдрома и степени дыхательной недостаточности, более того поражение передних отделов легких наблюдается только при критической дыхательной недостаточности.

Диффузные В-линии в сочетании с неровностью плевральной линии и с несоответствием клинической степени тяжести (то есть, при диффузном поражении большой площади – состояние может быть относительно удовлетворительным) могут быть при диффузном легочном фиброзе, при этом нельзя исключить вирусные пневмонии, в том числе COVID–19 в стадии реконвалесценции.

Вообще при интерстициальных поражениях с диффузным и диффузно-очаговым асимметричным неравномерным поражением дифференциальный диагноз следует проводить с максимальным количеством заболеваний (от интерстициальных пневмоний и легочного фиброза до редко встречающихся – саркоидоза, протеиноза и тд.).

При обширных консолидациях с аэробронхограммой и нормальным сосудистым рисунком при ЦДК, можно заподозрить бактериальную пневмонию.

При обширных консолидациях с жидкостной бронхограммой и нормальным сосудистым рисунком при ЦДК, можно предполагать обструктивный ателектаз.

При гидротораксе значительного размера и консолидации особенно нижней доли можно заподозрить компрессионный ателектаз.

По запросу клиницистов или в зависимости от клинической картины и эпидемиологической обстановки возможно указывать степень вероятности интерстициальной пневмонии COVID–19, если у пациента нет сопутствующих хронических заболеваний легких.

Так, в заключении можно писать про высокую вероятность COVID–19 при условии наличия двусторонних изменений в легких, не-

равномерных очаговых выраженных интерстициальных изменений с положительным симптомом «водопада» в сочетании с нормальными зонами воздушного легкого. На фоне описанных интерстициальных изменений могут быть кортикальные аваскулярные консолидации, небольшой плевральный выпот, плевральная линия может быть как тонкой ровной, так и утолщенной неровной.

В заключении можно писать про среднюю вероятность поражения легких при COVID–19, если визуализируются одно– или двухсторонние очаговые или диффузно-очаговые интерстициальные изменения в виде интенсивных сливающихся или отдельных В-линий. Кортикальные консолидации, плевральный выпот и изменения плевральной линии могут дополнять картину интерстициальных изменений.

При высокой или средней вероятности поражения легких при COVID–19 важно указывать тяжесть поражения легких, оцененную с помощью процента площади поражения.

Пример заключения: УЗ-картина двухсторонних асимметричных неравномерных очаговых выраженных интерстициальных изменений с кортикальными аваскулярными консолидациями, симптом «водопада» положительный. Высокая вероятность поражения легких при COVID–19, тяжесть, оцененная по площади поражения – 25-50%. Описанные изменения также могут соответствовать другим видам интерстициальных пневмоний, а также более редким заболеваниям легких.

Заключение

В период пандемии COVID–19 с помощью УЗИ можно заподозрить поражение легких и даже оценить его вероятность как низкую, среднюю или высокую у пациентов с клинической картиной ОРВИ без сопутствующих заболеваний легких.

При выполнении УЗИ необходимо оценивать В-линии по экзогенности и толщине, иначе совершенно разные изменения, имеющие разное клиническое значение, попадают под одну и ту же градацию.

С помощью УЗИ легких у пациентов с пневмонией COVID–19 можно определять тяжесть течения пневмонии на основании оценки площади поражения легочной ткани.

У пациентов в стадии начала и прогрессирования вирусной пневмонии степень УЗ-тяжести соответствует МСКТ-тяжести.

У пациентов с признаками выздоровления УЗ-тяжесть в большинстве случаев принципиально меньше МСКТ-тяжести, либо сохраняющиеся изменения на МСКТ часто не выявляются при УЗИ

УЗИ является более чувствительным методом для определения положительной динамики в течении пневмонии, вызванной COVID–19, по сравнению с МСКТ.

Сравнив тяжесть пневмонии по данным УЗИ и МСКТ можно прогнозировать дальнейшую динамику течения пневмонии, вызванной COVID-19.

Список литературы

Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия №6 от 28.04.2020. Режим доступа: http://static.consultant.ru/obj/file/doc/minzdrav_280420.pdf, свободный. Загл. с экрана. 30.04.2020.

Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалева Л.М., Черняев А.Л., Мишнев О.Д., Крупнов Н.М., Калинин Д.В.. Патологическая анатомия COVID-19: Атлас. Под общей ред. О.В. Зайратьянца. – М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020; 140.

Митьков В.В., Сафонов Д.В., Митькова М.Д., Алехин М.Н., Катрич А.Н., Кабин Ю.В., Ветшева Н.Н., Худорожкова Е.Д. Консенсусное заявление РАСУДМ об ультразвуковом исследовании легких в условиях COVID-19 (версия 2). Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2020; 1: 46-77.

Морозов С.П., Проценко Д.Н. Сметанина С.В. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов Препринт № ЦДТ – 2020 – II Версия 2; 80 с. (дата обращения 17.04.2020).

«Способ оценки тяжести пневмонии при COVID-19 с помощью ультразвукового метода исследования» Кириллова М.С., Степанова Ю.А. Патент на изобретение №2729368 (Заявка №2020119236, приоритет изобретения 10 июня 2020 г.).

Bouhemad B., Reissig A., Agricola E., Rouby J.-J., Arbelot C., Liteplo A., Sargsyan A., Silva F., Hoppmann R., Breikreutz R., Seibel A., Neri L., Storti E., Petrovic T., International Liaison Committee on Lung Ultrasound (ILC-LUS) for the International Consensus Conference on Lung Ultrasound (ICC-LUS). International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. Intensive Care Med. 2012; 38: 577–591.

Chen Y.T., de Gracia M.M., Dieztacon A., Agudo-Fernandez S., Alonso-Gonzalez R., Fuertes P.R., Parra-Gordo L. Correlation between chest computed tomography and lung ultrasonography in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) Medrxiv. 2020.05.08.20095117.

Copetti R., Soldati G., Copetti P. Chest sonography: a useful tool to differentiate acute cardiogenic pulmonary edema from acute respiratory distress syndrome. Cardiovasc Ultrasound. 2008 Apr 29; 6: 16. doi: 10.1186/1476-7120-6-16.

Cui A., Wang R., Li W.-J., Zhao J., Xie F., Yuan X.-Y. Ultrasonographic features of typical HRCT signs of interstitial lung diseases. European Respiratory Journal. Sep 2017; 50 (suppl 61): PA873.

Dietrich C.F., Mathis G., Blaivas M., Volpicelli G., Seibel A., Wastl D., Atkinson N.S., Cui X.W., Fan M., Yi D. Lung B-line artefacts and their use. J Thorac Dis. 2016 Jun; 8(6): 1356-1365.

Doğan C., Kiral N., Parmaksız E.T., Çağlayan B., Sağmen S.B., Salepçi B., Fidan A., Cömert S.Ş. Ultrasonographic evaluation of lung parenchyma involvement in sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2019; 36(2): 130-140.

Gargani L., Doveri M., D'Errico L., Frassi F., Bazzichi M.L., Delle Sedie A., Scali M.C., Monti S., Mondillo S., Bombardieri S., Caramella D., Picano E. Ultrasound lung comets in systemic sclerosis: a chest sonography hallmark of pulmonary interstitial fibrosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Nov; 48(11): 1382-1387.

Huang, Yi and Wang, Sihan and Liu, Yue and Zhang, Yaohui and Zheng, Chuyun and Zheng, Yu and Zhang, Chaoyang and Min, Weili and Zhou, Huihui and Yu, Ming and Hu, Mingjun, A Preliminary Study on the Ultrasonic Manifestations of Peripulmonary Lesions of Non-Critical Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19) (February 26, 2020). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3544750> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3544750>

Lichtenstein D.A. Lung Ultrasound (in the Critically Ill) Superior to CT: the Example of Lung Sliding. *Korean J Crit Care Med*. 2017;32(1):1-8.

Lin H., Zhang B., Kou H., Zhao Y., Li K., Wu D., Zhao S., Ren L., Lin X., Zhang Z., Chen Z., Shan X., Huang Y., Wu S., Lv F., Application Value of Lung Ultrasound in Asymptomatic Patients with Confirmed COVID-19. *Advanced Ultrasound in Diagnosis and Therapy*, 2020, 4(2): 67-72.

Man M.A., Dantes E., Domokos Hancu B., Bondor C.I., Ruscovan A., Parau A., Motoc N.S., Marc M. Correlation between Transthoracic Lung Ultrasound Score and HRCT Features in Patients with Interstitial Lung Diseases. *J Clin Med*. 2019 Aug 11; 8(8): 1199.

Nazerian P., Volpicelli G., Vanni S., Gigli C., Betti L., Bartolucci M., Zanobetti M., Ermini F.R., Iannello C., Grifoni S. Accuracy of lung ultrasound for the diagnosis of consolidations when compared to chest computed tomography. *Am J Emerg Med*. 2015 May; 33(5): 620-625.

Peng Q.Y., Wang X.T., Zhang L.N., Chinese Critical Care Ultrasound Study Group (CCUSG). Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019-2020 epidemic. *Intensive Care Med*. 2020 May; 46(5): 849-850.

Piprek M., Kryger M., Kosiak W., Dubaniewicz-Wybiealska M., Skotarczak M., Słomiński J., Dubaniewicz A. The utility of transthoracic lung ultrasound in assessing pulmonary sarcoidosis. *European respiratory journal*. 2019; 54: P A1947.

Poggiali E., Dacrema A., Bastoni D., Tinelli V., Demichele E., Mateo Ramos P., Marcianò T., Silva M., Vercelli A., Magnacavallo A. Can Lung US Help Critical Care Clinicians in the Early Diagnosis of Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia? *Radiology*. 2020 Jun; 295(3): E6.

Soldati G., Demi M. The use of lung ultrasound images for the differential diagnosis of pulmonary and cardiac interstitial pathology. *J Ultrasound*. 2017; 20(2): 91-96.

Soldati G., Testa A., Sher S., Pignataro G., La Sala M., Gentiloni Silveri N. Occult traumatic pneumothorax: diagnostic accuracy of lung ultrasonography in the emergency department. *Chest*. 2008; 133: 204-211.

Testa A., Soldati G., Copetti R., Giannuzzi R., Portale G., Gentiloni-Silveri N. Early recognition of the 2009 pandemic influenza A (H1N1) pneumonia by chest ultrasound. *Crit Care*. 2012 Feb 17; 16(1): R30.

Vetruigno L., Bove T., Orso D., Barbariol F., Bassi F., Boero E., Ferrari G., Kong R. Our Italian experience using lung ultrasound for identification, grading and serial follow-up of severity of lung involvement for management of patients with COVID-19. *Echocardiography*. 2020 Apr; 37(4): 625-627.

Vetruigno L., Bove T., Orso D., Bassi F., Boero E., Ferrari G. Lung Ultrasound and the COVID-19 «Pattern»: Not All That Glitters Today Is Gold Tomorrow [published online ahead of print, 2020 May 8]. *J Ultrasound Med*. 2020; 10.1002/jum.15327.

Volpicelli G., Elbarbary M., Blaivas M., Lichtenstein D.A., Mathis G., Kirkpatrick A.W., Melniker L., Gargani L., Noble V.E., Via G., Dean A., Tsung J.W., Soldati G., Copetti R., Bouhemad B., Reissig A., Agricola E., Rouby J.J., Arbelot C., Liteplo A., Sargsyan A., Silva F., Hoppmann R., Breikreutz R., Seibel A., Neri L., Storti E., Petrovic T. International Liaison Committee on Lung Ultrasound (ILC-LUS) for International Consensus Conference on Lung Ultrasound (ICC-LUS). International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med.* 2012 Apr; 38(4): 577-591.

Volpicelli G., Elbarbary M., Blaivas M., Lichtenstein D.A., Mathis G., Kirkpatrick A.W., Melniker L., Gargani L., Noble V.E., Via G., Dean A., Tsung J.W., Soldati G., Copetti R., Montuori M., Casella F., Casazza G., Franzetti F., Pini P., Invernizzi C., Torzillo D., Rizzardini G., Galli M., Cogliati C. Lung ultrasonography in pulmonary tuberculosis: A pilot study on diagnostic accuracy in a high-risk population. *Eur J Intern Med.* 2019 Aug; 66: 29-34.

Volpicelli G., Lamorte A., Villén T. What's new in lung ultrasound during the COVID-19 pandemic. *Intensive Care Med.* 2020; 46: 1445-1448.

Wang J., Xu H., Yang X., Zhao D., Liu S., Sun X., Huang J.A., Guo Q. Cardiac complications associated with the influenza viruses A subtype H7N9 or pandemic H1N1 in critically ill patients under intensive care. *Braz J Infect Dis.* 2017 Jan-Feb; 21(1): 12-18.

Yang Y., Huang Y., Gao F., Yuan L., Wang Z. Lung ultrasonography versus chest CT in COVID-19 pneumonia: a two-centered retrospective comparison study from China. *Intensive Care Med.* (2020). Published: 25 May 2020.

Глава 10

COVID–19. Лучевая диагностика изменений в легких: опыт НМИЦ хирургии им.А.В.Вишневского (Кармазановский Г.Г., Шантаревич М.Ю., Замятина К.А., Сташкив В.И., Кондратьев Е.В., Курочкина А.И.)

Как уже было сказано в предыдущих главах, ведущим проявлением COVID–19 является поражение легочной паренхимы с развитием вирусной пневмонии. Опыт Китая и стран Западной Европы, которые столкнулись с данной проблемой раньше нас, продемонстрировал высокую чувствительность КТ-диагностики даже среди пациентов с негативным тестом ПЦР. Это еще раз подчеркивает важную роль врача-рентгенолога на всех этапах оказания помощи больным COVID–19: от момента постановки диагноза и определения тяжести поражения легких, до оценки динамики развития заболевания, контроля эффективности проведенной терапии и анализа остаточных изменений на КТ при выписке пациента (Xie X. et al., 2020; Fang Y. et al., 2020).

Какие именно семиотические признаки характерны для этого заболевания? Какие патофизиологические процессы стоят за этими изменениями? Как дифференцировать поражение легочной паренхимы при COVID–19 от пневмоний другой этиологии? Какие признаки позволяют оценивать степень тяжести и стадию развития заболевания? Как соотносятся изменения легочной паренхимы на КТ с клинико-лабораторными показателями? Какие «остаточные» изменения мы наблюдаем при выписке пациентов и как долго они сохраняются?

Эти и многие другие вопросы остро стояли перед нами на старте работы в качестве Центра оказания медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией с 17 апреля 2020 г. и требовали незамедлительного решения.

Первый месяц работы позволил пролить свет на некоторые вопросы, а полученные при лечении каждого пациента результаты легли в основу первой статьи из цикла научно-практических публикаций, посвященных COVID–19 (Кармазановский Г.Г. и соавт., 2020). За время работы госпиталя в нашем Центре было выполнено более тысячи четырехсот КТ-исследований. Детальный анализ КТ-семиотики и результатов лечения на данном этапе выполнен более чем у ста пациентов, у которых первичные КТ-исследования выполнены, в том числе, в других учреждениях. При оценке поражения легочной паренхимы и степени его тяжести (КТ-1 – КТ-4) мы руководствовались рекомендациями «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) (Морозов С.П. и соавт., 2020).

Среди всех пациентов преобладали больные среднетяжелыми и тяжелыми формами (КТ-2 – 36% и КТ-3 – 27%). Помимо первичного КТ-исследования, повторные исследования для оценки динамики выполняли каждые 4 дня или при изменении клинической картины. Логично, что количество повторных исследований, выполненных на протяжении госпитализации, увеличивалось по мере нарастания степени поражения легочной паренхимы: одно КТ-исследование было у пациентов, когда вирусное поражение легких отрицалось (КТ-0). Два КТ-исследования выполнялись у пациентов со степенью тяжести КТ-1, три КТ-исследования – у пациентов со степенью тяжести КТ-2, четыре КТ – у пациентов со степенью тяжести КТ-3, три КТ-исследования – у пациентов со степенью тяжести КТ-4.

Увеличение количества КТ-исследований было обусловлено необходимостью контроля состояния «тяжелых», зачастую, коморбидных пациентов, многие из которых имели избыточную массу тела, повышенный риск декомпенсации сопутствующих заболеваний и развития таких осложнений, как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС).

Именно эта группа пациентов привлекла наше пристальное внимание. Нами были подробно проанализированы результаты лечения 69 пациентов, которым на протяжении госпитализации хотя бы раз выставляли степень тяжести поражения легких КТ-3 или КТ-4. Всем больным за время пребывания в стационаре трижды выполняли тест ПЦР. При этом, только у половины из них (34 случая) хотя бы раз он был положительным. У остальных 35 пациентов присутствовали соответствующие для данного заболевания клиническая картина и изменения на КТ-сканах.

Всем пациентам была назначена базовая трехкомпонентная терапия: калетра (лопинавир/ритонавир), плаквенил и азитромицин. Кроме того, при наличии соответствующих показаний по данным клинико-лабораторных методов исследований, некоторые пациенты получали в качестве патогенетической терапии иммунодепрессивный препарат – тоцилизумаб (*Костенко Н.А. и соавт., 2020*).

При оценке КТ-исследований, у всех пациентов четко отмечались характерные признаки вирусной пневмонии COVID–19, такие как: периферические уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», консолидация легочной паренхимы, 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») (*Ye Z. et al., 2020*).

Первым этапом поражения легочной паренхимы и одним из наиболее часто встречающимся признаком было так называемое «матовое стекло», которое встречалось у 44 (64%) пациентов

при первичном КТ-исследовании. В большинстве случаев оно представляло собой билатеральные сливные изменения (66% случаев), и несколько реже отмечалось в виде округлых участков снижения пневматизации (34% случаев). Характерное, исключительно субплевральное распределение отмечалось в (33% случаев) и в 24% случаев было выявлено поражение дорсальных отделов легких. Более часто встречались ситуации, при которых участки «матового стекла» были как периферической, так и центральной локализации (54% случаев).

Чем же обусловлена такая локализация «матового стекла»?

Мы предполагаем, что это может быть вызвано двухэтапным инфицированием вирусом SARS-CoV-2. На первом этапе вирус SARS-CoV-2 попадает на рецепторы ACE-2 эпителиоцитов в ротоглотке, вызывая воспаление слизистой оболочки. На втором этапе содержащиеся вирус частицы подсыхающей слизи с поверхности ротоглотки воздушным потоком при вдохе заносятся на периферию легких и оседают на поверхности альвеол дорсальных отделов под воздействием гравитации. Этот процесс усугубляется ночным апноэ, которое часто встречается у пожилых пациентов и у лиц с избыточной массой тела, когда после дыхательной паузы следует резкий форсированный вдох, способствующий распространению вируса.

При динамическом наблюдении на контрольных КТ-исследованиях «матовое стекло» прогрессировало с развитием целого ряда, описанных в литературе, признаков поражения легочной паренхимы, характерных для COVID-19: ретикулярных изменений, перилобулярных уплотнений, симптома воздушной бронхограммы, утолщения междолькового интерстиция по типу «бульжной мостовой», «halo», обратного «halo». Ко второму КТ-исследованию (10–14-й день) участки «матовые стекла» «усыхали» и обуславливали вышеописанные изменения, а в дальнейшем замещались зонами консолидации в 100% случаев.

В изученной нами группе из 69 пациентов, консолидация на первичном КТ-исследовании отмечалась у 25 (36%) пациентов. При сравнении группы пациентов, у которых на первичном исследовании преобладало «матовое стекло», с теми, у кого преобладала консолидация легочной паренхимы, средний возраст пациентов в группе «матового стекла» был значимо больше и составлял 59,4 против 51,7 года, соответственно ($p = 0,01$) (табл. 10.1). По нашим данным, 84% пациентов с преобладанием консолидации были младше 60 лет, а среди пациентов в возрасте старше 60 лет преобладало «матовое стекло» (52%) ($p = 0,02$) (табл. 10.2).

Кроме того, в группе пациентов с преобладанием консолидации легочной паренхимы реже отмечались сопутствующие заболевания и летальные исходы. Количество положительных тестов ПЦР,

продолжительность госпитализации и число случаев применения тоцилизумаба также были меньше в данной группе (табл. 10.1). Хотя, при первичном исследовании в данной группе процент поражения легочной паренхимы был выше и составлял (63,3%; $p = 0,04$), при изучении повторных КТ-исследований, выполненных на протяжении госпитализации, мы обнаружили, что «прирост» вовлечения паренхимы от исследования к исследованию был ниже, чем в группе «матового стекла». Уже на третьем по счету КТ-исследовании средние значения «прироста» поражения легочной паренхимы приобрели 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 $0,03$) (рис. 10.1). Таким образом, *изменения по типу консолидации начинали регрессировать уже после второго контрольного КТ-исследования* (табл. 10.3).

Таблица 10.1. Характеристика пациентов и КТ признаков

	Всего n (%)	«Матовое стекло» n (% от всех с «матовым стеклом»)	Консолидация n (% от всех с консолидацией)	P
Количество	69	44	25	
Средний возраст	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 симптомов до 1-го КТ	6	5,9	6,3	
ПЦР+ (хотя бы раз из 3х)	34 (49,3)	23 (52,3)	11 (42,3)	0,5159
Всего 3-е КТ	65 (94,2)	41 (93,2)	24 (96)	
Всего 4-е КТ	37 (53,6)	27 (61,4)	10 (40)	
Средняя температура при госпитализации	37,6	37,6	37,7	0,5724
Актемра	9 (13)	7 (15,9)	2 (8)	0,3557

Таблица 10.2. Распределение КТ-признаков по возрастным подгруппам

	Возраст				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
Всего	27	15	15	12	69

Таблица 10.3. 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-ого КТ-исследования	18,5	8,3	0,0181
после 3-ого КТ-исследования	3	-5,2	0,0346
после 4-ого КТ-исследования	-10,6	-13,4	0,5486

Проанализировав проявления консолидации и «матового стекла», мы не обнаружили связи между преобладающим признаком на компьютерной томограмме и временем от начала заболевания.

Среднее количество дней от появления симптомов заболевания до госпитализации 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. Наибольшему числу пациентов в обеих группах первичные КТ-исследования были выполнены на пятый день с момента появления симптомов заболевания (рис. 10.2).

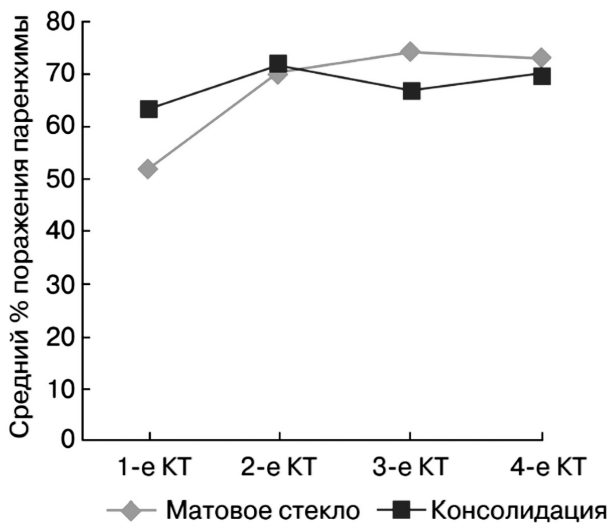


Рис. 10.1. Средний объем поражения легочной паренхимы на первом и последующих КТ-исследованиях среди пациентов с «матовым стеклом» и консолидацией

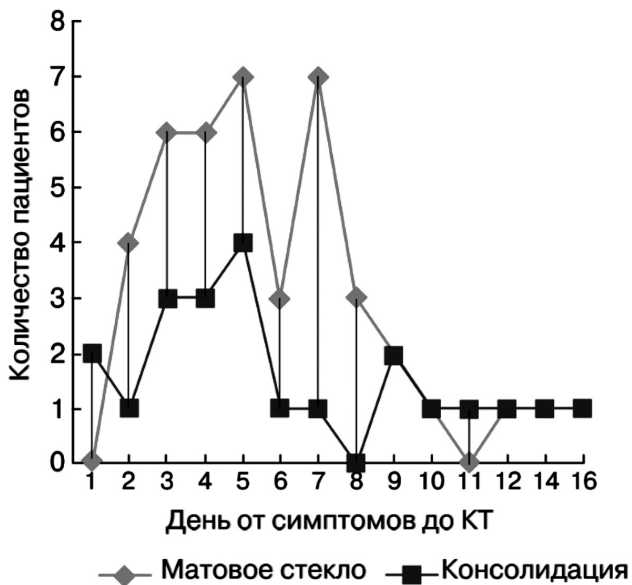


Рис. 10.2. График распределения числа пациентов с «матовым стеклом» и консолидацией легочной ткани по срокам от появления симптомов заболевания до первичного КТ-исследования

Учитывая полученные нами данные, мы можем предположить, что развитие консолидации легочной паренхимы не связано со сроком давности заболевания и не должно интерпретироваться как критерий тяжелого течения пневмонии при COVID–19, а более быстрое ее развитие у лиц молодого возраста, и у лиц с меньшим количеством сопутствующих заболеваний может быть обусловлено более мощным иммунным ответом у этих пациентов.

У большинства наших пациентов на фоне консолидации сохранялся эффект воздушной бронхограммы, то есть, бронхи и бронхиолы при пневмонии, вызванной COVID–19, не вовлекались в процесс при отсутствии присоединившейся бактериальной инфекции. У 4 наших пациентов из 69 отмечалось присоединение бактериальной инфекции и отсутствие симптома воздушной бронхограммы. Кроме того, частым наблюдением было расширение легочных сосудов, подходящих к очагам поражения. Данные изменения отмечались в 52 (75%) случаях.

В ходе течения заболевания в большинстве случаев (72%) КТ-картина развивалась из «матового стекла» в его консолидацию, распространенность которой уменьшалась при контрольных КТ-исследованиях, и в конечном итоге, оставались интерстициальные тяжи.

У 19 (28%) из 69 пациентов с течением заболевания отмечалось повышение воздушности зон консолидации с обратным развитием в участки «матового стекла». При этом, зоны «матового стекла», возникшие на месте консолидации, отличались от свежих участков первичного инфицирования более «нежной» структурой (меньшей плотностью).

Дополнительно мы проанализировали данные КТ-исследований, выполненных при выписке 138 пациентов, которым на протяжении госпитализации хотя бы раз выставляли степень поражения легочной паренхимы КТ-3 или КТ-4. Среди пациентов с максимальной степенью поражения КТ-3 интерстициальные тяжи отмечались у 60 пациентов (76%), ретикулярные изменения в 27 случаях (34%) и тракционные бронхоэктазы в 18 случаях (23%). Среди пациентов с максимальной степенью поражения КТ-4 интерстициальные тяжи отмечались у 35 пациентов (59%), ретикулярные изменения в 24 случаях (41%) и тракционные бронхоэктазы в 19 случаях (32%). В случаях, когда между началом появления первых симптомов заболевания и КТ-исследованием при выписке пациента проходило 20 и менее дней, интерстициальные тяжи отмечались у 44 пациентов (67%), ретикулярные изменения в 26 случаях (39%) и тракционные бронхоэктазы в 15 случаях (23 %). А в случаях, когда между началом появления первых симптомов заболевания и КТ-исследованием при выписке пациента проходило более 20 дней, интерстициальные тяжи отмечались у 51 пациента (71%), ретикулярные изменения в 25

случаях (35%) и тракционные бронхоэктазы – в 22 случаях (31%).

Наши наблюдения позволяют предположить наличие двух различных форм развития поражения легких при COVID–19.

При первом варианте, когда на первичном КТ-исследовании отмечается типичная картина «матового стекла», происходит прогрессирование существующих изменений, которое отмечается при втором контрольном исследовании в виде увеличения распространенности поражения легочной паренхимы. На дальнейших контрольных КТ-исследованиях участки «матового стекла» постепенно замещаются ретикулярными изменениями и зонами консолидации. При этом клинические проявления заболевания регрессируют.

При втором варианте течения заболевания на первичном КТ-исследовании отмечаются зоны консолидации с остаточными участками «матового стекла», на втором контрольном исследовании данные изменения уже более выражены, а при третьем – определяется регресс изменений легочной паренхимы, то есть фактически мы наблюдаем КТ-картину легких у реконвалесцента.

Таким образом, течение пневмонии при COVID–19 можно представить в виде параболы, с неизбежным пиком развития заболевания, который характеризуется наибольшей распространенностью вовлечения легочной паренхимы, и последующим регрессом выявленных изменений.

При оценке первичных КТ-сканов следует принимать во внимание тот факт, что КТ– исследование может быть выполнено на различных стадиях развития заболевания. Это позволит правильно интерпретировать выявленные изменения и оценить прогноз каждого конкретного пациента.

Если рассматривать КТ-семиотику пневмонии при COVID–19 с точки зрения патофизиологии, данные литературы предлагают различные версии развития этого процесса. С учетом накопленного нами опыта и последних научных публикаций, посвященных данной проблеме, мы склоняемся в пользу следующей теории: вирус SARS-CoV-2 посредством рецепторов ангиотензинконвертирующего энзима ACE-2, которые широко представлены в легочных альвеолах, а также в носоглотке, сердце и сосудах, проникает в альвеолярные или эндотелиальные клетки с последующим их разрушением (*Wadman M. et al., 2020; Ackermann M. et al., 2020; Lan J. et al., 2020*). Деструкция клеток и накопление межклеточной жидкости обуславливают развитие отека легочных долек, который мы видим на КТ-изображениях в виде «матового стекла». В дальнейшем происходят микрокровоизлияния в просвет альвеол и развитие микротромбозов. Эти изменения визуализируются на КТ-изображениях в виде появления зон консолидации на месте «матового стекла» (*Lax S.F. et al., 2020*).

Кроме того, вероятно, имеет место и второй путь инфицирования

путем проникновения через поврежденные стенки сосудов при васкулитах, которые также находят свое отражение на КТ-изображениях. Kuba K. et al. (2006), изучая ОРДС при SARS, провели исследование, в ходе которого, при утрате экспрессии ACE-2 у мышей отмечалось повышение проницаемости сосудов с последующим накоплением нейтрофилов и развитием отека легких. Вероятно, в патогенезе COVID-19 также могут иметь место аналогичные механизмы.

С точки зрения патоморфологии, отличительной особенностью пневмонии при COVID-19 описано повреждение эндотелиоцитов, с наличием в них SARS-CoV-2, а также развитие тромбоза, микроангиопатии капилляров легких и выраженного ангиогенеза (Ackermann M. et al., 2020).

Таким образом, можно предположить, что «матовое стекло» при COVID-19 отражает фазу отека легких, то есть наличия трансудата, 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. Затем происходит лизис гемоглобина и, вероятно, активный фагоцитоз. Альвеолы, заполненные продуктами распада гемоглобина, лейкоцитами и трансудатом, 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.

Ряд авторов полагает, что полного регресса изменений и восстановления разрушенных альвеол не происходит – напротив, в исходе заболевания зоны консолидации замещаются соединительной тканью и сохраняются в виде неизменных зон «нежного» или «грубого» фиброза. Они полагают, что появление консолидации может быть использовано в качестве признака неблагоприятного прогноза с исходом фиброз (Yu M. et al., 2020; Xu Y.H. et al., 2020).

Мы же склоняемся к мнению, что фиброзные изменения сохраняются у пациентов, у которых было отмечено присоединение пневмонии бактериальной природы, а в отсутствии таковой, они полностью регрессируют.

Тем не менее, на сегодняшний день мы можем лишь констатировать факт, что интерстициальные тяжи определяются у большинства пациентов на момент выписки из стационара. Последующие изменения пока остаются нам неизвестны и требуют тщательного изучения путем дальнейшего наблюдения пациентов, переболевших COVID-19.

Список литературы

Кармазановский Г.Г., Замятина К.А., Сташкив 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.

Костенко Н.А. и соавт. 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

Морозов С.П., Проценко Д.Н., Сметанина С.В., Андрейченко А.Е., Амброси О.Е., Баланюк Э.А., Владимирский 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., Соколина И.А., Туравилова 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/ff/luhevaya_diagnostika_koronavirusnoj_infekcii_COVID-19_v2.pdf](http://medradiology.moscow/ff/luhevaya_diagnostika_koronavirusnoj_infekcii_COVID-19_v2.pdf)

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.

Fang Y., Zhang H., Xie J., Lin M., Ying L., Pang P., Ji W. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RTPCR. *Radiology.* 2020 Feb 19:200432. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200432>. Epub ahead of print.

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>.

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>

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Глава 11

Лучевая диагностика изменений в легких при COVID–19: опыт ГБУЗ ГКБ им. М.Е. Жадкевича, Москва; ФГБУ «Поликлиника №1» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва (Литвиненко И.В., Ростовцев М.В., Нуднов Н.В., Жаров К.А., Бороноев В.Б.)

В настоящее время появление новой коронавирусной инфекции (COVID–19) ставит перед всеми специалистами здравоохранения цели и задачи, связанные с быстрой диагностикой и своевременным оказанием медицинской помощи пациентам. Для профилактики и лечения коронавирусной пневмонии необходимо не только изучение клинических и эпидемиологических особенностей заболевания, но и обмен опытом, совместный анализ полученных результатов, что в дальнейшем позволит существенно расширить представления о новой болезни, определить группы риска, прогнозировать течение и исходы (*Временные методические рекомендации, 2020; Драпкина О.М. и соавт., 2020*).

Золотым стандартом диагностики коронавирусной пневмонии, как известно, является полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией в реальном времени (ОТ-ПЦР). Для анализа используется мазок со слизистой задней стенки ротоглотки и обеих полостей носа, трахеобронхиальный секрет, в также промывные воды бронхов, если вирус распространился в нижние дыхательные пути. В то же время, многие авторы подчеркивают значимость и своевременность данных компьютерной томографии (КТ) у пациентов с первичными ложноотрицательными результатами ПЦР при подозрении на поражение легких COVID–19, так как одним из распространенных клинических проявлений коронавирусной инфекции является двусторонняя пневмония (вирусное диффузное альвеолярное повреждение с микроангиопатией). У 3-4% пациентов зарегистрировано развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) (*Временные методические рекомендации, 2020; Драпкина О.М. и соавт., 2020; Сайганов С.А. и соавт., 2020*).

Опубликованы данные о возможностях компьютерной томографии, позволяющие не только выявить COVID–19 ассоциированные пневмонии, но и рассчитать объем поражения легочной ткани, а также решить вопросы о лечении и маршрутизации пациента. Наиболее характерными изменениями в легких при новой коронавирусной инфекции являются: уплотнения паренхимы по типу матового стекла (единичное или множественные), ретикулярные изменения

по типу булжной мостовой (Crazy paving) в сочетании (или без) с консолидацией. Как правило, это билатеральное поражение с преимущественно субплевральной локализацией при отсутствии плеврального выпота, также типично дорсальное расположение с вовлечением одной или нескольких долей легких (*Madjid M. et al. 2020; Ruan Q. et al., 2020; Zhu N. et al., 2020*).

При патоморфологическом исследовании ткани легкого специфические макроскопические признаки при COVID–19 не установлены. В наблюдениях с резкими проявлениями признаков тяжелой дыхательной недостаточности, отмечается картина ОРДС («шокового легкого» или диффузного альвеолярного повреждения): резкое полнокровие и диффузное уплотнение легких, поражение сосудистой системы легких (эндотелиит) и выраженный альвеолярно-геморрагический синдром (*Madjid M. et al. 2020; Ruan Q. et al., 2020; Zhu N. et al., 2020*).

Критическая форма COVID–19 является разновидностью цитокинового шторма, а ее проявления сходны с течением первичного и вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ) или синдрома активации макрофагов (САР), при этом развивается патологическая активация. *Отличие COVID–19-индуцированного вторичного ГЛГ от других форм вирус-индуцированного цитокинового шторма заключается в том, что органом-мишенью являются легкие, это в первую очередь связано с тропностью коронавируса к легочной ткани, а также в более умеренном повышении уровня ферритина сыворотки крови.* Гиперцитокинемия при COVID–19 часто ограничивается легочной паренхимой, прилегающей бронхиальной и альвеолярной лимфоидной тканью, и ассоциируется с развитием ОРДС (*Madjid M. et al. 2020; Ruan Q. et al., 2020; Zhu N. et al., 2020*).

Доподлинно известно, что прогноз исходов поражения при COVID–19 во многом определяется возрастом больного и сопутствующими заболеваниями (сердечно-сосудистая патология, сахарный диабет, ожирение, онкологические заболевания). Однако и в молодом возрасте, при отсутствии хронических заболеваний, могут возникнуть потенциально летальные осложнения, такие как молниеносный миокардит и диссеминированная внутрисосудистая коагулопатия (ДВС-синдром) (*Madjid M. et al. 2020; Ruan Q. et al., 2020; Zhu N. et al., 2020*).

За период с 25.03.2020 по 19.06.2020 с подозрением на новую коронавирусную инфекцию (COVID–19) в ГБУЗ «Городская клиническая больница им М.Е. Жадкевича Департамента здравоохранения города Москвы» поступило 1275 пациентов. Нами проанализированы результаты МДКТ 101 (100%) пациента в сравнении с клиническими и данными полученными при аутопсии. МСКТ выполняли на мультиспиральном 64-срезовом компьютерном томографе AQUILION компании «TOSHIBA». Летальный исход был зарегистрирован у 101

(7,9% от общего числа) больного. Средний возраст составил 74 года, из них 49 (48,5%) мужчин, 52 (51,5%) женщины.

В момент госпитализации лихорадка наблюдалась у 49 (48,5%) больных, из них у 11 (10,8%) фебрильная, у 1 (0,9%) пиретическая, у 37 (37,1%) субфебрильная. Продолжительность лихорадки составляла от 3 до 7 дней. У 52 (51,5%) поступивших повышения температуры не наблюдалось. Сопутствующая патология представлена на рис. 11.1.

Наибольшее количество сопутствующей патологии приходилось на сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) 62 (62%) пациента, при этом доля больных с гипертонической болезнью (ГБ) составила 51%, с ишемической болезнью сердца (ИБС) 11%. Вторая большая группа – больные с сахарным диабетом (23%). Ожирение наблюдалось у 10% обследуемых, онкологическое поражение у 3%, бронхиальная астма у 2%. Степень тяжести пациентов по клинической картине при поступлении в учреждение представлены на рисунке 11.2.

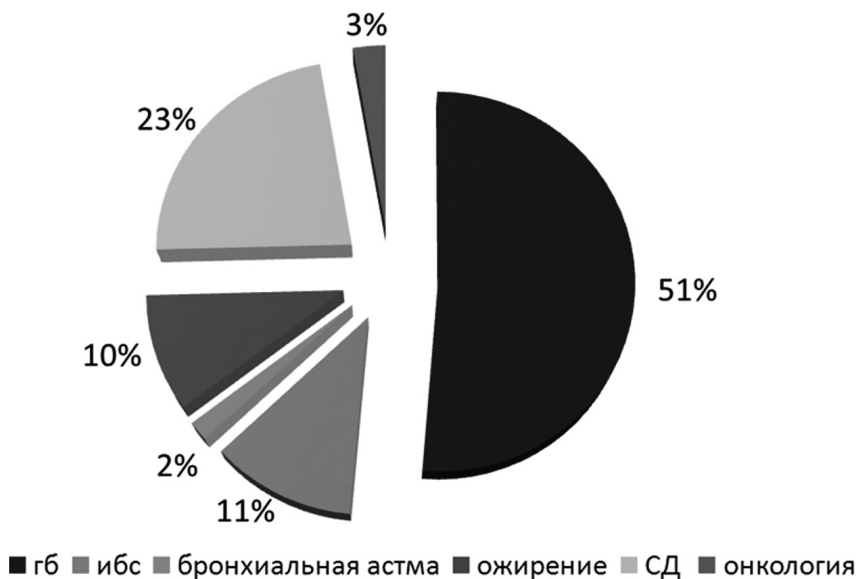


Рис. 11.1. Доля пациентов с сопутствующей патологией

Как видно из представленной диаграммы, большинство погибших пациентов изначально поступали с тяжелой клинической картиной заболевания.

Положительный результат ПЦР – диагностики при госпитализации был выявлен у 78 (77,2%) пациентов, отрицательный у 20 (19,8%). В 3 (2,9%) случаях положительный результат определен во время аутопсии.

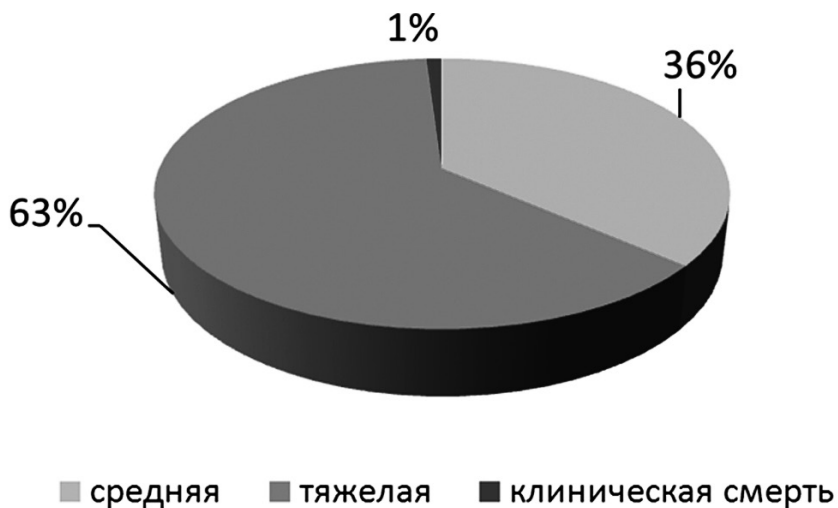


Рис. 11.2. Доля степени тяжести на момент поступления в стационар

При поступлении КТ легких выполнялось у 94 (93,1%) пациентов. 7 (6,9%) были госпитализированы с результатами обследования вне нашей больницы. Все больные в зависимости от выраженности поражения легких по данным КТ были распределены на 4 группы.

Данные метода представлены на рисунке 11.3.

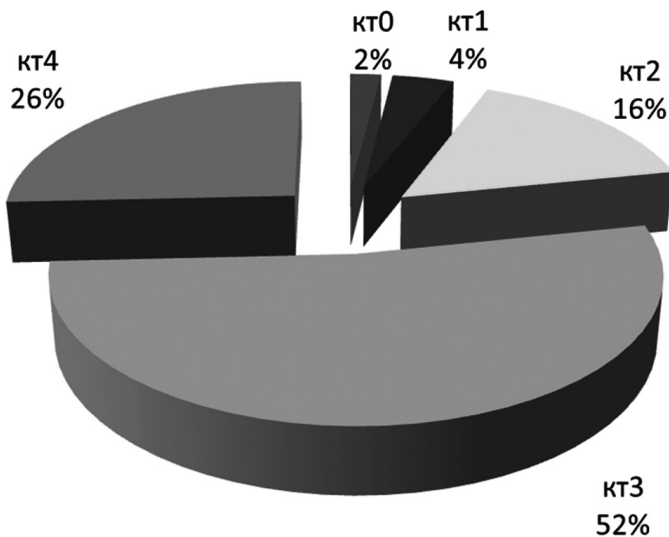


Рис. 11.3. Результаты КТ легких

В наших исследованиях по степени поражения легких наиболее часто выявлялась КТ-3 стадия (52%) (рис.11.4).

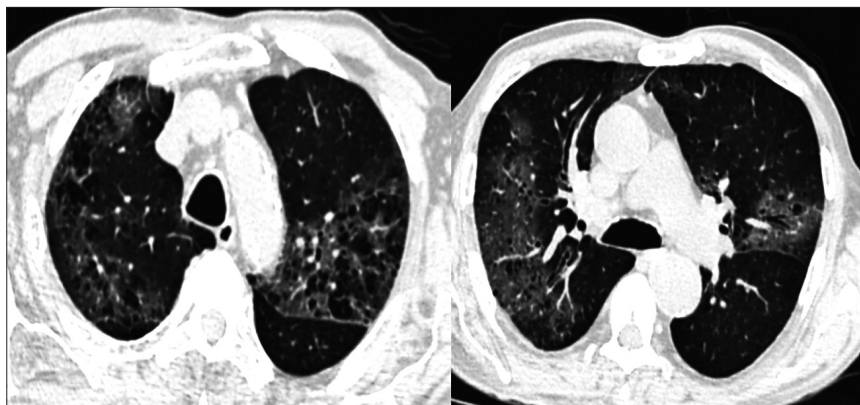


Рис. 11.4. Пациент П., 74 года. Поражение легких КТ-3

Самая тяжелая степень поражения КТ-4 наблюдалась у 26 (25,5%) больных. У 2 пациентов при первичном исследовании признаков пневмонии не было. При контрольной КТ через 3-7 дней в зависимости от клинического течения заболевания в группе пациентов со степенью поражения легких КТ-0, КТ-1 и КТ-2 отмечалась отрицательная динамика до КТ-3/КТ-4 (рис. 11.5).

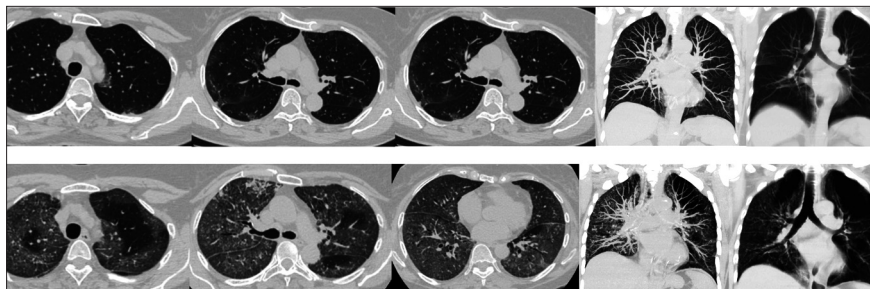


Рис. 11.5. Пациентка К., 68 лет. Верхние изображения КТ-1 от 02.05.20 Нижние изображения КТ-4 от 06.05.20. Отрицательная динамика

Из 20 пациентов с отрицательными результатами ПЦР результаты рентгенологического исследования позволили определить пневмонию различной степени тяжести в 18 наблюдениях – КТ-4 – у 5-х, КТ-3 – у 7, КТ-2 – у 5-х, КТ-1 – у 1 больного (рис. 11.6).

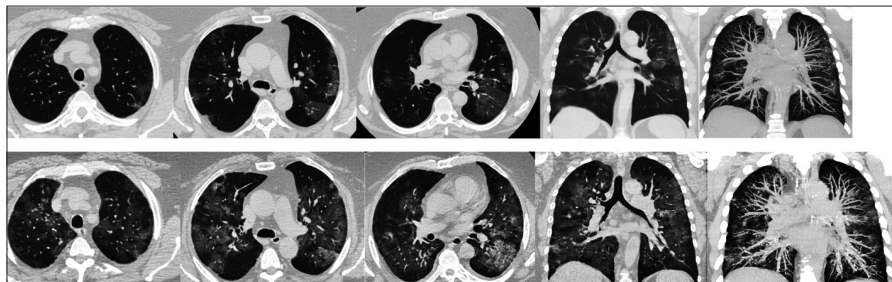


Рис. 11.6. Пациент 3., 56 лет. Верхнее изображение КТ2 от 23.04.20. Нижнее изображение КТ4 от 29.04.20. Отрицательная динамика. ПЦР «-»

В 2 случаях при отрицательном мазке изменений легких по данным КТ не было выявлено, но учитывая тяжелое состояние, лихорадку в течение нескольких дней больные были госпитализированы в стационар. Повторные результаты исследования показали положительный результат ПЦР и тяжелую степень пневмонии при компьютерной томографии (рис. 11.7).



Рис. 11.7. Пациентка Б., 61 год. При поступлении КТ-0 – верхние изображения. Отрицательная динамика через 6 дней – КТ-4

Таким образом, в ряде случаев возможности КТ позволили выявить поражение легких у пациентов с новой коронавирусной инфекцией при отрицательных результатах ПЦР.

Нами был проведен сравнительный анализ при поступлении между степенью выраженности пневмонии и средними показателями пульсоксиметрии (SpO₂) (табл. 11.1). Наихудшие показатели пульсоксиметрии были зафиксированы у пациентов с тяжелой степенью поражения легких через сутки (от 56 до 70), при легкой и средне\тяжелой через 7 – 22 дня (от 65 до 91).

Таблица 11.1

Сравнительный анализ между степенью пневмонии и средними показателями пульсоксиметрии при поступлении

Степень поражения легких по КТ	Средние данные пульсоксиметрии
КТ-0	96,5
КТ-1	91,1
КТ-2	89,7
КТ-3	89,5
КТ-4	85,8

Все пациенты (100%) в течение госпитализации получали кислородную поддержку, находились в пропозииции, из них 91 (90%) проводилась ИВЛ. Лечение назначалось согласно методическим рекомендациям по стандартной схеме.

Выявленные при патологоанатомическом исследовании осложнения у 101 умершего пациента представлены в таблице 11.2.

Таблица 11.2

Осложнения при новой коронавирусной инфекции по результатам аутопсии

ОРДС	Отек легких	ОДН	2х пневмония	Отек головного мозга	Почечная недостаточность	Печеночная недостаточность
62	33	31	25	6	22	6

Данные таблицы 11.2 указывают на то, что основные осложнения при коронавирусном поражении проявлялись изменениями в легких, по нашим наблюдениям в 100% случаев. В большинстве случаев непосредственная причина смерти – ОРДС (61,3%) (рис. 11.8 – 11.9). Часто у пациентов развивалась почечная недостаточность, значительно реже печеночная недостаточность и отек головного мозга.



Рис. 11.8. Макропрепарат – не вскрытое легкое с выраженным полнокровием, ткань легких диффузно уплотнена, поверхности темно красного цвета, плевра серовато-белесоватая

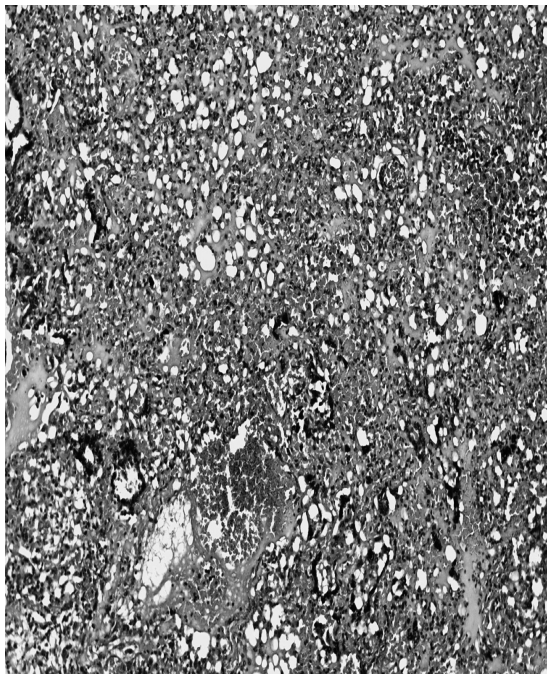


Рис. 11.9. Микпрепарат – внутриальвеолярные кровоизлияния (альвеоло-геморрагический синдром), отечная строма, отмечается большое количество сидерофагов и сидеробластов, элементы фибрина в просвете альвеол

Заключение

Анализ полученных результатов подтверждает, что *предикторами неблагоприятного исхода при новой коронавирусной инфекции являются: возраст более 74 лет в сочетании с тяжелой сопутствующей патологией (сахарный диабет, онкозаболевания, заболевания сердечно-сосудистой системы, и т.д.) и большой площадью поражения легких (КТ-3– КТ-4).*

Проведение компьютерной томографии у пациентов с подозрением на поражение легких при COVID–19 позволяет своевременно оценить степень поражения легких, определить группы риска, что в дальнейшем оказывает влияние на прогноз, течение и исход заболевания.

При поступлении в стационар пациентов (в особенности старшего возраста) отсутствие лихорадки и выраженной дыхательной недостаточности не должно играть существенной роли как при определении прогноза, так и при назначении КТ-исследования.

Список литературы

Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (Covid-2019) 2020. Версия 8 (03.09.2020): С. 105.

Драпкина О.М., Маев И.В., Бакулин И.Г. и др. Временные методические рекомендации: «Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID–19)» //Профилактическая медицина. 2020: 23(3): 2120-2152.

Сайганов С.А., Мазуров В.И., Бакулин И.Г. и др. Клиническое течение, эффективность терапии и исходы новой коронавирусной инфекции: предварительный анализ. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2020; 12(2): 27-48.

Zhu N., Zhang D. Wang W. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. New England Journal of Medicine. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.

Ruan Q., Yang K., Wang W. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID–19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive care medicine. 2020; 46(5): 846-848.

Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S.D., Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. JAMA cardiology. 2020.

Глава 12

Современные представления о патогенезе COVID–19 и принципы ее лечения (Юдин А.А., Юдин А.Л.)

Весь мир занят процессом осмысления такого всеобъемлющего явления, как COVID–19. Представители медицинских специальностей и биологи заняты изучением различных аспектов болезни и ее лечения. Естественно, что под воздействием терапии меняется и лучевая семиотика, которую рентгенологи наблюдают при рентгенографии и компьютерной томографии легких. Поэтому авторский коллектив счел актуальным рассмотрение данного вопроса на страницах монографии.

Введение. Лечение болезни, инициированной новой коронавирусной инфекцией, в Российской Федерации регламентировано Постановлениями Правительства, которые устанавливают алгоритм оказания медицинской помощи при угрозе распространения опасных заболеваний, в том числе и при коронавирусной инфекции. Лечение проводится в перепрофилируемых медицинских организациях или дополнительно создаваемых структурных подразделениях. Привлекаются медицинские работники любых специальностей и фармацевты, прошедшие обучение по краткосрочным дополнительным профессиональным программам. При угрозе распространения опасных заболеваний руководитель медицинской организации должен утвердить временное штатное расписание и определить структурные подразделения, которые будут оказывать медицинскую помощь заболевшим и лицам из групп риска. Минздрав устанавливает временный порядок оказания медицинской помощи. Помимо этого, с письменного согласия пациента, выдаются электронные листы нетрудоспособности, в том числе по беременности и родам. Формируются электронные рецепты на лекарственные препараты при коррекции лечения, которое было назначено врачом после установления диагноза на очном приеме (Постановление Правительства РФ от 02.07.2020 N 973, Приказ Минздрава РФ от 19 марта 2020 г. N 198н, Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID–19)», версия 9 от 26.10.2020 г.). Кроме этого, рекомендации по профилактике и ведению пациентов представлены на сайте Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), однако в каждой стране они могут отличаться.

За относительно короткий период распространения COVID–19, достаточной доказательной базы эффективности использования некоторых лекарственных препаратов нет. Появляется противоречивая информация об их использовании, критерии оценки эффективности разные. В связи с чем, применение препаратов для лечения COVID–19 возможно только в соответствии с временными рекомендациями

Министерства Здравоохранения, при наличии информированного добровольного согласия пациента на использование препаратов, не имеющих утверждённых показаний для лечения COVID–19, и решения Врачебной комиссии медицинской организации.

Оказание медицинской помощи всегда сопровождается юридическим нормированием, которое особенно важно в указанные периоды. Игнорирование этих обстоятельств может привести к росту судебных разбирательств и преследованиям медицинских работников по поводу некачественного оказания медицинской помощи.

В связи с этим, назначение лекарственных препаратов, не имеющих доказанной эффективности в отношении COVID–19 («off-label» – применение с медицинской целью не соответствует инструкции по медицинскому применению), должно соответствовать этическим нормам, рекомендованным ВОЗ, Федеральному закону от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Федеральному закону от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», Национальному стандарту Российской Федерации ГОСТ Р ИСО 14155-2014 «Надлежащая клиническая практика», Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики», Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) об этических принципах проведения исследований с участием человека в качестве субъекта, декларированных на 64-й Генеральной ассамблее ВМА (Форталеза, Бразилия, 2013 г.).

Вместе с тем, во многих медицинских центрах разных стран мира, в том числе в России, формируются свои протоколы лечения COVID–19. Оказание медицинской помощи на амбулаторном этапе преимущественно однотипно и проводится на основании региональных Приказов органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации. Протоколы стационарной помощи могут отличаться друг от друга внутри одного региона из-за наличия больших возможностей использования внутренних организационных инструментов – решений Врачебной комиссии в соответствии с организационными и техническими особенностями этих медицинских организаций.

С точки зрения подходов к лечению COVID–19 стоит выделить несколько аспектов.

Во-первых, определение стадии заболевания, степени выраженности недостаточности органов и систем, преимущественно дыхательной, и степени интоксикации на основании клинико-рентгенологических и лабораторных данных.

Тяжесть заболевания, прежде всего, определяется течением пневмонии (выраженностью дыхательной недостаточности,

интоксикационного синдрома), а также степень выраженности коагулопатии.

Во-вторых, факт инфицированности – обнаружение либо отсутствие вирусных частиц, т.е. состояние инфекционного процесса.

В-третьих, выбор тактики лечения определяется необходимостью оказания медицинской помощи в стационарных или амбулаторных условиях с учетом соблюдения ограничительных мероприятий и режима самоизоляции.

Потребность в кислородной терапии, либо методах респираторной поддержки, преимущественно высокопоточной кислородной терапии, неинвазивной искусственной масочной вентиляции лёгких, является одним из ведущих критериев оценки подходов к лечению.

Помимо этого, продлённая механическая искусственная вентиляция лёгких, без или с наложением трахеостомы, является дополнительным фактором, определяющим объём медикаментозной терапии, равно как и при её неэффективности, использование методов экстракорпоральной мембранной оксигенации крови (ЭКМО).

Если использование неинвазивных методов респираторной поддержки кардинально определяют подход к «кислород-зависимым» и «кислород-независимым» пациентам, то методы инвазивной респираторной поддержки являются самостоятельными факторами прогноза длительности течения заболевания и определения фатальных рисков. При оценке подходов тактики ведения пациентов, находившихся на предыдущих этапах лечения, критериями являются объём назначенных специфических препаратов и использование антикоагулянтной терапии.

Структура лечебных подходов определяется возможностями этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии, особенностями ведения пациентов в критический период, женщин в период беременности и родов, методами лечебной реабилитации после разрешения инфекционного процесса.

Помимо этого, наличие сопутствующих патологических состояний значительно увеличивает риски фатальных осложнений и уменьшает прогноз выживаемости. Наиболее часто к таким заболеваниям относятся артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, иммунокомпрометация и различные иммунодефицитные состояния, онкологические процессы и заболевания крови, хронические заболевания лёгких (хроническая обструктивная болезнь лёгких, бронхоэктазы, бронхиальная астма, туберкулёз, саркоидоз лёгких).

Симптоматическая терапия, как правило, определяется необходимостью уменьшить выраженность интоксикационного синдрома, преимущественно лихорадки, конъюнктивальных, ринофарингеальных симптомов (зуд, жжение и покраснение конъюнктивы, заложенность носа, ринорея, зуд полости носа, чихание, боль и першение в области горла), а также симптомов бронхита

(преимущественно кашель, улучшить отхождение мокроты и др.). Жаропонижающие препараты применяют при повышении температуры тела выше 38,0° С. Вместе с тем, при наличии сопутствующих патологических процессов, особенно гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, нарушений ритма сердца, цефалгического синдрома, различных заболеваний нервной системы (сосудистое поражение нервной системы, эпилепсия, психические нарушения, панические атаки и др.), антипиретики могут быть назначены при плохой переносимости лихорадки до достижения фебрильных показателей.

В настоящий момент не получены данные, указывающие на наличие нежелательных эффектов, влияющих на тяжесть инфекционного процесса, вызванного SARS-CoV-2, но, тем не менее, наиболее безопасным препаратом считается парацетамол.

При симптоматическом лечении конъюнктивита возможно применять глазные капли с использованием топических антигистаминных препаратов, комбинированные глазные капли глюкокортикостероидами (ГКС) и антибактериальными лекарственными средствами. С целью уменьшения выраженности интенсивности воспаления, профилактики гиперкератоза и других отдалённых последствий на орган зрения, приводящих к ограничению его функции, при выраженных симптомах предпочтительнее использовать топические ГКС.

При заложенности носа применяют солевые изотонические и гипертонические растворы; деконгестанты и топические назальные стероиды – у пациентов с полипозной риносинусопатией, atopическим респираторным заболеванием (аллергический ринит и конъюнктивит) и вазомоторным ринитом.

Симптоматическое лечение бронхита не отличается от других обстоятельств применения бронхолитических и муколитических лекарственных препаратов.

Важно отметить, что использование небулайзерной терапии ограничено в связи с образованием аэрозолей и дополнительным распространением коронавирусной инфекции.

Проблема длительного приступообразного кашля без обструктивных проявлений может быть решена применением ингаляций топических стероидных препаратов. *Длительный навязчивый кашель является одной из проблем лечебной реабилитации пациентов, перенёсших COVID-19, и имеет много причин.* Они могут быть связаны с поражением лёгочной паренхимы, назофарингеальным затёком, рефлюкс-эзофагитом, обусловлены травматическим поражением трахеи (интубация и последующая деканюляция, осложнения, связанными с этими вмешательствами), пролапсом мембранозной части трахеи на фоне частичной потери эластичности вследствие воспалительного процесса.

Этиотропная терапия претерпела изменения с начала пандемии COVID-19. Подходы к этиотропной терапии на ранних этапах пандемии были заимствованы из опыта лечения эпидемии SARS и MERS. Для

лечения COVID–19 также используются гидроксихлорохин (отдельно и в сочетании с азитромицином), фавипиравир, мефлохин, хлорохин, ритонавир + лопинавир, ремдесивир, а также препараты группы интерферонов.

С момента начала пандемии из многих препаратов, потенциально способных уменьшить размножение вируса, его репликативную активность, остались несколько средств, по которым ведутся клинические исследования различного дизайна.

Фавипиравир – ингибитор РНК-полимеразы, использует механизм терминирования удлинения формирующейся цепи РНК, формирует летальные мутации вирусных РНК (РНК-трансверсии), приводящие к появлению нежизнеспособного вирусного фенотипа, либо селективно ингибирует вирусную РНК-зависимую РНК-полимеразу, конкурируя с пуриновыми нуклеозидами (аденозином и гуанозином). Одним из механизмов действия является биохимическая трансформация фавипиравира до фавипиравир-рибофуранозил-5'-трифосфата под действием гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы.

В этом отношении фавипиравир является пролекарством, производным пиазидина, исходно он разрабатывался как противогриппозный препарат (*Baranovich T. et al., 2015; Guedj J. et al., 2018; Jin Z. et al., 2013; Naesens L. et al., 2013; Smee D. F. et al., 2009*). Вместе с тем доказательств эффективности против обычного сезонного гриппа нет, эффективность против атипичного гриппа показана только в лабораторных условиях. В связи с указанными неспецифическими особенностями взаимодействия с вирусными РНК-полимеразами было высказано предположение о наличии у фавипиравира активности в отношении SARS-CoV-2 и о возможности его использования в лечении (*Fujifilm stock rises as Japan considers Avigan for COVID–19 treatment, 2020*). В культуральных исследованиях получено доказательство его влияния на РНК-полимеразу SARS-CoV2 (*Du Y. et al., 2020; Shiraki K. et al., 2020*). *Согласно проведённому исследованию данный препарат проявил активность при лёгких и среднетяжёлых формах COVID–19 без выраженных проявлений дыхательной недостаточности ($SpO_2 >93\%$)*. Лечение характеризуется более ранним удалением вирусных частиц из организма (*Cai Q. et al., 2020*). Препарат обладает сложной фармакокинетикой с отсутствием линейности. Форма кинетических кривых зависима от дозы, массы и времени. Концентрация метаболита, способная вызвать подавляющее действие, определяется через 60 часов после начала применения. Биодоступность препарата непостоянна. В Российской Федерации проведено исследование по оценке эффективности фавипиравира у пациентов с лёгким и среднетяжёлым течением COVID–19, доказано быстрое достижение клинического эффекта в виде регресса симптоматики, элиминации вируса, разрешения рентгенологических признаков пневмонии на 28 день болезни – исследование №FAV052020 (*Руженцова Т.А. с соавт., 2020*). Эффективность использования фавипиравира у

тяжёлых пациентов изучена недостаточно. Разрешено использование препарата в стационарных и амбулаторных условиях («*Временные рекомендации*» от 26.10.2020 (версия 9)), однако сохраняется неполнота клических данных по данному медицинскому препарату. Описана высокая частота возникновения побочных эффектов: гиперурикемия, гипертриглицеридемия, повышение активности ферментов цитолиза и холестаза, риск развития аритмии по типу torsade de pointes и удлинения интервала QT (*Preliminary Report of the Favipiravir Observational Study in Japan, 2020; Naksuk N. et al., 2020*). Таким образом, безопасность использования фавипиравира требует соблюдения определённых условий и клинического контроля. Среди противопоказаний отмечены: повышенная чувствительность к препарату, тяжёлая почечная недостаточность, СКФ менее 30 мл/мин; беременность и планирование беременности в период использования препарата и 3 месяца спустя; период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет (*Государственный реестр лекарственных средств, 2020*).

Фавипиравир может оказывать тератогенное и эмбриотоксическое действие, обладает кардитоксичностью. Обязательно использование эффективных методов контрацепции в период использования препарата, а также спустя 3 месяца после прекращения его использования.

Помимо фавипиравира для лечения COVID–19 применяют ремдесивир, который представляет собой нуклеотидный аналог, ингибирующий РНК-зависимую РНК-полимеразу, снижает репликативную активность SARS-CoV2, ингибирует также репликативную активность вирусов MERS и SARS-CoV1. Рекомендован для лечения тяжёлых форм COVID–19 – при снижении SpO₂ менее 94% при спонтанном дыхании с использованием кислорода, при проведении механической ИВЛ, экстракорпоральной мембранной оксигенации крови.

В ряде исследований показано уменьшение времени восстановления после тяжёлого течения COVID–19: либо выздоровление и выписка из стационара, либо продолжающаяся госпитализация без необходимости неинвазивной респираторной поддержки. Ремдесивир показал эффективность лечения и у пациентов с лёгкими и среднетяжёлыми формами заболевания (*Beigel J.H. et al., 2020; Goldman J.D. et al., 2020; Wang Y. et al., 2020; US FDA. Remdesivir letter of EUA, 2020*). В двойном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с COVID–19 и инфекцией нижних дыхательных путей быстрее наступало клиническое улучшение состояния, значительно снижались показатели смертности. Вместе с тем зарегистрированы нежелательные серьёзные побочные эффекты у значительного количества больных (*Beigel J.H. et al., 2020*). В другом многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании пациенты с верифицированной вирусной пневмонией, SpO₂ менее 94%, либо снижением индекса оксигенации менее 300 мм рт. ст. имели также более раннее наступление клинического улучшения,

вместе с тем наблюдалась большая частота нежелательных побочных явлений (*Wang Y. et al., 2020*).

Согласно Временным методическим рекомендациям МЗ РФ (версия 9 от 26.10.2020) применение препарата возможно только в медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь в стационарных условиях при получении письменного согласия пациента.

При оценке профиля безопасности использования ремдесивира следует учитывать его совместимость с другими лекарственными средствами, подвергающимися метаболизму через систему цитохромов. *Препарат вызывает высокую частоту побочных явлений, среди которых наиболее частым серьёзным осложнением является пневмотоксичность препарата с развитием ОРДС (COVID–19 Update: Elusive Complication, Remdesivir Toxicity, 2020)*. Препарат противопоказан детям (до 18 лет), больным с СКФ < 30 мл/мин, при АЛТ \geq 5 верхних границ нормы, при беременности и грудном вскармливании (*Beigel J.H. et al., 2020*).

Во время эпидемии MERS впервые была описана противокоронавирусная эффективность *противомаларийных препаратов* (хлорохин) в опыте на мышах, однако указаний на опыт применения у людей не было (*Keyaerts E. et al., 2009*). Отмечен его противовирусный эффект в отношении ВИЧ (*Paton N.I. et al., 2005*). Механизм действия связан с изменением pH клеточных вакуолей и активности вирусных ферментов. Противомаларийные препараты обладают противовоспалительным эффектом, механизм которого до конца не известен (*Ben-Zvi I. et al., 2012*).

Гидроксихлорохин применялся в качестве экспериментального препарата во время начала пандемии в Китае и Франции. Были опубликованы результаты клинических испытаний на небольших выборках (*Gao J. et al., 2020; Gautret Ph. et al., 2020; Magagnoli, J. et al., 2020*). Вместе с тем использование гидроксихлорохина неоднозначно. *Ограничение к использованию противомаларийных препаратов определяется кардиотоксичностью: удлинением интервала QT и риском развития потенциально опасных аритмий, из-за этого перед назначением противомаларийных препаратов и во время их приема особое внимание уделяется длительности интервала QT*. Использование противомаларийных препаратов включено во Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID–19)», версия 9 от 26.10.2020.

В настоящее время появилось несколько опубликованных исследований, в которых ставилась под сомнение эффективность противомаларийных препаратов. Опубликованные исследования по использованию противомаларийных препаратов не обнаруживают значимой пользы при применении гидроксихлорохина или хлорохина. Сочетанное использование гидроксихлорохина и азитромицина

приводит к более высоким рискам развития кардиотоксичности и появлению фатальных аритмий (Arshad S. et al., 2020; Borba M.G.S. et al., 2020; Chen J. et al., 2020; Geleris J. et al., 2020; Mahévas M. et al., 2020; Rosenberg E.S. et al., 2020; Tang W. et al., 2020; RECOVERY trial investigators. No clinical benefit from use of hydroxychloroquine in hospitalised patients with COVID–19, 2020; WHO. «Solidarity» clinical trial for COVID–19 treatments: Update on hydroxychloroquine, 2020; WHO discontinues hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir treatment arms for COVID–19, 2020).

Использование противомаларийных препаратов должно учитывать спектр лекарственного взаимодействия для исключения применения опасных комбинаций лекарственных препаратов. Из-за неоднозначности данных, наличия неблагоприятного профиля безопасности использования в рекомендованных дозировках, а также в связи с появлением более эффективных препаратов целесообразно уменьшить использование противомаларийных препаратов для лечения COVID–19. Многие клинические исследования эффективности противомаларийных препаратов были приостановлены. Также не получено эффекта от использования гидроксихлорохина для предэкспозиционной профилактики COVID–19.

В исследованиях *in silico* была показана потенциальная возможность иметь противовирусную активность в отношении SARS-CoV-2 другого противомаларийного препарата мефлохина, наряду с доксициклином и галофантрином (Sachdeva C. et al., 2020). Однако в исследованиях *in vitro* противовирусная активность не найдена. В последних версиях Временных методических рекомендаций мефлохин не упоминается.

В лечении инфекций, вызванных коронавирусом, использовалась комбинация *ритонавир* + *лопинавир* как препарата, обеспечивающего противовирусный эффект за счёт ингибирования вирусных протеаз (ВИЧ-1 и ВИЧ-2) – действие лопинавира, и ингибирования аспартилпротеаз ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Такая комбинация использовалась для лечения MERS. В основе применения этого препарата при SARS-CoV2 было предположение об отсутствии видовой специфичности ингибирующих свойств препаратов, однако ингибирующий эффект ритонавира и лопинавира практически не распространяется на протеазы эукариотических клеток, включая человеческую аспартилпротеазу (ритонавир). Ритонавир используется в комбинированных препаратах в качестве усилителя эффекта в небольших дозах за счёт ингибирования цитохрома P450-3A4 (CYP3A4), в связи с чем, метаболизм и инактивирование других ингибиторов протеаз замедляется (Zeldin R.K. et al., 2004). Последние опубликованные данные свидетельствуют об отсутствии эффективности использования препарата для лечения COVID–19 (RECOVERY trial investigators. No clinical benefit from use of lopinavir-ritonavir in hospitalised COVID–19 patients studied in RECOVERY, 2020), препарат исключен из Временных рекомендаций Минздрава РФ от 26.10.2020 (версия 9).

В отношении практически всех противовирусных препаратов прослеживается правило, при котором начало использования препаратов у пациентов в тяжёлом состоянии не приводит к значимому эффекту, оцениваемому либо по критериям выздоровления, либо по критериям снижения объёма терапевтического воздействия, включая методы как инвазивной, так и неинвазивной респираторной поддержки.

Концепция пассивной иммунизации – основа использования реконвалесцентной плазмы. Возможное использование не полностью блокирующих антител, способных усилить проникновение вируса в «клетки хозяина», а иногда и его репликацию, является основным феноменом антител-зависимого усиления инфекции. Частота этого феномена для пациентов, получивших переливание реконвалесцентной плазмы, не изучена (*de Alwis R. et al., 2020; Khandia R. et al., 2018*).

Продолжаются исследования по изучению эффективности использования плазмы от лиц, выздоравливающих после перенесённой COVID–19. Положительный опыт использования реконвалесцентной плазмы был зафиксирован при эпидемиях SARS и MERS.

По некоторым свидетельствам метод раннего использования реконвалесцентной плазмы оказывает положительный эффект на улучшение состояния пациентов, страдающих тяжёлыми и критическими формами COVID–19.

Комбинированное использование реконвалесцентной плазмы и принятых протоколов лечения сократило время выявления вирусной РНК по сравнению с одним только медикаментозным лечением. Вместе с тем, оценка выживаемости и улучшения состояния в сравниваемых группах была не достоверной, что, по-видимому, определяется множественными параметрами, влияющими на процесс выздоровления пациентов. Кроме этого, некоторым пациентам плазма вводилась поздно. В группе пациентов, у которых не проводилась ИВЛ, использование плазмы имело преимущество (*Li L. et al., 2020*). По данным литературы переносимость трансфузий была удовлетворительная.

В Российской Федерации заготовка, хранение, транспортировка и клиническое использование антиковидной плазмы осуществляется в соответствии с требованиями, установленными постановлением Правительства Российской Федерации от 22 июня 2019 г. № 797 и приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 02.04.2013 № 183н. *Заготовка антиковидной плазмы подразумевает необходимость наличия лицензии на этот вид деятельности у медицинской организации.* Порядок медицинского обследования доноров (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14.09.2001 № 364) помимо установленных обязательных требований имеют ряд особенностей, которые должны быть учтены с

целью обеспечения эпидемиологической безопасности: возраст 18-55 лет; масса тела более 50 кг; *донация крови не ранее чем через 14 дней после исчезновения клинических симптомов и двукратном отрицательном результате лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 в орофарингеальном мазке, взятом с интервалом не менее 24 ч.*

Вируснейтрализующая активность плазмы определяется в тесте с использованием перmissive культуры клеток Vero по ингибирующей активности в отношении 100 бляшкообразующих единиц вируса SARS-CoV-2 или с помощью набора реагентов для определения содержания антител к антигенам SARS-CoV-2, для которого экспериментально установлена достаточная корреляция между результатами определения содержания антител в плазме с вируснейтрализующей активностью. Сохранение контрольного образца плазмы донора для проведения исследований ее вируснейтрализующей способности в более поздние сроки. Концентрация общего белка крови не менее 65 г/л. При незначительных изменениях, выявленных в ходе лабораторного обследования донора, решение о допуске к донации принимается врачом-трансфузиологом по согласованию с заведующим отделением. Интервал между донациями крови должен составлять не менее 14 дней (*«Временные рекомендации» от 26.10.2020 (версия 9).*

Опыт использования *препаратов интерферона β 1b* был получен при лечении MERS, а также на животных моделях инфекции (*Chan J.F. et al., 2013, 2015; Hart B.J. et al., 2014*). Сравнительное исследование применения комбинации интерферона β , рибавирина и лопинавира/ритонавира против комбинации рибавирина и лопинавира/ритонавира показало положительный эффект в виде более ранних отрицательных результатов определения SARS-CoV2 в тесте с обратной транскриптазной полимеразной реакцией, раннее клиническое улучшение состояния, более короткие сроки госпитализации. Это и определило обоснование использования препаратов интерферона в комплексном лечении COVID-19. В настоящее время эффективность и безопасность использования этих препаратов еще оценивается в клинических исследованиях. С учётом иммунобиологических эффектов интерферонов, опосредованные реакции на индукцию синтеза провоспалительных цитокинов, их место в лечении COVID-19 неоднозначно (*Hung I.F. et al., 2020*).

Обращает на себя внимание потенциальная возможность применения *моноклональных антител* против SARS-CoV-2, нейтрализующих вирус. Это косвенно объясняет механизмы воздействия реконвалесцентной плазмы (*Wang Ch. et al., 2020*).

Патогенетическая терапия основывается на том, что инфекционный процесс, обусловленный SARS-CoV-2, сопровождается чрезмерной активацией адаптивного Т-клеточного ответа с последующим

высвобождением цитокинов, патологической активацией макрофагов и развитием неконтролируемого воспаления. Понятия синдрома высвобождения цитокинов и «цитокиновый шторм» разделяются по преимущественному спектру высвобождающихся цитокинов и скорости нарастания клинических проявлений. В настоящее время в литературе эти термины являются неустоявшимися и подменяющими друг друга (Chousterman B.G. et al., 2017; Seguin A. et al., 2016).

Впервые понятие «цитокинового шторма» появилось при описании реакций трансплантата против хозяина, где термин использовался для описания хаотичного высвобождения провоспалительных цитокинов (Shimizu M., 2019). Основными факторами, определяющими развитие этого состояния, являются фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) и гамма-интерферон (IFN- γ).

Клинические проявления синдрома «цитокинового шторма» неспецифичны, представлены лихорадкой, спленомегалией, гепатомегалией с появлением синдромов цитолиза и холестаза, лимфаденопатией, коагулопатией, цитопенией и появлением кожной сыпи.

Синдром «цитокинового шторма» описан при гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе, ювенильном идиопатическом артрите с синдромом активации макрофагов, синдроме активации макрофагов, ассоциированном с геном NLRC4. Потенциальные мишени – моноклональные химерные антитела против IL-1 β , IFN- γ , IL-18-связывающего белка, рецепторов IL-33 (Behrens E.M. et al., 2017; Cana S.W. et al., 2012; Tisoncik J.R. et al., 2012; Wong J.P. et al., 2017). Термин адаптирован для обобщения патологических состояний с дисбалансом выработки растворимых медиаторов воспаления при наличии иммунопатологических состояний, которые появляются вследствие вирусных и бактериальных инфекций (Teijaro J.R., 2017).

Синдром высвобождения цитокинов – потенциально угрожающий ответ на определённые инфекции. Высвобождение цитокинов осуществляется клетками врождённого иммунитета. Преимущественно в спектре высвобождающихся медиаторов определяется IL-6, INF- γ (Lee D.W. et al., 2014; Shreshtha Sh. et al., 2019). Клинические проявления очень схожи с «цитокиновым штормом», вместе с тем, несмотря на общий клинический фенотип, это разные понятия. В лёгких случаях имеет место гриппоподобный синдром, прогрессирование интенсивности проявлений может закончиться развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Фебрильная лихорадка, как правило, рефрактерна к антибактериальной терапии. При клиническом обследовании может определяться спленомегалия, отечный и геморрагический синдромы, гепатомегалия с синдромом цитолиза и холестаза, желтуха, симптомы поражения центральной нервной системы (возбудимость, судороги, менингеальные знаки, угнетение сознания), неспецифическая кожная сыпь. Неконтролируемое системное воспаление определяет фатальные риски развития шока,

диссеминированного внутрисосудистого свёртывания, полиорганной недостаточности, а также синдрома активации макрофагов (*Shimabukuro-Vornhagen A. et al., 2018*).

Основным фактором токсичности является IL-6, обладающий как противовоспалительными, так и провоспалительными свойствами, которые определяются локальной концентрацией IL-6 в очаге воспаления.

При физиологическом ответе врождённого иммунитета проявляются обычные пути сигнализации и трансдукции сигнала внутрь клетки мишени. При локальном патологическом повышении уровня IL-6 вследствие массовой стимуляции Т-клеток запускаются механизмы транссигнализации, опосредующие провоспалительный сигнал через комплекс с белком gp130, либо комплекс непосредственно с рецептором IL-6 – IL-6R. Получившийся сигнальный комплекс может привлекать к воспалительной реакции различные клетки. Как следствие возникает локальное повреждение структуры органа, где развивается воспалительная реакция, а также системные нарушения гомеостаза.

Лабораторными признаками «цитокинового шторма» являются повышение уровня ферритина сыворотки крови более 600 нг/мл или сочетание двух из ниже следующих показателей: снижение числа тромбоцитов крови $\leq 180 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитов $\leq 3,0 \times 10^9/\text{л}$, лимфопения или быстрое снижение числа тромбоцитов и/или лейкоцитов (в течение суток) более чем в два раза на фоне сохраняющейся высокой воспалительной активности, повышение активности АСТ, триглицеридов сыворотки более 156 мг/дл; снижение фибриногена крови менее 3,6 г/л (360 мг/дл) (*«Временные рекомендации» от 26.10.2020 (версия 9)*).

Основой лечения «цитокинового шторма» и синдрома высвобождения цитокинов является иммуносупрессивная терапия. При эпидемии SARS у пациентов был обнаружен повышенный уровень провоспалительных цитокинов. Для уменьшения выраженности воспалительных эффектов интуитивно использовались системные глюкокортикостероидные препараты с различными режимами использования, начиная от пульс-терапии и заканчивая короткими курсами в средневысоких дозах, моноклональные химерные антитела к IL-6. В ряде клинических наблюдений использовались ингибиторы янус-киназ (барицитиниб и тофацитиниб), рекомбинантные ингибиторы IL-1 β , ингибиторы комплемента, моноклональные химерные антитела к гранулоцит-макрофагальному фактору роста (*Cantini F. et al., 2020; Cao Y. et al., 2020; Cavalli G. et al., 2020; DeLuca G. et al., 2020; Diurno F. et al., 2020; Huet T. et al., 2020; Pontali E. et al., 2020; Roschewski M. et al., 2020; Treon S.P. et al., 2020*).

Тоцилизумаб является моноклональным химерным ингибитором рецептора IL-6, применяемом при ревматических заболеваниях и синдроме высвобождения цитокинов (*Mehta P. et al., 2020*).

Описаны многочисленные клинические наблюдения эффективного использования препаратов данной группы у пациентов с COVID-19 (*Campochiaro C. et al., 2020; Guaraldi G. et al., 2020; Issa N. et al., 2020; Kewan T. et al., 2020; Klopfenstein T. et al., 2020; Knorr J.P. et al., 2020; Luo P. et al., 2020; Mella A. et al., 2020; Morena V. et al., 2020; Price C.C. et al., 2020; Sciascia S. et al., 2020; Xu X. et al., 2020*).

Потенциальными препаратами для подавления «цитокинового шторма» являются аналогичные моноклональные химерные антитела *сарилумаб* и *силтуксимаб*, а также *олокизумаб*, *левилимаб*, блокирующие IL-6, определение эффективности которых в настоящий момент проводится в рамках клинических исследований. Ингибитором IL-1 β является химерное моноклональное антитело канакиумаб.

Полное ингибирование путей сигнализации IL-6 ведёт к развитию иммунодефицитного состояния из-за блока механизмов врождённого иммунитета, сопровождающегося появлением очагов вторичной инфекции и требующих использования антибактериальных препаратов, а в некоторых случаях применения заместительной терапии нормальными человеческими иммуноглобулинами (Campochiaro C. et al. (2020); Knorr J.P. et al. (2020).

Критериями для назначения ингибиторов рецепторов IL-6 и их комбинации с ингибиторами янус-киназ является сочетание результатов компьютерной томографии органов грудной клетки с 2-мя и более клинико-лабораторными признаками, представленными в таблице 1 (*«Временные рекомендации» от 26.10.2020 (версия 9)*).

Назначение моноклональных химерных антител к IL-6 должно происходить как можно раньше, до развития рефрактерного к терапии тяжёлого поражения лёгких, коагулопатии и полиорганной недостаточности.

При неэффективности использования моноклональных антител к IL-6 допускается их повторное введение более чем через 12 часов при сохранении фебрильной лихорадки, отсутствии снижения уровня С-реактивного белка сыворотки и исключения бактериальной суперинфекции. Дозы и кратность введения представлены во *«Временных рекомендациях» от 26.10.2020 (версия 9)*.

Противопоказанием для назначения иммунобиологических и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) является гиперчувствительность к любому компоненту препарата, наличие сепсиса, сопутствующих заболеваний, определяющих неблагоприятный прогноз; иммуносупрессивная терапия при трансплантации органов, вирусный гепатит В, нейтропения менее 0,5x10⁹/л; повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 5 раз от нормы; тромбоцитопения менее 50x10⁹/л. При беременности применение ГИБП нежелательно (*«Временные рекомендации» от 26.10.2020 (версия 9)*).

Таблица 1. Клинико-лабораторные и КТ критерии для назначения таргетных препаратов при «цитокиновом шторме»

Ингибиторы рецепторов ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб), ИЛ-1 β (канакинумаб)		Ингибиторы янус-киназ (тофацитиниб, барицитиниб) + ингибиторы рецепторов ИЛ-6 (левилимаб, олокизумаб)	
КТ	Клинико-лабораторные данные	КТ	Клинико-лабораторные данные
КТ 3 или КТ4	снижение SpO ₂ ;	КТ2 или КТ3	снижение SpO ₂ ;
	СРБ более 60 мг/л или рост уровня СРБ в 3 раза на 8-14 дни заболевания;		СРБ более 30 мг/л;
	лихорадка более 38 °С в течение 5 дней;		лихорадка более 38 °С в течение 3 дней;
	число лейкоцитов менее 3,0x10 ⁹ /л;		число лейкоцитов менее 3,0x10 ⁹ /л;
	абсолютное число лимфоцитов менее 1x10 ⁹ /л;		абсолютное число лимфоцитов менее 1,0x10 ⁹ /л.
	уровень ферритина крови более 500 нг/мл;		
	уровень ИЛ-6 более 40 пк/мл.		

Местом применения системных *глюкокортикостероидов* (ГКС) при COVID–19 является течение неконтролируемого воспаления в период развития синдрома высвобождения цитокинов и «цитокинового шторма», а также развитие организующей пневмонии, определяющей длительные этапы лёгочной реабилитации вследствие медленного разрешения дыхательной недостаточности. Назначение системных ГКС всегда неоднозначно, что определяется разнообразным спектром фармакологического действия этой группы препаратов.

В первом случае возражением против использования системных ГКС являются соображения о затягивании инфекционного процесса. Во втором – использование системных ГКС при организующей пневмонии лимитировано лишь противопоказаниями к использованию последних.

С учётом гиперактивации гуморальных факторов врождённого иммунитета в острой фазе воспаления в первую очередь рассматриваются два эффекта: противовоспалительный и иммуносупрессивный.

Правильность оценки показаний и рисков появления побочных эффектов определяет успех использования системных ГКС, равно как и

своевременность определения показаний при организуемой пневмонии определяет успех разрешения дыхательной недостаточности. Среди наиболее частых осложнений отмечают следующие: гипергликемия, повышение артериального давления, иммунокомпрометация (появление очагов суперинфекции, стероид-индуцированного психоза). В отдалённом периоде у выздоровевших пациентов возможно развитие остеопороза и асептического некроза головки бедренной кости.

Существует два практических взгляда на проблему использования системных ГКС. Первый определяется использованием доказательств достаточной силы, второй – использованием опыта ретроспективных исследований и положительного опыта в отдельных клинических случаях. В настоящий момент нет убедительных доказательств эффективности использования системных ГКС (*Russell C.D. et al., 2020; Li H. et al., 2020*).

Рутинное применение системных ГКС вне клинических исследований не рекомендовано ВОЗ. При этом, системные ГКС применяются в лечении диффузного альвеолярного повреждения. Ранние рекомендации по ведению тяжело больных взрослых пациентов с COVID-19 предписывали использование системных ГКС в определённых клинических ситуациях, таких как развитие рефрактерного шока и ОРДС (*World Health Organization. (2020). Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 2020*). Как и в случае развития этих состояний вне инфекционного процесса, индуцированного SARS-CoV-2, сила представленных доказательств была слабой.

Как правило, системные ГКС используются у тяжёлых пациентов как «средство отчаяния» в исключительных клинических случаях.

Эффект от использования системных ГКС трудно оценить, так как на выживаемость тяжёлых пациентов влияют в большей степени наличие осложнений коморбидных состояний, использование механической ИВЛ и ЭКМО, развивающаяся коагулопатия и полиорганная недостаточность, что и определяет методологические трудности выделения определённых когорт для исследования, а, как следствие, неопределённость выводов в отношении использования системных ГКС.

Ретроспективно опыт использования системных ГКС при вспышке атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV в 2003 году, определялся уменьшением летальности, дней госпитализации, отсутствием значимого влияния на инфекции нижних дыхательных путей у пациентов, находящихся в критическом состоянии и правильном назначении системных ГКС (*Chen R. et al., 2020*). В качестве рутинного метода лечения ОРДС при инфекционном процессе, вызванном MERS-CoV, также использовались системные ГКС в различных схемах дозирования, включая применение «пульс-терапии» (*Momattin H. et al., (2013)*). Помимо этого при вирусном инфекционном процессе, вовлекающем лёгкие с развитием вирусной пневмонии

и ОРДС, обусловленном респираторно-синцитиальным вирусом человека, применение короткого курса системных ГКС также имело положительный эффект, не влияя на неблагоприятный исход, вируемию и нежелательные побочные явления системных ГКС.

Выраженность иммуносупрессивного ответа, оценённого по уровню субпопуляций Т- и В-клеток, степени их активации и уровня пролиферативной активности, уровню нейтрофилов, моноцитов, была незначительной, а лимфопения – транзиторной. Помимо этого, абсолютные различия в титрах постинфекционных антител были относительно невелики (*Lee F.E. et al., 2011*). Особенностью этих исследований является отсутствие рандомизации, методологическая нечёткость выделения исследуемых когорт пациентов по клинико-рентгенологическим и лабораторным данным, что влияет на доказательную оценку эффективности применения системных ГКС.

В связи с актуальностью и спросом на использование системных ГКС в Китае ряд экспертов пришли к консенсусу использования системных ГКС при вирусной пневмонии, ассоциированной с острым диффузным альвеолярным повреждением и развитием ОРДС. *При использовании кортикостероидов следует применять следующие принципы:*

- оценка пользы и вреда использования системных ГКС,
- показания к использованию кортикостероидов должны быть чётко определены у критически больных пациентов с пневмонией 2019-nCoV,
- для пациентов с гипоксемией, вызванной основными заболеваниями или регулярно использующих кортикостероиды при хронических заболеваниях, дальнейшее применение кортикостероидов должно быть осторожным, а клиническая оценка дыхательной недостаточности проведена с учётом хронического лёгочного заболевания,
- дозировка должна быть низкой либо умеренной ($\leq 0,5-1$ мг/кг в день метилпреднизолона или эквивалента) и продолжительность лечения не более 7 дней.

В целом рекомендуются короткие курсы кортикостероидов в низких и умеренных дозах, применяемых с осторожностью для тяжело больных пациентов с пневмонией 2019-nCoV (*Shang L. et al., 2020*).

По представленным данным лечения пациентов в Ухане (Китай), использование системных ГКС снижало риски летального исхода. Более детальных результатов исследований не представлено. Вместе с тем, многие центры включают в схемы лечения больных COVID-19 системные ГКС в высоких дозах в виде «пульс-терапии» в течение 3 дней, либо средневысокие дозы системных ГКС на срок до 10-14 дней, который определялся клинико-рентгенологическими данными разрешения воспалительных изменений с целью предотвращения фиброза. При среднетяжёлой и тяжёлой формах заболевания используется метилпреднизолон для предотвращения эскалации реакций острой стадии воспаления, подразумевающей формирование «цитокинового шторма» и гемато-фагоцитарных нарушений (*Fadel R. et al., 2020*). Метилпреднизолон в пульсовых дозах включен в схемы

и алгоритмы неотложной помощи в Michigan Critical Care Collaborative Network (*MM treatment guide for critically ill patients with COVID-19, 2020*). В случаях средне-тяжелого и тяжелого течения заболевания применение метилпреднизолона рекомендовано Международным консенсусом экспертов в дозе 40 мг в сутки внутривенно в течение 10 дней (*Ye Zh. et al., 2020*).

В некоторых клиниках использование системных ГКС присутствует в алгоритмах лечения пациентов в критическом состоянии. Также имеются данные об использовании низких доз дексаметазона, положительно влияющего на выживаемость пациентов с COVID-19. При этом уровень доказательности этой рекомендации зависит от группы пациентов. В группе с тяжёлым течением COVID-19, которые находятся на механической вентиляции лёгких либо на экстракорпоральной оксигенации крови, уровень рекомендации 1B. Для тяжёлых пациентов, которым применяют неинвазивные методы респираторной поддержки, уровень рекомендаций 2C (*RECOVERY Collaborative Group. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 – Preliminary Report, 2020*). Использование дексаметазона в дозе 6 мг в сутки в течение 10 дней рекомендовано у пациентов с тяжёлым течением COVID-19, находящихся на кислородной или вентиляционной поддержке. Наблюдается значимое снижение смертности в различных когортах: общее снижение летальности до 17%, у пациентов на механической ИВЛ и ЭКМО – до 35%, у пациентов с неинвазивной поддержкой – до 20%, у пациентов без респираторной поддержки положительное значимое снижение смертности не отмечается (*RECOVERY Collaborative Group. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 – Preliminary Report, 2020; UK Government press release. World first coronavirus treatment approved for NHS use by government, 2020*). Помимо этого, опубликованный мета-анализ использования дексаметазона в сравнении с плацебо свидетельствует о значимом снижении смертности от всех причин в течение 28 дней. (*Sterne J.A.C. et al., 2020; Siemieniuk R.A. et al., 2020*)

Во Временных рекомендациях МЗ РФ также обозначены показания для использования системных ГКС. Для внутривенного введения целесообразно назначать метилпреднизолон в эквивалентной дозе 0,5-1 мг/кг/с – введение внутривенно каждые 12 часов либо метилпреднизолон 120 мг в/в каждые 8 часов, или дексаметазон в дозе 20 мг/сутки внутривенно за 1 или 2 введения, в течение 2-3 суток с постепенным снижением дозы на 20-25% на введение каждые 1-2 суток. В дальнейшем необходимость применения поддерживающей дозы метилпреднизолона в дозе 6-12 мг/сут., и длительность терапии зависит от оценки клинического ответа. Снижение дозы ГКС начинается при стабилизации состояния («*Временные рекомендации*» от 26.10.2020 (версия 9)).

Среди разрозненных данных прослеживается общая тенденция определения показаний – при ОРДС у больных с COVID-19 допустимо

назначение ГКС по жизненным показаниям при введении блокаторов IL-6.

Существует необходимость в хорошо продуманных рандомизированных контролируемых исследованиях в будущем, чтобы обеспечить более прочную основу для рекомендаций по лечению. В настоящий момент зарегистрировано проведение нескольких клинических испытаний, где используются различные схемы использования метилпреднизолона и дексаметазона самостоятельно или в комбинации с антикоагулянтами и блокаторами IL-6. Исследуется возможность применения невысоких доз системных ГКС, в основном, у пациентов с ОРДС в критическом состоянии.

Использование системных ГКС предполагает контроль гликемии, уровня электролитов (калий, натрий), артериального давления, параметров коагулограммы для своевременной профилактики гиперкоагуляции (использование системных ГКС в сочетании и антикоагулянтами); профилактику эрозивно-язвенных изменений, при необходимости проведение ЭГДС для исключения эрозивно-язвенных изменений слизистой пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, коррекция выявленных изменений; профилактика надпочечниковой недостаточности, остеопороза и отсроченного развития некроза головки бедренной кости.

Использование топических базисных препаратов у пациентов с хроническими лёгочными заболеваниями рекомендовано продолжать (*Halpin D.M.G. et al., 2020*).

Использование системных ГКС в высокой и средневысокой дозе должно сопровождаться применением антикоагулянтов (низкомолекулярных гепаринов). Исследуется также эффективность применения системных ГКС в сочетании с нефракционированным гепарином.

Результаты применения системных ГКС на стадии организующей пневмонии, равно как и в период ранней реабилитации пациентов не представлены. В настоящее время нет исследований, оценивающих влияние системных ГКС на отдалённые последствия течения COVID-19, такие как формирование пневмофиброза, тракционных бронхоэктазов.

Потенциальное внимание *N-ацетилцистеину* определено его способностью участия в синтезе глутатиона как источника L-цистеина. Такой эффект появляется в дозах более 1200 мг в сутки. Глутатион (GSH) участвует в синтезе лейкотриенов, является ко-фактором глутатионпероксидазы, обеспечивая биотрансформации токсических веществ. Помимо этого, глутатион является субстратом реакций конъюгации и восстановления с участием глутатион-S-трансферазы в цитозоле, микросомах и в митохондриях. Дефицит глутатиона определяет повреждение мембран митохондрий. Уровень GSH снижается с возрастом и обусловлен определенными заболеваниями, например сахарным диабетом 2 типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Пероральный приём N-ацетилцистеина повышает уровень GSH, способствуя увеличению его синтеза и снижению окислительного стресса. Наблюдается заметное повышение уровня глутатионредуктазы (GR), примерно у 40% пациентов с COVID-19 (Cao M. et al., 2020). Использование N-ацетилцистеина (NAC) уменьшает образование провоспалительных цитокинов, таких как IL-9 и TNF- α , а также обладает сосудорасширяющими свойствами, повышая циклические уровни гуанозинмонофосфата и способствуя регенерации эндотелиального фактора релаксации.

Исследование при гриппе на клеточных линиях показало, что ацетилцистеин в концентрациях от 5 до 15 ммоль снижает H5N1-индуцированные цитопатогенные эффекты, индуцированный вирусом апоптоз и инфекционные вирусные выходы через 24 ч после заражения. NAC также снижает продукцию провоспалительных молекул CXCL8, CXCL10, CCL5 и IL-6 в H5N1-инфицированных клетках A549 и уменьшает миграцию моноцитов к супернатантам H5N1-инфицированных клеток A549. Противовирусные и противовоспалительные механизмы NAC включают ингибирование активации окислительно-чувствительных путей, включая транскрипционный фактор NF- κ B и митоген-активированную протеинкиназу p38 (Geiler J. et al., 2010).

При оценке клинических эффектов течения внебольничной пневмонии значимые эффекты обнаружены не были, в том числе нет динамики патологических изменений на КТ. В сыворотке крови уменьшается уровень малонового диальдегида, уровень TNF- α , увеличивается общая антиоксидантная активность сыворотки (Zhang Q. et al., 2018).

Необходимость антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19 обусловлена развитием коагулопатии – гиперкоагуляции, венозных тромбозов, тромбозмболий ветвей лёгочной артерии. Риски развития тромбозмболических осложнений и тромбоза *in situ* увеличиваются у пациентов с острой дыхательной недостаточностью и тяжелым течением COVID-19, что связано с эндотелиальным повреждением, которое играет роль не только при развитии ОРД, но и при прогрессировании полиорганной недостаточности. В процессе воспалительного ответа наблюдается повышение уровня фибриногена, фактора VII, появление нейтрофильной внеклеточной ловушки (специфической сетевидной структуры, формируемой при гибели нейтрофила с высвобождением огромного количества ферментов и фрагментов ДНК, которая используется для захвата патогенных микроорганизмов), увеличение вязкости крови, повышение уровня D-димера (Connors J.M. et al., 2020; Maier C.L. et al., 2020; Panigada M. et al., 2020; Ranucci M. et al., 2020).

При исследовании коагулограммы артериальной крови у пациентов с COVID-19 (с добавлением гепариназы) выявлены следующие особенности:

- нормальное или увеличенное протромбиновое время;

- нормальное или увеличенное активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ);
- нормальное количество тромбоцитов либо тромбоцитоз;
- увеличение концентрации фибриногена;
- увеличение концентрации D-димера;
- повышение активности фактора VIII;
- повышение уровня фактора Виллебранда;
- умеренное снижение антитромбина и белка S.

При тромбоэластографии отмечается укорочение времени реакции, времени образования сгустка, увеличение максимальной амплитуды, увеличение времени лизиса сгустка (*Ranucci M. et al., 2020; Fogarty H. et al., 2020; Helms J. et al., 2020; Teuwen L.A. et al., 2020; Yin S. et al., 2020*). У небольшой части пациентов отмечается увеличение АЧТВ.

Частота выявления венозных тромбозов и тромбозов лёгочной артерии достигает значимой доли пациентов с острой дыхательной недостаточностью. При анализе аутопсийного материала выявляются микротромбы в альвеолярных капиллярах с тяжёлым поражением эндотелия и микротромбы с появлением усиленного ангиогенеза, тромботические микроангиопатии с фибриновыми тромбами в клубочковых капиллярах (*Ackermann M. et al., 2020; Menter T. et al., 2020; Wichmann D. et al., 2020*).

В отделениях интенсивной терапии встречается высокая доля тромбозов лёгочной артерии, тромбозов глубоких вен голени, катетер-ассоциированных тромбозов, свертывания крови в экстракорпоральном контуре при проведении заместительной почечной терапии и ЭКМО. Риски тромботических осложнений сохраняются и при нахождении пациентов в клинических подразделениях стационаров. Ожирение и избыточная масса тела оказались факторами риска развития тромботических осложнений, несмотря на тяжесть состояния, обусловленную развитием ОРДС, необходимость проведения ИВЛ. Раннее выявление тромботических осложнений и введение обязательных скрининговых исследований (ультразвуковая доплерография вен нижних конечностей, исследование коагулограммы), особенно на амбулаторном этапе лечения пациентов, позволяет быстрее начинать использование лечебных схем применения антикоагулянтов (*Helms J. et al., 2020; Cui S. et al., 2020; Klok F.A. et al., 2020; Llitjos J.F. et al., 2020; Middeldorp S. et al., 2020; Nahum J. et al., 2020; Poissy J. et al., 2020*).

Вместе с тем выявляются и артериальные тромбы с клинической картиной ишемического инсульта, усиление степени ишемии нижних конечностей, требующей хирургического вмешательства (*Oxley T.J. et al., 2020*).

Большая площадь повреждения эндотелия является причиной распространённых тромбозов. Тромботические осложнения в рамках триады Вирхова предполагают сочетание стаза тока крови, повреждения эндотелия и наличия коагулопатии. Многие факторы риска

тромбоэмболических осложнений являются конституциональными, не связанными с течением COVID–19. В частности, это различные тромбофилии, которые вне инфекционного процесса определяют сами по себе высокий риск венозных тромбозов и тромбоэмболий лёгочной артерии. С одной стороны, наличие крупных тромбозов позволяет проводить клиническую диагностику и лечение согласно протоколам или временным рекомендациям. С другой стороны, подход к оценке клинического значения микротромбозов и коррекции гомеостаза остаётся неясным (*Bagot C.N. et al., 2008; Bertina R.M., 2001; Blann A.D., 2003; Chung I. et al., 2003; Dickson B.C., 2004; Levi M. et al., 2009; Lowe G.D., 2003; Spencer F.A. et al., 2006*).

Кровотечения преимущественно связаны с проведением антикоагулянтной терапии (Helms J. et al., 2020).

Наличие тромбозов, а не кровотечений, является основной клинической особенностью течения коагулопатии при COVID–19 и отличием от диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС).

Характерное повышение D-димера могло бы указывать на развитие ДВС, однако, это лишь параметр, сходный с проявлениями коагулопатии при ДВС-синдроме, но не являющийся достаточным для утверждения о его наличии.

В отличие от ДВС изменения факторов свёртывания крови (фибриноген и VIII-фактор) не происходят. Тромбозы, характерные для длительного течения ДВС, выявляются при остром течении COVID–19 и протекают без изменения количества тромбоцитов, АЧТВ.

Лабораторные критерии ДВС-синдрома только с формальной точки зрения определяют соответствие ДВС у пациентов с COVID–19.

Основное внимание при лабораторной оценке ДВС-синдрома у пациентов с COVID–19 должно быть нацелено на выявление тромбоцитопении, увеличения протромбинового времени, низкого уровня фибриногена и повышенного D-димера. По мнению экспертов Международного общества по тромбозу и гемостазу при соответствующей оценке можно предположить вероятность течения ДВС-синдрома с высокой долей чувствительности и специфичности (*Panigada M. et al., 2020; Klok F.A. et al., 2020*).

Очевидность коагулопатии при COVID–19 не вызывает сомнений. Однако она не определяет характер необходимой антикоагулянтной терапии из-за отсутствия исследований по объёму и длительности назначения антикоагулянтов.

При назначении антикоагулянтной терапии должна быть разумность соотношения пользы и вреда – соотношении рисков тромбоза и кровотечения. Для пациентов «терапевтического профиля» предлагается оценка риска тромбоэмболических осложнений по шкале IMPROVE-VTE (International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism/Международный реестр медицинской про-

филактики венозной тромбоземболии). Оценка риска тромбоземболических осложнений по шкале IMPROVE-VTE от 4 баллов (с наличием или отсутствием повышения концентрации D-димера более чем в 2 раза от верхней границы нормы) соответствует увеличению развития тромбоземболий в 3 раза (Spyropoulos A.C. et al., 2020).

Патологические изменения коагулограммы требуют сопоставления с клиническим состоянием больного. Для профилактики тромбоземболических осложнений пациентам, находящимся на стационарном лечении, назначаются антикоагулянты в профилактической дозе. Как правило, это низкомолекулярные гепарины либо непосредственно гепарин (нефракционированный гепарин). Вопрос о продолжении лечения на амбулаторном этапе решается путем оценки рисков развития тромбоземболии легочных артерии и/или глубоких вен. Возможные противопоказания включают кровотечение в предшествующие 24-48 часов или развитие гепарин-индуцированной тромбоцитопении (в качестве альтернативы возможно использование фондапаринукса натрия). Подбор профилактической и лечебной дозы у пациентов в тяжёлых состояниях определяется индивидуально. У части больных отделений реанимации и интенсивной терапии возможно применение антикоагулянтов в терапевтической дозе без доказанных тромбозов. На амбулаторном этапе показано назначение антикоагулянтов с целью тромбозембопрофилактики в индивидуальном порядке при оценке соответствующих рисков, таких как, иммобилизация, травма, недавняя операция, наличие тромбоземболических осложнений в анамнезе. Из-за отсутствия клинических исследований по данному вопросу решение о назначении антикоагулянтов принимается индивидуально для каждого пациента. Вместе с тем, в некоторых случаях антикоагулянтная терапия должна быть назначена для профилактики кардиоэмболических осложнений, например, при фибрилляции предсердий. Пациентам, принимающим антагонисты витамина К (варфарин), рекомендуется переход на пероральные антикоагулянты в связи с наличием множественных лекарственных взаимодействий и отсутствием возможности частого контроля международного нормализованного отношения крови. Пациентам с имплантированными механическими клапанами сердца, почечной недостаточностью, антифосфолипидным синдромом, наличием синдрома желудочной мальабсорбции показано продолжение лечения варфарином. Отдельно рассматривается применение антикоагулянтов у хирургических пациентов (особенно в периоперационном периоде), в акушерской практике. У больных с заместительной почечной терапией используются препараты нефракционированного гепарина. Лечение выявленных тромбоземболических осложнений проводится по принятым клиническим рекомендациям. Назначение фибринолитических препаратов требует междисциплинарного обсуждения. При кровотечениях лечение проводится согласно клиническим рекомендациями и включает переливание эритроцитарной, тромбоцитарной массы, отмену

антикоагулянтов при кровотечениях, заместительную терапию у пациентов с заболеваниями крови (*Akima S. et al., 2020; Guidance on Thromboprophylaxis, Thrombosis and Coagulopathy Management in COVID-19, 2020*).

Ретроспективные исследования показывают, что применение антикоагулянтной терапии уменьшает внутрибольничную летальность (*Paranjpe I. et al., 2020; Tang N. et al., 2020*). Вместе с тем описан феномен резистентности к гепарину, причины которого неизвестны. При развитии подобных ситуаций контроль использования гепарина исследованием АЧТВ является, по-видимому, некорректным, и требует использования активности фактора Ха, который катализирует преобразование протромбина в тромбин (*Barnes G.D. et al., 2020; White D. et al., 2020*).

Важным остается вопрос о назначении высокой дозы антикоагулянтов без верификации тромбоза либо тромбоземболии лёгочной артерии. К таким критериям можно отнести внезапное ухудшение респираторного статуса у интубированного пациента при высоком уровне D-димера и/или фибриногена, если эти изменения не могут быть объяснены проявлением острой сердечной недостаточности, инфузионной перегрузкой объёмом жидкости, либо появлением ОРДС.

Пациентам, выписанным из стационара, показано продолжение лечения антикоагулянтами с целью тромбопрофилактики.

Ещё до пандемии, вызванной COVID-19, у пациентов с дыхательной недостаточностью после перенесённых инфекционных лёгочных заболеваний сохранялись высокие риски развития венозных тромбозов и тромбоземболических осложнений (*Konstantinides S.V. et al., 2020; Schmidt M. et al., 2012; Smeeth L. et al., 2006; Wang L. et al., 2011*). Расширенная профилактика тромбоземболических осложнений возможна с использованием ривароксабана в дозе 10 мг в сутки в срок до 39 дней либо эноксапарина 40 мг в сутки 1 раз в сутки до 32 дней (*Spyropoulos A.C. et al., 2020; Cohen A.T. et al., 2016*). Назначение ривароксабана и эноксапарина на эти сроки должно определяться врачебной комиссией медицинской организации, так как такие показания для ривароксабана в Государственном реестре лекарственных средств не зарегистрированы, а в клинических рекомендациях использование эноксапарина лимитировано 14 днями. Согласно клиническим рекомендациям пациентам с острым венозным тромбозом либо тромбоземболическими осложнениями после выписки из стационара показано продолжение лечения антикоагулянтами до 3 месяцев от момента диагностики острого эпизода.

Кровотечения не являются характерным проявлением течения COVID-19. Подход к лечению таких пациентов не отличается от других клинических ситуаций. Наиболее частыми причинами являются травмы или лечение антикоагулянтами. Помимо этого могут быть кровотечения и кровоточивость, обусловленные иммунной тромбоцитопенией, гемофилией, недостаточностью фактора Виллебранда. Из-за

высокого риска тромбообразования с осторожностью следует использовать транексамовую кислоту.

Применение специфического противовирусного лечения накладывает ограничения на использование пероральных антикоагулянтов, оценка фармакологического взаимодействия должна быть обязательной (Bikdeli B. et al., 2020; Testa S. et al., 2020).

Вопрос о необходимости применения антибактериальной терапии при COVID–19 остается открытым.

Клинические проявления бактериальной пневмонии трудно отличить от течения вирусной пневмонии. Уровни бактериальной и грибковой ко-инфекций, описанные в современной медицинской литературе для пациентов с COVID–19, кажутся низкими. Лишь 8% госпитализированных пациентов, страдающих COVID–19, переносят бактериальную или грибковую ко-инфекцию, но при этом до 72% больных получают лечение антибиотиками широкого спектра действия (Rawson T.M. et al., 2020). Подбор эмпирической антимикробной терапии при респираторных бактериальных и грибковых ко-инфекциях, рекомендации по продолжительности лечения требуют взвешенного решения.

Очевидна необходимость осуществления мер по снижению назначения антимикробных препаратов во время пандемии COVID–19. Традиционные маркеры, используемые для назначения противомикробной терапии (количество лейкоцитов в анализе крови, С-реактивный белок), а также результаты лучевых методов исследования не дают нужной информации, так как они изменены и при SARS-CoV-2 инфекции. Данное обстоятельство приводит врачей к решению о назначении эмпирического антибактериального «прикрытия». Одним из возможных решений для поддержки назначения противомикробных препаратов при COVID–19 может быть применение бактериоспецифических биомаркеров, таких как прокальцитонин.

Возможно, имеет смысл воздерживаться от применения антибактериальных препаратов и резервировать их для пациентов, имеющих рентгенологические данные и маркеры воспаления, совместимые с ко-инфекцией, тяжело больных и людей с ослабленным иммунитетом. Необходимость назначений антибактериальных препаратов должна постоянно оцениваться при сочетании вирусной пневмонии и очагов хронической инфекции, либо с возможной контаминацией органов и тканей. Особое внимание должно быть уделено сочетанию вирусной инфекции и хронических заболеваний дыхательных путей: хронического деформирующего бронхита, хронической обструктивной болезни лёгких, бронхоэктатической болезни, бронхиальной астмы, эмфиземы лёгких, хронического тонзиллита, полипозной риносинусопатии. Сочетание вирусной инфекции с сахарным диабетом требует мониторинга инфекционных осложнений сахарного диабета. Клиническая оценка необходимости продолжения антибактериального лечения должна проводиться ежедневно, а скрининговые исследования мокроты

(микроскопическое исследование с окраской по Граму, микробиологическое исследование) – как можно чаще (Wang D. et al., 2020). В целом, выбор антибиотиков и способ их введения осуществляется на основании тяжести состояния пациента, анализе факторов риска встречи с резистентными микроорганизмами, результатов микробиологической диагностики. Данные предыдущих эпидемий гриппа и вспышек корона-вирусной инфекции показали увеличение частоты обнаружения инфицирования золотистым стафилококком, поэтому целесообразно эмпирическое назначение препаратов, обладающих антистафилококковой активностью («Временные рекомендации» от 26.10.2020 (версия 9).

Принципы использования респираторной поддержки направлены на купирование острой гипоксемической дыхательной недостаточности – доминирующего синдрома у пациентов с диагностированной вирусной пневмонией, который определяет риски развития критических состояний, а также необходимость быстрой компенсации дыхательной (лёгочной) недостаточности.

Непосредственные механизмы гипоксемии при пневмонии, вызванной COVID–19, включают нарушение диффузии газов через альвеолярно-капиллярную мембрану с развитием альвеолярно-капиллярного блока, нарушение вентиляционно-перфузионных соотношений, появление шунтов, снижение парциального напряжения кислорода в смешанной венозной крови.

Острая гипоксемическая дыхательная недостаточность – преимущественный вид дыхательной недостаточности при пневмонии, вызываемой SARS-CoV-2 за счёт повреждения альвеол. Однако определённые патологические структурные изменения лёгких, а также нейромышечные заболевания, могут изменять характер дыхательной недостаточности – присоединяются механизмы гиповентиляции лёгких, при которых в крови наряду с гипоксемией появляется гиперкапния, что влияет на тактику респираторной поддержки. К таким состояниям относятся выраженная эмфизема лёгких у больных ХОБЛ, тяжёлая астма, муковисцидоз, облитерирующий бронхолит, нейромышечные заболевания (синдром Гийена-Барре, ботулизм, миастения, миопатия Дюшена, боковой амиотрофический склероз и др.), кифосколиоз, ожирение, состояние после торакопластики, пневмоторакс, плевральные выпоты, истощение дыхательной мускулатуры при тахипноэ. *Вместе с тем, при острой дыхательной недостаточности происходит шунтирование крови (прямой сброс венозной крови в артериальную систему) за счёт открытия паренхиматозных внутрилёгочных шунтов как следствие альвеолярной гиповентиляции, а также рефлекторной компенсации внутридолькового кровотока при микротромбозах, описанных при COVID–19.* При этом вентиляционно-перфузионное соотношение стремится в пределе к нулю, компенсаторные физиологические возможности рефлекса Эйлера-Лильестранда несостоятельны.

Для компенсации дыхательной функции лёгких используют неинвазивные и инвазивные методы. Первые являются рутинными способами компенсации в амбулаторных и стационарных клинических отделениях – это низкопоточная и высокопоточная кислородная терапия, неинвазивная искусственная масочная вентиляция лёгких с использованием кислорода в респираторном контуре пациента или без него. К инвазивным методам относится механическая искусственная вентиляция лёгких, экстракорпоральная мембранная оксигенация крови. Эти методы протезирования дыхательной функции используются в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

Преимущественным органом-мишенью при гипоксемической дыхательной недостаточности является головной мозг. При PaO_2 менее 55 мм рт. ст. наблюдается нарушение памяти на текущие события, при PaO_2 менее 30 мм рт. ст. – потеря сознания. Цианоз развивается при уровне восстановленного гемоглобина более 5 г/дл, $\text{PaO}_2 < 60$ мм рт. ст., $\text{SaO}_2 < 90\%$. Также определяются тахикардия, артериальная гипотензия, развитие компенсаторной полицитемии, лёгочной артериальной гипертензии.

При гиперкапнии ($\text{PaCO}_2 > 45$ мм рт. ст.) в результате прямого действия избытка CO_2 наблюдается повышение активности симпатической нервной системы. Отмечаются гемодинамические (тахикардия, повышение сердечного выброса, системная вазодилатация) и центральные эффекты (хлопающий тремор, бессонница, частые пробуждения ночью и сонливость в дневное время, утренние головные боли, тошнота), развитие гиперкапнической комы за счёт повышения мозгового кровотока, повышение внутричерепного давления и развитие отёка головного мозга. Происходит утомление и слабость дыхательной мускулатуры за счёт тахипноэ с частотой более 25 в мин. с изменением привычного стереотипа дыхания. Брадипноэ – частота дыхания менее 12 в мин. – может быть прогностическим признаком остановки дыхания. Формируется новый паттерн дыхания за счёт вовлечения дополнительных и непривычных групп мышц (например, раздувание крыльев носа, синхронное с актом дыхания напряжение мышц шеи, активное сокращение брюшных мышц во время выдоха), появляется парадоксальное дыхание (торако-абдоминальная асинхрония: во время вдоха живот втягивается вовнутрь, а грудная клетка движется наружу).

Одним из важных критериев клинической оценки тяжести дыхательной недостаточности является избыточная работа дыхания – тахикардия, потливость, парадоксальный пульс, частота дыхания выше 30–35 в мин.

Цель проводимых мероприятий респираторной поддержки – увеличение степени оксигенации крови, а также уменьшение выраженности гиперкапнии при её наличии. Производным лабораторным показателем является индекс оксигенации – соотношение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (соответственно парциальное давление кислорода в артериальной

крови к процентному содержанию кислорода во вдыхаемой смеси). Вместе с тем корреляции между газометрическими показателями (PaO_2 и $PaCO_2$) и диспноэ нет. Одышка (диспноэ) – некомфортное или неприятное ощущение дыхательного усилия, что связано с активностью инспираторных мышц и дыхательного центра. Это определяет подход к осуществлению респираторной поддержки при сохранённом сознании без седации во всех случаях неинвазивной респираторной поддержки.

Увеличение степени оксигенации крови неинвазивными методами может иметь два периода применения. Первый период – острая дыхательная недостаточность, второй – восстановление и реабилитация, когда неинвазивные методы обеспечивают более ранний этап восстановления респираторного резерва и восстановления лёгочной функции. В первом случае увеличение оксигенации является необходимым, но недостаточным условием для возвращения к привычным нагрузкам, в другом случае – необходимым и достаточным условием восстановления дыхательной функции для осуществления привычных нагрузок, что и определяет индивидуальный подход в период ранней реабилитации пациентов, а также выбору способов респираторной поддержки.

Для компенсации дыхательной недостаточности неинтубированных пациентов с использованием неинвазивных методов респираторной поддержки (НИВЛ) определено правило, при котором устанавливается минимально возможная доля вдыхаемого кислорода (FiO_2), необходимая для достижения достаточной оксигенации. Наиболее простой метод – обогащение кислородом вдыхаемого воздуха через назальные канюли либо ротоносовую маску. При большей потребности в кислороде возможно использование кислорода с высоким потоком через носовые канюли или использование НИВЛ.

У пациентов с быстрым нарастанием дыхательной недостаточности применение неинвазивных методов компенсации дыхательной недостаточности может быть неэффективно и лишь на небольшое время откладывает применение рутинных процедур эндотрахеальной интубации и механической вентиляции лёгких. Однако использование неинвазивной вентиляции лёгких с доказанной эффективностью задокументировано у пациентов с обострением ХОБЛ, сопровождающейся гиперкапнией и дыхательным ацидозом, а также кардиогенным отёком лёгких (*Gray A. et al., 2008; Lindenauer P.K. et al., 2014; Rochweg B. et al., 2017; Winck J.C. et al., 2006*).

Далее изложены методы коррекции острой дыхательной недостаточности, ставшие рутинными в клинических отделениях стационара и, которые входят в привычные навыки врачей терапевтического профиля. Методы протезирования респираторной функции с использованием механической вентиляции лёгких и экстракорпоральной мембранной оксигенации крови представляют собой отдельные темы. В настоящей главе рассматриваются только показания к проведению данных методов.

Предполагаемые механические свойства лёгких при ОРДС и пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, определяются низкой растяжимостью – низким комплайенсом, определяющим степень жесткости респираторной системы: спадение альвеол, увеличение количества жидкости в лёгких, «влажные легкие». Различные степени рекрутабельности, т.е. способности ответа на усилия по мобилизации альвеол к восстановлению газообмена, определяют один из фенотипов – «рекрутабельные лёгкие», которые, как правило, требуют проведения механической искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с высокими значениями положительного давления в конце выдоха (РЕЕР). В то же время противоположный по свойствам фенотип с более податливыми лёгкими, при преимущественном рентгенологическом поражении лёгких по типу «матового стекла», определяется как «малорекрутабельные лёгкие». В данном случае применяется последовательное использование методов неинвазивной и инвазивной респираторной поддержки (*Coppola S. et al., 2019; Gattinoni L. et al., 2006*).

На первых этапах при SpO₂ менее 92% предполагается начинать кислородную терапию с использованием лицевой маски или назальных канюль с потоком кислорода до 15 л/мин. При неэффективности данной поддержки используется сочетание кислородной терапии и прон-позиции не менее 16 часов в сутки. При дальнейшей неэффективности применяемой респираторной поддержки осуществляется высокопоточная кислородная терапия, либо ИВЛ. При сохраняющейся гипоксемии и признаках повышенной работы дыхания, усталости пациента, нарушении сознания, нестабильной гемодинамики, появлении «провалов» давления на 2 и более см вод. ст. ниже уровня положительного давления в дыхательных путях (CPAP) или РЕЕР показана интубация трахеи и инвазивная ИВЛ в сочетании с прон-позицией. Из-за риска быстрого прогрессирования дыхательной недостаточности при выявленной неэффективности использования НИВЛ рекомендовано незамедлительно переходить к эндотрахеальной интубации и механической ИВЛ.

Прон-позиция – положение пациента лёжа на животе – улучшает механику и газообмен в лёгких, способствует улучшению оксигенации за счёт уменьшения разности вентрально-дорсального транспульмонального давления, уменьшения дорсальной компрессии лёгочной паренхимы и повышения перфузии лёгких. Прон-позиция может применяться самостоятельно, либо с использованием кислорода при НИВЛ или ИВЛ в режимах, где регулируются давление и объём. Транспульмональное давление определяется как разность давления в дыхательных путях и плеврального давления. Дорсальное плевральное давление больше, чем вентральное плевральное. В результате, очевидно, что вентральное транспульмональное давление больше дорсального, при этом расширение вентральных альвеол лучше, чем дорсальных. Уменьшение компрессии лёгочной

ткани диафрагмой и сердцем также имеет значение. Сердце смещается к груди, а диафрагма каудально, тем самым уменьшается сдавление задних медиальных и задне-базальных отделов лёгких соответственно. При ОРДС у пациентов, лежащих на спине, эта разница увеличивается, наблюдается перерастяжение вентральных и динамический ателектаз дорсальных альвеол. В прон-позиции эти давления несколько выравниваются, обеспечивая обратные эффекты. При положении пациента на спине использование ИВЛ может приводить к дальнейшему перерастяжению вентральных альвеол и циклическому ателектазу. Но даже без применения ИВЛ или НИВЛ в прон-позиции происходит больший рекрутинг открытых альвеол, чем в позиции на спине. Значимо улучшается вентиляционно-перфузионное соотношение, так как увеличивается интенсивность лёгочного кровотока и уменьшается выраженность альвеолярной гиповентиляции по сравнению с положением лёжа на спине. Увеличение сердечного выброса у пациентов в прон-позиции объясняется увеличением рекрутирования лёгких, уменьшением преднагрузки на правый желудочек за счёт уменьшения гипоксической констрикции лёгочных артериол, снижения лёгочного сосудистого сопротивления, снижения постнагрузки на правый желудочек. Клинический эффект наблюдается в течение первого часа, у многих пациентов отмечается увеличение PaO_2 на величину более 10 мм рт. ст. Следует отметить, что после аккуратного и должного использования прон-позиции эффекты увеличенной оксигенации могут сохраняться в течение длительного времени – несколько часов или суток.

Противопоказаниями к самостоятельной прон-позиции являются: нарушение сознания (угнетение или агитация), гипотензия, недавние операции на брюшной или грудной полостях, выраженное ожирение, массивное кровотечение, повреждение спинного мозга, нарушения ритма с необходимостью проведения дефибрилляции и/или массажа сердца.

Титрование кислорода с низким потоком через назальные канюли должно быть до уровня периферического насыщения SpO_2 более 90%. При этом используется принцип минимально возможной доли вдыхаемого кислорода FiO_2 с целевыми показателями SpO_2 от 90% до 96%. При хронических заболеваниях лёгких этот показатель может быть немного снижен до 88%, например, при гиперкапническом фенотипе ХОБЛ.

Использование кислорода с потоком кислорода до 6 л/мин (эмпирически соответствует FiO_2 45%) целесообразно проводить с помощью назальных канюль, при больших потоках кислорода – с использованием простой лицевой маски. Переносимость кислородной терапии удовлетворительная, за исключением тех случаев, когда длительное время вдыхается токсичная фракция кислорода, либо развивается кислород-индуцированная гиперкапния, преимущественно у пациентов с ХОБЛ, синдромом ожирения-гиповентиляции.

При большей потребности в кислороде решается вопрос о высокопоточной оксигенации, применении НИВЛ, или эндотрахеальной интубации с последующей механической ИВЛ. Выбор не всегда однозначный. Как правило, этот вопрос сложный. Исследований, доказывающих преимущество того или иного метода, нет. При выборе решения следует учитывать уровень сознания и коммуникативные способности, индивидуальные факторы переносимости, способность к минимальному эффективному использованию респираторного контура, включая маску, умение самостоятельно подключить и отключить аппарат НИВЛ, показания к использованию того или иного метода, противопоказания, безопасность использования аппарата и респираторного контура для окружающих. Абсолютных требований к переходу от кислородной терапии к неинвазивным либо инвазивным методам нет. В каждом случае это решается индивидуально. Очевидный выбор использования НИВЛ возможен в случае с уже доказанными состояниями гиперкапнии, синдромом обструктивного апноэ сна, острым кардиогенным отёком лёгких.

Использование аппаратов НИВЛ становится рутинной практикой не только реанимационных и пульмонологических отделений, но также терапевтических, неврологических, эндокринологических и реабилитационных подразделений стационаров. Подробное изложение принципов применения НИВЛ для лечения острой дыхательной недостаточности определяется необходимостью передачи хотя бы в изложенном коротком формате накопленного опыта. Одним из факторов успеха применения НИВЛ является наличие «прикроватного» клинициста, способного мотивировать, подготовить пациента, а также настроить и контролировать работу НИВЛ. Предпочтения в использовании НИВЛ либо эндотрахеальной интубации и механической ИВЛ должны определяться на междисциплинарном обсуждении как минимум между лечащим врачом, пульмонологом (специалистом по неинвазивной респираторной поддержке) и врачом анестезиологом-реаниматологом.

Как только определены показания, необходимо приступить к НИВЛ, т.к. отсрочка этих мероприятий может привести ухудшению состояния пациента в связи со своей неэффективностью. Начинать НИВЛ следует на любых этапах пребывания пациента в стационаре, от приёмного до реанимационного отделения. Универсальных рекомендаций по использованию НИВЛ с целью увеличения оксигенации при острой гипоксемической дыхательной недостаточности не существует. Концепция протективной вентилизации лёгких включает дыхательный объём – 4-8 мл/кг, давление плато (plateau) – менее 30 см вод. ст., давление вдоха – менее 35–40 см вод. ст., целевые значения PaO_2 – 55–80 мм рт. ст., SpO_2 – 88–95%. Пермиссивная гиперкапния до уровня pH 7,2–7,3, FiO_2 менее 60% либо на минимально возможном уровне, необходимом для поддержания описанных выше показателей оксигенации, адекватный уровень РЕЕР

(Alhazzani W. et al., 2020; Hager D.N. et al., 2005; Marini J.J. et al., 2020). Выбор низкого дыхательного объема при вентиляции осуществляется с помощью режимов, ограничивающих дыхательный объем. Профилактика перерастяжения альвеол уменьшает повреждение лёгких и смертность у пациентов с ОРДС. Протективный дыхательный объем должен сочетаться с частотой дыхания менее 35 в мин. для обеспечения адекватной минутной вентиляции лёгких (Hager D.N. et al., 2005; Brower R.G. et al., 2000). При показателях рН, отличающихся от оптимальных целевых достижимых параметров (рН 7,35–7,45), т.е. рН ниже 7,25 и выше 7,5 следует сохранять настроенный низкий дыхательный объем и давление плато.

Ожидаемым и в целом хорошо переносимым следствием использования низких дыхательных объемов является гиперкапнический респираторный ацидоз (рН < 7,35 и $\text{PaCO}_2 > 45$ мм рт. ст.). Вентиляционная стратегия при этом предполагает, что умеренная, хорошо переносимая гиперкапния, вследствие альвеолярной гиповентиляции и низкого альвеолярного давления, минимизирует осложнения, обусловленные перерастяжением лёгких. Способом коррекции является увеличение частоты дыхания до момента появления ауто-РЕЕР.

Выбор режимов вентиляции зависит от многих факторов, включающих сотрудничество пациента с клиницистом, наличие у первого терпения – использование любого аппарата НИВЛ приводит к изменению привычного паттерна дыхания, привычной работы вспомогательных мышц, привлечения новых дыхательных мышц. Поэтому основной целью начала работы с НИВЛ является достижение комфорта и переносимости респираторного контура, включая маску. На первых же минутах неинвазивной вентиляции пациент испытывает стресс, поэтому требуется время для его успокоения и нахождения должной формулы мотивации к продолжению применения НИВЛ. Эти первые минуты определяют успех, либо неудачу применения неинвазивных методов респираторной поддержки. Основным принцип титрования параметров НИВЛ – сопоставление титруемых единиц объемов и давлений, степени улучшения одышки, снижения частоты дыхательных движений, увеличения дыхательного объема и минутной вентиляции, а также хорошей синхронизации пациента и вентилятора. Адекватный дыхательный объем, удовлетворяющий потребности пациента, должен уменьшить работу дыхания, а также улучшить альвеолярную вентиляцию. Шаг титрования давлений, как правило, 1–2 см вод.ст. (Tams C. et al., 2019).

Аппараты НИВЛ используют открытый респираторный контур. Выдох осуществляется через механический клапан респираторного контура, который может быть расположен на маске или специальной вставке шланга, соединяющего аппарат НИВЛ с маской. Поэтому маска в первую очередь должна соответствовать типу используемого респираторного контура аппаратом НИВЛ. Это напрямую определяет безопасность использования данного вида респираторной поддержки,

а также эффективность лечебных мероприятий. Кислород в респираторном контуре аппарата вентиляции должен быть подогрет и увлажнён, чтобы предотвратить сухость слизистых оболочек и отказ от использования аппарата НИВЛ пациентом (*Holland A.E. et al., 2007*).

На тип используемой маски влияет не только её физиологичность, но и возможная утечка воздуха из респираторного контура, а также субъективная переносимость (*Girault C. et al., 2009; Lemyze M. et al., 2013; Soo Hoo G.W. et al., 1994*).

Ороназальная маска, лицевая маска, маска для лица, орофациальная маска – это интерфейс, закрывающий области носа и рта, но не глаз, – чаще всего используется у пациентов с острой дыхательной недостаточностью, хорошо переносится и эффективно устраняет CO_2 при условии хорошего побора маски к лицу пациента.

Носовая маска закрывает только область носа. Может быть альтернативой у тех пациентов, кто не переносит лицевую маску или испытывает чувство давления, удушья. Использование носовой маски может сопровождаться большой утечкой через рот, делая вентиляцию неэффективной. Для решения этой проблемы существуют подбородочные ремни. Другой проблемой использования носовой маски является вазомоторный ринит, который приводит к обструкции назальных ходов из-за отёка слизистой. Одним из вариантов является маска с назальными оливами. Такие маски также используются для пациентов, не переносящих другие типы масок.

Полнолицевая маска закрывает глаза, нос и рот, является оптимальной для минимизации утечек воздуха, но часто плохо переносится, включая пациентов, страдающих клаустрофобией.

При использовании масок возможны пролежни, головные боли, аэрофагия, раздражения кожи (дерматиты, экземы), раздражения периорбитальной области, невриты лицевого и тройничного нервов. При длительном их использовании развивается лицевой и периорбитальный отёк (*Antonelli M. et al., 2002, 2004; Gregoretti C. et al., 2002*).

Мундштуки – устройства, которые обхватываются губами. Утечка воздуха происходит через нос, в данном случае носовое дыхание блокируется специальными пластырями. Для лечения пациентов с острой дыхательной недостаточностью мундштуки практически не используются.

Ремни должны удерживать маску таким образом, чтобы избежать избыточного давления на нос или лицо. Натяжение должно быть достаточно свободными, чтобы позволить одному или двум пальцам пройти между лицом и ремешком.

Достоинствами использования специального шлема является возможность пить через трубочку, говорить, читать. Устройство позволяет минимизировать осложнения от использования масок. Преимуществом при проведении НИВЛ является способность обеспечивать более высокий уровень РЕЕР для улучшения

оксигенации, помимо этого шлем может быть использован по эпидемиологическим показаниям у пациентов с инфекциями, передающимися воздушно-капельным путём. К недостаткам шлемного устройства относятся накопление CO_2 внутри шлема, уровень шума, способного вызвать повреждение слуха, большая асинхронность пациента-вентилятора (из-за задержки запуска и циклирования) и меньшее облегчение инспираторного усилия. Фактический дыхательный объем, подаваемый через шлем, неизвестен из-за растяжимости устройства.

Титрование параметров вентиляции в двухуровневом режиме (BIPAP, Bilevel Positive Airway Pressure) начинается с низких спонтанно триггируемых чисел давления вдоха (IPAP, Inspiratory Positive Airway Pressure, положительное давление вдоха) – 8-12 см вод. ст. и физиологического уровня давления выдоха (положительное давление выдоха в дыхательных путях, EPAP, Expiratory Positive Airway Pressure, РЕЕР) – 4 см вод.ст. Постепенное увеличение давления вдоха до уровня 20 см вод.ст. должно соответствовать степени уменьшения одышки при условии переносимости выставленного давления, снижения частоты дыхательных движений и увеличения дыхательного объёма, синхронизации пациента с аппаратом НИВЛ. Добавление кислорода в респираторный контур осуществляется для поддержания уровня SpO_2 более 90%. Разность давлений между IPAP и EPAP обеспечивает дыхательный объём и пропорциональна этому значению. Таким образом, увеличение IPAP увеличивает дыхательный объём. При этом возможна как поддержка во время спонтанных вдохов (S), так и во время синхронизированных вдохов (T, timed mode). Комбинированный режим ST обеспечивает гарантированную поддержку всех вдохов при сохранении минимальной частоты апноэ в определённых периодах гиповентиляции.

Исходный уровень титрования параметров вентиляции в режиме постоянного давления (CPAP – Constant Positive Airway Pressure) от 4 до 8 см вод. ст. Титрование уровня давления происходит медленно по мере уменьшения ощущения одышки со снижением частоты дыхательных движений. Добавление кислорода в респираторный контур осуществляется для поддержания уровня SpO_2 более 90%. При использовании данного режима титрование дыхательного объёма невозможно. С точки зрения биомеханики режим CPAP схож с РЕЕР, в связи с чем, для увеличения оксигенации крови потенциально он может быть использован более эффективно, чем использование других режимов НИВЛ, однако с учётом индивидуальных особенностей пациента это преимущество необходимо непосредственно доказать. С этой точки зрения инициация НИВЛ должна проходить с выбора CPAP с последующим переходом на другие режимы вентиляции с учётом оценки эффективности применяемых параметров. CPAP, РЕЕР и Baseline pressure являются командами, ограничивающими создание давления ниже заданного на аппарате ИВЛ.

Титрование параметров вентиляции в режиме поддержки давлением (PSV, Pressure Support Ventilation) начинается с низких спонтанно триггируемых чисел давления вдоха IPAP 8-12 см вод. ст. и физиологического уровня давления в конце выдоха PEEP – 4 см вод. ст. Постепенное увеличение давления вдоха до уровня 20 см вод. ст. должно соответствовать степени уменьшения одышки при условии переносимости выставленного давления, снижения частоты дыхательных движений и увеличения дыхательного объема при условии синхронизации пациента с аппаратом ИВЛ. Добавление кислорода в респираторный контур осуществляется для поддержания уровня SpO_2 более 90%.

Положительное давление конца выдоха (PEEP, Positive End Expiratory Pressure) – давление, которое сохраняется в альвеолах после конца выдоха и подаваемое аппаратом ИВЛ. Внутригрудное давление в конце выдоха равно атмосферному, внутриплевральное – отрицательное, что и формирует остаточный объем. PEEP используется в аппаратах ИВЛ для предупреждения экспираторного закрытия дыхательных путей. При этом происходит раскрытие спавшихся или нестабильных альвеол, увеличение площади газообмена, улучшение вентиляционно-перфузионного соотношения и уменьшение внутрилёгочного шунтирования, улучшение лёгочного комплаенса. PEEP используется для увеличения оксигенации во время ОРДС (мобилизация спавшихся альвеол, recruitment) и интенсивности вентиляции альвеол при ХОБЛ. Задачами повышенного PEEP являются увеличение количества рекрутируемых альвеол, уменьшение циклических ателектазов и снижение токсичности кислорода, в связи с уменьшением потребности в его использовании (*Gattinoni L. et al., 1995; Malbouisson L.M. et al., 2001; Ranieri V.M. et al., 1991*). Настройка PEEP начинается с поддержания потока с положительным физиологическим давлением в конце выдоха 3-4 см. вод.ст. Основным методом оптимизации PEEP является индивидуальный подбор в зависимости от уровня напряжения кислорода и углекислого газа и комплаенса лёгких: увеличение PEEP на 0,5 см вод. ст., пока не будет очевидна положительная динамика показателей оксигенации и комплаенса, а также комфорта выдоха. Увеличение PEEP обычно начинают, когда PaO_2 60 мм рт. ст. не может быть достигнуто при использовании FiO_2 менее 60%. Увеличение PEEP может приводить к уменьшению дыхательного объема. При длительном использовании высоких цифр PEEP могут развиваться побочные эффекты: уменьшение венозного возврата к сердцу, снижение ударного объема правого и левого желудочков, снижение сердечного выброса, понижение артериального давления. Кардио-депрессивное действие PEEP часто удается минимизировать путем адекватного использования волемической или инотропной поддержки. Уменьшение PEEP следует начинать только, когда у пациента наблюдаются адекватные показатели оксигенации при FiO_2 40% и меньше. Стратегия высокого PEEP и повышение PEEP требуют постоянной

оценки эффективности проводимого подбора параметров: у части пациентов с рекрутируемыми лёгкими будет улучшаться оксигенация, у другой части пациентов этот эффект не обнаружится – необходимо принять своевременное решение о том, следует ли продолжать или отказаться от стратегии высокого PEEP (*Brower R.G. et al., 2004; Meade M.O. et al., 2008*). Клиническое значение использования высокого PEEP и низких дыхательных объёмов остаётся дискутабельной (*Briel M. et al., 2010; Calfee C.S. et al., 2015; Mercat A. et al., 2008; Santa Cruz R. et al., 2013; Walkey A.J. et al., 2017*). Эффективность использования стратегии повышенного PEEP зависит от генеза ОРДС, преимущественного характера рекрутируемости лёгочной паренхимы (*Caironi P. et al., 2010; Slutsky A.S. et al., 2006*).

Понятие ауто-PEEP (auto-PEEP, intrinsic PEEP, occult PEEP) соответствует тому давлению в дыхательных путях пациента, которое создаётся объёмом оставшегося, не выдыхаемого воздуха из-за несоответствия дыхательных движений пациента подаваемому дыхательному объёму и длительности вдоха. Игнорирование auto-PEEP приводит к баротравме, воллюмотравме, гипотензии, десинхронизации дыхания пациента с аппаратным дыханием. Термин total PEEP, который является суммой давления конца выдоха, подаваемого аппаратом ИВЛ (PEEP), и auto-PEEP может мониторироваться на аппаратах с графическим представлением данных: петля выдоха не доходит до заданного PEEP.

Эффективность применения неинвазивных методик должна контролироваться кислотно-щелочным состоянием и исследованием газов артериальной крови при выбранном режиме вентиляции, спонтанном дыхании и спустя 1-2 часа после начала использования НИВЛ. В дальнейшем, по клиническим показаниям, отдается предпочтение методам неинвазивного контроля и клинической оценке функциональных тестов. В меньшей степени информацию о безопасном использовании НИВЛ возможно получить с помощью неинвазивных методов измерения сатурации кислородом и исследования углекислого газа в выдыхаемом воздухе (капнография). Необходимо оценивать плотность прилегания к лицу масок респираторного контура, контролировать утечки из респираторного контура, проводить коррекцию соответствующих параметров в зависимости от результатов контроля дыхания на уровне оценки газового состава (*Soo Hoo G.W. et al., 1994; Antón A. et al., 2000*).

После этапа налаживания комфорта работы респираторного контура в течение первых двух часов следует проводить наблюдение за пациентом. Основными причинами неэффективности проводимого лечения являются дискомфорт, тревога пациента или диссинхронизация с аппаратом НИВЛ. Как правило, диссинхронизация появляется из-за возникновения высокого auto-PEEP, либо высокой утечки воздуха из респираторного контура (*Kacmarek R.M., 1999; Vignaux L. et al., 2009*). Дискомфорт от удушья при использовании

лицевой маски может быть скорректирован изменением вида и типа маски. Способы коррекции auto-PEEP на аппаратах НИВЛ включают снижение частоты дыхания и/или дыхательного объема, увеличение скорости вдоха, коррекцию PEEP, создаваемого аппаратом НИВЛ (как правило, его снижение), киническую оценку наличия сопротивления воздушному потоку. Аппараты НИВЛ компенсируют значимую утечку респираторного контура, увеличивают время вдоха для достижения заданных параметров давления и дыхательного объема. Продлённое время вдоха – одна из причин дискомфорта и тревоги, которые появляются у пациента (*Calderini E. et al., 1999*). Одним из способов коррекции является затягивание ремней, фиксирующих маску к лицу. Если последнее не помогает, проводят коррекцию или изменение режима вентиляции с пропорциональной поддержкой давлением PAV (proportional assist ventilation), применяют режим NAVA (neutrally adjusted ventilatory assist – режим вентиляции, который использует данные датчика, распознающего нервный импульс диафрагмального нерва – аппарат НИВЛ начинает вдох с момента импульса, исходящего из дыхательного центра) (*Fernández-Vivas M. et al., 2003; Gay P.C. et al., 2001; Hansen K.K. et al., 2020; Tajamul S. et al., 2020; Vitacca M., 2003; Wysocki M. et al., 2002*).

При сохранении клинических признаков улучшения состояния, а также показателей газообмена целесообразно сохранить настроенные параметры и проводимую вентиляцию. В противном случае рассматриваются альтернативные методы протезирования респираторной функции.

Отлучение пациента от неинвазивной масочной вентиляции лёгких рассматривается при достижении определённых показателей работы дыхания и улучшения газообмена, однако чётких критериев нет. При частоте дыхания менее 22 в минуту, периферическом насыщении кислородом (SpO_2) более 90%, при потоке кислорода во вдыхаемом воздухе менее 60% (FiO_2) потребности в кислородной терапии могут быть компенсированы использованием назальных канюль. Принимаются во внимание гемодинамическая стабильность (отсутствие вазопрессорной поддержки, частота сердечных сокращений от 50 до 120 в мин.), pH более 7,25, отсутствие лихорадки, минимальные настройки аппарата НИВЛ IPAP – 10 см вод. ст., EPAP/PEEP – 5 см вод. ст., CPAP – менее 10 см вод. ст.

Отлучение от НИВЛ строго индивидуально и достигается путем постепенного уменьшения количества положительного давления в дыхательных путях или отключением от аппарата на длительные периоды времени. Возможна комбинация методов. В некоторых случаях возможно сразу закончить НИВЛ (*Wunderink R.G. et al., 1997*).

Частота неудач при использовании НИВЛ значима и варьирует в различных клинических центрах (*Antonelli M. et al., 2001; Duan J. et al., 2019; Esteban A. et al., 2002; Rodríguez A. et al., 2017*). Неэффективное использование НИВЛ сопровождается увеличением частоты дыхания,

появлением возбуждения, тревоги, усугублением проявлений энцефалопатии, появлением гемодинамической нестабильности, неспособностью переносить маску, ухудшающимся газообменом. Применение НИВЛ рекомендовано только при сохранности сознания, стабильных гемодинамических показателях, возможности терапевтического сотрудничества с медицинским персоналом, отсутствии клаустрофобии (при применении шлемов) и сохранении механизма откашливания мокроты (*Levi M. et al., 2009; Kramer N. et al., 1995; Poponick J.M. et al., 1999; Karnik A.M., 2000*).

НИВЛ противопоказана при апноэ, нестабильности гемодинамических показателей, невозможности обеспечить защиту дыхательных путей, высокому риску аспирации, избыточной бронхиальной секреции, признаках нарушения сознания (возбуждение или угнетение), неспособности пациента к сотрудничеству, травме или ожоге лица, анатомических дефектах, препятствующих установке маски (например, отсутствие нижней челюсти), активном кровотечении из желудочно-кишечного тракта, обструкции верхних дыхательных путей, дискомфорте от маски, раннем послеоперационном периоде на верхних дыхательных путях.

Вопрос об интубации трахеи и переходе на механическую вентиляцию лёгких всегда представляется сложным. В случае вирусных пневмоний и развития ОРДС с формальной точки зрения переход на механическую ИВЛ возможен при индексе оксигенации ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ниже 150-200 мм рт.ст. Применение НИВЛ при такой гипоксемии ведёт к увеличению уровня смертности. Гетерогенность групп пациентов, находящихся на НИВЛ представляет собой проблему при изучении эффективности использования НИВЛ при ОРДС.

Вместе с тем вопрос об эндотрахеальной интубации и дальнейшей механической вентиляции зависит не только от медицинских показаний, но и от опыта врача анестезиолога-реаниматолога, имеющего определённые привычки, сформировавшиеся на основании собственного опыта работы. В большинстве случаев имеет место высокая готовность врачебного персонала к интубации и ИВЛ.

Пациенты, которым проводится механическая ИВЛ, представляют собой гетерогенную группу, и выделить только группу показаний, связанных с течением острой дыхательной недостаточности, представляется сложной задачей. Гипоксемия при отсутствии респираторного дистресса хорошо переносится, и больные могут прекрасно обходиться без механической искусственной вентиляции лёгких. Более ранняя интубация может привести к ненужному протезированию дыхательной функции у некоторых пациентов и возникновению у них дополнительных осложнений. В настоящее время существует недостаточно доказательств для вынесения рекомендаций относительно более ранней и более поздней интубации. Согласно Временным рекомендациям достаточно одного критерия при обнаружении следующих состояний: гипоксемия (SpO_2

менее 92%), несмотря на высокопоточную оксигенотерапию или НИВЛ в положении лежа на животе с FiO_2 100%; усталость пациента на фоне высоко-поточной оксигенации или НИВЛ в прон-позиции с FiO_2 100%; нарастание видимых экскурсий грудной клетки и/или участие вспомогательных дыхательных мышц, несмотря на высоко-поточную оксигенацию или НИВЛ в положении лежа на животе с FiO_2 100%; угнетение сознания или возбуждение; остановка дыхания, нестабильная гемодинамика («Временные рекомендации» от 26.10.2020 (версия 9).

Показанием к вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации является снижение индекса $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ниже 80 мм рт. ст. и (или) гиперкапния с $\text{pH} < 7,2$, несмотря на протективную ИВЛ в прон-позиции в течение 10-12 ч. Обязательным условием является длительность проведения инвазивной ИВЛ не более 5 суток. Эффективность экстракорпоральной мембранной оксигенации крайне сомнительна при септическом шоке. Противопоказания к ЭКМО: наличие геморрагических осложнений и снижение уровня тромбоцитов ниже критических значений (менее $50 \times 10^9/\text{л}$), наличие внутричерепных кровоизлияний; тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации; полиорганная недостаточность или оценка по шкале органной дисфункции (SOFA) > 15 баллов; немедикаментозная кома; техническая невозможность венозного или артериального доступа; индекс массы тела более $35 \text{ кг}/\text{м}^2$; возраст пациента более 65 лет («Временные рекомендации» от 26.10.2020 (версия 9).

Заключение

Краткий обзор опубликованной литературы и собственный опыт лечения пациентов с COVID–19 показывают, что предложен обширный арсенал методов терапии данного заболевания. Однако в настоящее время еще не достаточно четко выработаны надежные алгоритмы лечения, учитывающие стадию развития и тяжесть заболевания. Логистический подход к лечению пациентов в условиях пандемии нуждается в серьезном квалифицированном осмыслении.

Список литературы

Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID–19)» Версия 9 (26.10.2020). М: МЗ РФ. 235.

Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=фавипиравир&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1®type=1&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1> (дата обращения: 24.09.2020 [State Register of Medicines. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=фавипиравир&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1®type=1&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1> (Accessed on November 11, 2020)]

Руженцова Т.А., Чухляев П.В., Хавкина Д.А., Гарбузов А.А., Плоскирева А.А., Осешнюк Р.А., Солуянова Т.Н., Шестакова И.В., Вафин А.Ю., Дмитрикова Е.П., Мустафаев Д.М., Домостроева Т.Н., Красавина Э.Н., Самсонов М.Ю., Никольская М.В., Разживина В.А., Филон О.В. Возможности этиотропной терапии коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у амбулаторных пациентов. Медицинский оппонент. 2020; 1(9): 48-58.

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;383(2):120-128. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2015432>

Akima S., McLintock C., Hunt B.J. RE: ISTH interim guidance to recognition and management of coagulopathy in COVID–19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* First published: 17 April 2020 <https://doi.org/10.1111/jth.14853>.

Alhazzani W., Møller M.H., Arabi Y.M., Loeb M., Gong M.Ng, Fan E., Czekowski S., Levy M.M., Derde L., Dzierba A., Du B., Aboodi M., Wunsch H., Cecconi M., Koh Y., Chertow D.S., Maitland K., Alshamsi F., Belle-Cote E., Greco M., Laundry M., Morgan J.S., Kesecioglu J., McGeer A., Mermel L., Mammen M.J., Alexander P.E., Arrington A., Centofanti J.E., Citerio G., Baw B., Memish Z.A., Hammond N., Hayden F.G., Evans L., Rhodes A. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID–19). *Intensive Care Med.* 2020;46(5): 854-887.

Antón A., Güell R., Gómez J., Serrano J., Castellano A., Carrasco J.L., Sanchis J. Predicting the result of noninvasive ventilation in severe acute exacerbations of patients with chronic airflow limitation. *Chest.* 2000;117(3): 828-833.

Antonelli M., Conti G., Moro M.L., Esquinas A., Gonzalez-Diaz G., Confalonieri M., Pelaia P., Principi T., Gregoretti C., Beltrame F., Pennisi M.A., Arcangeli A., Proietti R., Passariello M., Meduri G.U. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med.* 2001; 27(11): 1718-1728.

Antonelli M., Conti G., Pelosi P., Gregoretti C., Pennisi M.A., Costa R., Severgnini P., Chiaranda M., Proietti R. New treatment of acute hypoxemic respiratory failure: noninvasive pressure support ventilation delivered by helmet—a pilot controlled trial. *Crit Care Med.* 2002; 30(3): 602-608.

Antonelli M., Pennisi M.A., Pelosi P., Gregoretti C., Squadrone V., Rocco M., Cecchini L., Chiumello D., Severgnini P., Proietti R., Navalesi P., Conti G. Noninvasive positive pressure ventilation using a helmet in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a feasibility study. *Anesthesiology*. 2004;100(1):16-24.

Arshad S., Kilgore P., Chaudhry Z.S., Jacobsen G., Wang D.D., Huitsing K., Brar I., Alangaden G.J., Ramesh M.S., McKinnon J.E., O'Neill W., Zervos M., Nauriyal V., Hamed A.A., Nadeem O., Swiderek J., Godfrey A., Jennings J., Gardner-Gray J., M Ackerman A., Lezotte J., Ruhala J., Fadel R., Vahia A., Gudipati S., Parraga T., Shallal A., Maki G., Tariq Z., Suleyman G., Yared N., Herc E., Williams J., Lanfranco O.A., Bhargava P., Reyes K., Chen A. Treatment with Hydroxychloroquine, Azithromycin, and Combination in Patients Hospitalized with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.099>

Bagot C.N., Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol*. 2008;143(2):180-190.

Baranovich T., Wong S.-S., Armstrong J., Marjuki H., Webby R. J., Webster R. G., Govorkova E. A. T-705 (favipiravir) induces lethal mutagenesis in influenza A H1N1 viruses in vitro. *Journal of Virology* 2013; 87(7): 3741-3751.

Barnes G.D., Burnett A., Allen A., Blumenstein M., Clark N.P., Cuker A., Dager W.E., Deitelzweig S.B., Ellsworth S., Garcia D., Kaatz S., Minichiello T. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis*. 2020; 50(1): 72-81.

Behrens E.M., Koretzky G.A. Review: Cytokine Storm Syndrome: Looking Toward the Precision Medicine Era. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*. 2017; 69(6): 1135-1143.

Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E., Mehta A.K., Zingman B.S., Kalil A.C., Hohmann E., Chu H.Y., Luetkemeyer A., Kline S., Lopez de Castilla D., Finberg R.W., Dierberg K., Tapson V., Hsieh L., Patterson T.F., Paredes R., Sweeney D.A., Short W.R., Touloumi G., Lye D.C., Ohmagari N., Oh M.D., Ruiz-Palacios G.M., Benfield T., Fätkenheuer G., Kortepeter M.G., Atmar R.L., Creech C.B., Lundgren J., Babiker A.G., Pett S., Neaton J.D., Burgess T.H., Bonnett T., Green M., Makowski M., Osinusi A., Nayak S., Lane H.C., ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of COVID-19 – Final Report. *N Engl J Med*. 2020; 383(19):1813-1826.

Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E., Mehta A.K., Zingman B.S., Kalil A.C., Hohmann E., Chu H.Y., Luetkemeyer A., Kline S., Lopez de Castilla D., Finberg R.W., Dierberg K., Tapson V., Hsieh L., Patterson T.F., Paredes R., Sweeney D.A., Short W.R., Touloumi G., Lye D.C., Ohmagari N., Oh M., Ruiz-Palacios G.M., Benfield T., Fätkenheuer G., Kortepeter M.G., Atmar R.L., Creech C.B., Lundgren J., Babiker A.G., Pett S., Neaton J.D., Burgess T.H., Bonnett T., Green M., Makowski M., Osinusi A., Nayak S., Lane H.C. Remdesivir for the Treatment of COVID-19 – Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020.

Ben-Zvi I., Kivity Sh., Langevitz P., Shoenfeld Y. Hydroxychloroquine: From Malaria to Autoimmunity. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* volume 2012; 42(2): 145-153.

Bertina R.M. Genetic approach to thrombophilia. *Thromb Haemost*. 2001;86(1):92-103.

Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D., Chuich T., Dreyfus I., Driggin E., Nigoghossian C., Ageno W., Madjid M., Guo Y., Tang L.V., Hu Y., Giri J., Cushman M., Quéré I., Dimakakos E.P., Gibson C.M., Lippi G., Favaloro E.J., Fareed J., Caprini J.A., Tafur A.J., Burton J.R., Francese D.P., Wang E.Y., Falanga A., McLintock C., Hunt B.J., Spyropoulos A.C., Barnes G.D., Eikelboom J.W., Weinberg I., Schulman S., Carrier M., Piazza G., Beckman J.A., Steg P.G., Stone G.W., Rosenkranz S., Goldhaber S.Z., Parikh S.A., Monreal M., Krumholz H.M., Konstantinides S.V., Weitz J.I., Lip G.Y.H. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(23): 2950-2973.

Blann A.D. How a damaged blood vessel wall contributes to thrombosis and hypertension. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2003; 33(5-6): 445-448.

Borba M.G.S., Val F.F.A., Sampaio V.S., Alexandre M.A.A., Melo G.C., Brito M., Mourão M.P.G., Brito-Sousa J.D., Baía-da-Silva D., Guerra M.V.F., Hajjar L.A., Pinto R.C., Balieiro A.A.S., Pacheco A.G.F., Santos J.D.O. Jr, Naveca F.G., Xavier M.S., Siqueira A.M., Schwarzbald A., Croda J., Nogueira M.L., Romero G.A.S., Bassat Q., Fontes C.J., Albuquerque B.C., Daniel-Ribeiro C.T., Monteiro W.M., Lacerda M.V.G. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2020; 3(4): e208857.

Briel M., Meade M., Mercat A., Brower R.G., Talmor D., Walter S.D., Slutsky A.S., Pullenayegum E., Zhou Q., Cook D., Brochard L., Richard J.C., Lamontagne F., Bhatnagar N., Stewart T.E., Guyatt G. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2010; 303(9): 865.

Brower R.G., Lanken P.N., MacIntyre N., Matthay M.A., Morris A., Ancukiewicz M., Schoenfeld D., Thompson B.T. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2004; 351(4): 327-336.

Brower R.G., Matthay M.A., Morris A., Schoenfeld D., Thompson B.T., Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000; 342(18): 1301-1308.

Cai Q., Yang M., Liu D., Chen J., Shu D., Xia J., Liao X., Gu Yu., Cai Q., Yang Ya., Shen Ch., Li X., Peng L., Huang D., Zhang J., Zhang Sh., Wang F., Liu J., Chen L., Chen Sh., Wang Zh., Zhang Zh., Cao R., Zhong W., Liu Y., Liu L. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>

Caironi P., Cressoni M., Chiumello D., Ranieri M., Quintel M., Russo S.G., Cornejo R., Bugeo G., Carlesso E., Russo R., Caspani L., Gattinoni L. Lung opening and closing during ventilation of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181(6): 578-586.

Calderini E., Confalonieri M., Puccio P.G., Francavilla N., Stella L., Gregoretti C. Patient-ventilator asynchrony during noninvasive ventilation: the role of expiratory trigger. *Intensive Care Med.* 1999; 25(7): 662-667.

Calfee C.S., Delucchi K., Parsons P.E., Thompson B.T., Ware L.B., Matthay M.A. Latent class models identify two subphenotypes in respiratory distress syndrome with differential response to positive end-expiratory pressure. *Ann Am Thorac Soc*. 2015; 12(Suppl 1): S77.

Campochiaro C., Della-Torre E., Cavalli G., De Luca G., Ripa M., Boffini N., Tomelleri A., Baldissera E., Rovere-Querini P., Ruggeri A., Monti G., De Cobelli F., Zangrillo A., Tresoldi M., Castagna A., Dagna L. Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study. *Eur J Intern Med*. 2020; 76: 43-49.

Canna S.W., Behrens E.M. Making sense of the cytokine storm: a conceptual framework for understanding, diagnosing, and treating hemophagocytic syndromes. *Pediatric Clinics of North America*. 2012; 59(2): 329-344.

Cantini F., Niccoli L., Matarrese D., Nicastrì E., Stobbione P., Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *J Infect*. 2020; 16: 23.

Cao M., Zhang D., Wang Y., Lu Y., Zhu X., Li Y., Xue H., Lin Y., Zhang M., Sun Y., Yang Z., Shi J., Wang Y, Zhou Ch., Dong Y., Liu P., Dudek S.M., Xiao Zh., Lu H., Peng L. Clinical Features of Patients Infected with the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) in Shanghai, China. (preprint) medRxiv 2020.03.04.20030395.

Cao Y., Wei J., Zou L., Jiang T., Wang G., Chen L., Huang L., Meng F., Huang L., Wang N., Zhou X., Luo H., Mao Z., Chen X., Xie J., Liu J., Cheng H., Zhao J., Huang G., Wang W., Zhou J. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 146(1):137-146.

Cavalli G., De Luca G., Campochiaro C., Della-Torre E., Ripa M., Canetti D., Oltolini C., Castiglioni B., Tassan Din C., Boffini N., Tomelleri A., Farina N., Ruggeri A., Rovere-Querini P., Di Lucca G., Martinenghi S., Scotti R., Tresoldi M., Ciceri F., Landoni G., Zangrillo A., Scarpellini P., Dagna L. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020; 2(6): 325-331.

Chan J.F., Chan K.H., Kao R.Y., To K.K., Zheng B.J., Li C.P., Li P.T., Dai J., Mok F.K., Chen H., Hayden F.G., Yuen K.Y. Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect*. 2013; 67(6): 606-616.

Chan J.F., Yao Y., Yeung M.L., Deng W., Bao L., Jia L., Li F., Xiao C., Gao H., Yu P., Cai J.P., Chu H., Zhou J., Chen H., Qin C., Yuen K.Y. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon- β 1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *J Infect Dis*. 2015; 212(12): 1904-1913.

Chen J., Lui D., Lui L., Liu P., Xu Q., Xia L., Ling Y., Huang D., Song Sh., Zhang D., Qian Zh., Li T., Shen Y., Lu H. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *Journal of Zhejiang University*. 2020; 49(2): 215-219.

Chen R., Tang X., Tan Sh., Liang B., Wan Zh., Fang J., Zhong N. Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucocorticoids. *CHEST* 2006; 129(6):1441-1452.

Chousterman B.G., Swirski F.K., Weber G.F. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol*. 2017; 39(5): 517-528.

Chung I., Lip G.Y. Virchow's triad revisited: blood constituents. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2003; 33(5-6): 449-454.

Cohen A.T., Harrington R.A., Goldhaber S.Z., Hull R.D., Wiens B.L., Gold A., Hernandez A.F., Gibson C.M. Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375(6): 534-544.

Connors J.M., Levy J.H. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(7): 1559-1561.

Coppola S., Froio S., Marino A., Brioni M., Cesana B.M., Cressoni M., Gattinoni L., Chiumello D. Respiratory Mechanics, Lung Recruitability, and Gas Exchange in Pulmonary and Extrapulmonary Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med.* 2019; 47(6): 792-799.

COVID-19 Update: Elusive Complication, Remdesivir Toxicity, Medscape Medical News, Caroline Cassels – July 08, 2020 [Электронный ресурс]. URL: https://www.medscape.com/viewarticle/933623?src=iphone&ref=email#vp_1 (Accessed on July 27, 2020)

Cui S., Chen S., Li X., Liu S., Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1421-1424.

de Alwis R., Chen Sh., Gan E.S., Ooi E.E. Impact of immune enhancement on COVID-19 polyclonal hyperimmune globulin therapy and vaccine development. *EBioMedicine.* 2020; 55: 102768.

DeLuca G., Cavalli G., Campochiaro C., Della-Torre E., Angelillo P., Tomelleri A., Boffini N., Tentori S., Mette F., Farina N., Rovere-Querini P., Ruggeri A., D'Aliberti T., Scarpellini P., Landoni G., De Cobelli F., Paolini J.F., Zangrillo A., Tresoldi M., Trapnell B.C., Ciceri F., Dagna L. GM-CSF blockade with mavrilimumab in severe COVID-19 pneumonia and systemic hyperinflammation: a single-centre, prospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* Published online June 16, 2020. [https://doi.org/10.1016/s2665-9913\(20\)30170-3](https://doi.org/10.1016/s2665-9913(20)30170-3)

Dickson B.C. Venous thrombosis: on the history of Virchow's triad. *Univ Toronto Med J.* 2004; 81(3):166-171.

Diurno F., Numis F.G., Porta G., Cirillo F., Maddaluno S., Ragozzino A., De Negri P., Di Gennaro C., Pagano A., Allegorico E., Bressy L., Bosso G., Ferrara A., Serra C., Montisci A., D'Amico M., Schiano Lo Morello S., Di Costanzo G., Tucci A.G., Marchetti P., Di Vincenzo U., Sorrentino I., Casciotta A., Fusco M., Buonerba C., Berretta M., Ceccarelli M., Nunnari G., Diessa Y., Cicala S., Facchini G. Eculizumab treatment in patients with COVID-19: preliminary results from real life ASL Napoli 2 Nord experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020; 24(7): 4040-4047.

Du Y., Chen X. Favipiravir: Pharmacokinetics and Concerns About Clinical Trials for 2019-nCoV Infection. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2020; 108(2): 242-247.

Duan J., Chen L., Liang G., Shu W., Li L., Wang K., Wang S., Liu X., He C., He D., Chen Q., Wei B., Chen B., Shu Y., Tian Y., Fan L., Han X., Zhang R., Yang X., Peng Y., Wan D., Chen X., Ye L., Tian S., Huang Q., Jiang L., Bai L., Zhou L. Noninvasive ventilation failure in patients with hypoxemic respiratory failure: the role of sepsis and septic shock. *Ther Adv Respir Dis.* 2019; 13: 175346661988812.

Esteban A., Anzueto A., Frutos F., Alía I., Brochard L., Stewart T.E., Benito S., Epstein S.K., Apezteguía C., Nightingale P., Arroliga A.C., Tobin M.J. Character-

istics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *Mechanical Ventilation International Study Group JAMA*. 2002;287(3):345. <https://doi.org/10.1001/jama.287.3.345>

Fadel R., Morrison A., Vahia A., Smith Z.R., Chaudhry Z., Bhargava P., Miller J., Kenney R., Alangaden G., Ramesh M.S. Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19. *BMJ* Posted May 05, 2020 <https://doi.org/10.1101/2020.05.04.20074609>

Fernández-Vivas M., Caturla-Such J., González de la Rosa J., Acosta-Escribano J., Alvarez-Sánchez B., Cánovas-Robles J. Noninvasive pressure support versus proportional assist ventilation in acute respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2003; 29(7):1 126-1133.

Fogarty H., Townsend L., Ni Cheallaigh C., Bergin C., Martin-Loeches I., Browne P., Bacon C.L., Gaule R., Gillett A., Byrne M., Ryan K., O'Connell N., O'Sullivan J.M., Conlon N., O'Donnell J.S. COVID19 coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol*. 2020; 189(6): 1044-1049.

Fujifilm stock rises as Japan considers Avigan for COVID-19 treatment – 2020-02-25 – BioWorld [Электронный ресурс]. URL: <https://www.bioworld.com/articles/433290-fujifilm-stock-rises-asjapan-considers-avigan-for-COVID-19-treatment> (Accessed on November 11, 2020).

Gao J., Tian Zh., Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *BioScience Trends Advance Publication* 2020. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>.

Gattinoni L., Caironi P., Cressoni M., Chiumello D., Ranieri V.M., Quintel M., Russo S., Patroniti N., Cornejo R., Bugeo G. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2006;354(17):1775-1786.

Gattinoni L., Pelosi P., Crotti S., Valenza F. Effects of positive end-expiratory pressure on regional distribution of tidal volume and recruitment in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(6):1807-1814.

Gautret Ph., Lagierac J.-Ch., Parola Ph., Hoang V.Th., Mailhe L.M.M., Doudier B., Courjone J., Giordanengo V., Vieira V.E., Dupont H.T., Colson S.H.Ph., Chabrière E., La Scola B., Rolain J.-M., Brouqui Ph., Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2020; ANTAGE 105949 <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>.

Gay P.C., Hess D.R., Hill N.S. Noninvasive proportional assist ventilation for acute respiratory insufficiency. Comparison with pressure support ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(9):1606-1611.

Geiler J., Michaelis M., Naczk P., Leutz A., Langer K., Doerr H.-W., Cinatl J. Jr. N-acetyl-L-cysteine (NAC) inhibits virus replication and expression of pro-inflammatory molecules in A549 cells infected with highly pathogenic H5N1 influenza A virus. *Biochemical Pharmacology*. 2010;79(3):413-420. .

Geleris J., Sun Y., Platt J., Zucker J., Baldwin M., Hripcsak G., Labella A., Manson D.K., Kubin C., Barr R.G., Sobieszczyk M.E., Schluger N.W. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020; 382(25): 2411-2418.

Girault C., Briel A., Benichou J., Hellot M.F., Dachraoui F., Tamion F., Bonmarchand G. Interface strategy during noninvasive positive pressure ventilation for hypercapnic acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 2009; 37(1): 124-131.

Goldman J.D., Lye D.C.B., Hui D.S., Marks K.M., Bruno R., Montejano R., Spinner C.D., Galli M., Ahn M.Y., Nahass R.G., Chen Y.S., SenGupta D., Hyland R.H., Osinusi A.O., Cao H., Blair C., Wei X., Gaggar A., Brainard D.M., Towner W.J., Muñoz J., Mullane K.M., Marty F.M., Tashima K.T., Diaz G., Subramanian A. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe COVID-19. *N Engl J Med.* 2020 <https://doi.org/10.1056/nejmoa2015301>

Gray A., Goodacre S., Newby D.E., Masson M., Sampson F., Nicholl J. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med.* 2008; 359(2): 142-151.

Gregoretto C., Confalonieri M., Navalesi P., Squadrone V., Frigerio P., Beltrame F., Carbone G., Conti G., Gamna F., Nava S., Calderini E., Skrobik Y., Antonelli M. Evaluation of patient skin breakdown and comfort with a new face mask for non-invasive ventilation: a multi-center study. *Intensive Care Med.* 2002; 28(3):2 78-284.

Guaraldi G., Meschiari M., Cozzi-Lepri A., Milic J., Tonelli R., Menozzi M., Franceschini E., Cuomo G., Orlando G., Borghi V., Santoro A., Di Gaetano M., Puzzolante C., Carli F., Bedini A., Corradi L., Fantini R., Castaniere I., Tabbi L., Girardis M., Tedeschi S., Giannella M., Bartoletti M., Pascale R., Dolci G., Brugioni L., Pietrangelo A., Cossarizza A., Pea F., Clini E., Salvarani C., Massari M., Viale P.L., Mussini C. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* Published online June 24, 2020. [https://doi.org/10.1016/s2665-9913\(20\)30173-9](https://doi.org/10.1016/s2665-9913(20)30173-9)

Guedj J., Piorkowski G., Jacquot F., Madelain V., Nguyen Th.H.T., Rodallec A., Gunther S., Carbone C., Mentré F., Raoul H., de Lamballerie X. Antiviral efficacy of favipiravir against Ebola virus: A translational study in cynomolgus macaques. *PLOS Medicine* 2018; 15(3): e1002535.

Guidance on Thromboprophylaxis, Thrombosis and Coagulopathy Management in COVID-19 [Electronic resource]. Brighton and Sussex University Hospitals. 2020. P. 1–13 https://www.bsuh.nhs.uk/library/wp-content/uploads/sites/8/2020/05/Covid169_Final-BSUH-COVID-Thromboprophylaxis-Thrombosis-and-Coagulopathy-Guidance-v-1.1-6.pdf (accessed: 26.07.2020).

Hager D.N., Krishnan J.A., Hayden D.L., Brower R.G. Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172(10): 1241-1245.

Halpin D.M.G., Singh D., Hadfield R.M. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective. *Eur Respir J* 2020; 55(5): 2001009.

Hansen K.K., Jensen H.I., Andersen T.S., Christiansen C.F. Intubation rate, duration of noninvasive ventilation and mortality after noninvasive neurally adjusted ventilatory assist (NIV-NAVA). *Acta Anaesthesiol Scand.* 2020; 64(3): 309-318.

Hart B.J., Dyal J., Postnikova E., Zhou H., Kindrachuk J., Johnson R.F., Olinger G.G., Frieman M.B., Holbrook M.R., Jahrling P.B., Hensley L. Interferon- β and mycophenolic acid are potent inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus in cell-based assays. *J Gen Virol.* 2014; 95(Pt 3): 571-577.

Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I., Ohana M., Delabranche X., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Fagot Gandet F., Fafi-Kremer S., Castelain V., Schneider F., Grunebaum L., Anglés-Cano E., Sattler L., Mertes P.M., Meziani F. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020; 46(6): 1089-1098.

Holland A.E., Denehy L., Buchan C.A., Wilson J.W. Efficacy of a heated passover humidifier during noninvasive ventilation: a bench study. *Respir Care.* 2007; 52(1): 38-44.

Huet T., Beaussier H., Voisin O., Jouveshomme S., Dauriat G., Lazareth I., Sacco E., Naccache J.-M., Bézie Y., Laplanche S., Le Berre A., Le Pavec J., Salmeron S., Emmerich J., Mourad J.-J., Chatellier G., Hayem G. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2(7): e393-e400.

Hung I.F., Lung K.C., Tso E.Y., Liu R., Chung T.W., Chu M.Y., Ng Y.Y., Lo J., Chan J., Tam A.R., Shum H.P., Chan V., Wu A.K., Sin K.M., Leung W.S., Law W.L., Lung D.C., Sin S., Yeung P., Yip C.C., Zhang R.R., Fung A.Y., Yan E.Y., Leung K.H., Ip J.D., Chu A.W., Chan W.M., Ng A.C., Lee R., Fung K., Yeung A., Wu T.C., Chan J.W., Yan W.W., Chan W.M., Chan J.F., Lie A.K., Tsang O.T., Cheng V.C., Que T.L., Lau C.S., Chan K.H., To K.K., Yuen K.Y. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2020; 395(10238): 1695-1704.

Issa N., Dumery M., Guisset O., Mourissoux G., Bonnet F., Camou F. Feasibility of Tocilizumab in ICU patients with COVID-19. *J Med Virol.* First published: 02 June 2020 <https://doi.org/10.1002/jmv.26110>

Jin Z., Smith L.K., Rajwanshi V.K., Kim B., Deval J. The ambiguous base-pairing and high substrate efficiency of T-705 (Favipiravir) Ribofuranosyl 5'-triphosphate towards influenza A virus polymerase. *PLoS One* 2013; 8(7): e0068347.

Kacmarek R.M. NIPPV: patient-ventilator synchrony, the difference between success and failure? *Intensive Care Med.* 1999; 25(7): 645-647.

Karnik A.M. Noninvasive positive pressure ventilation: testing the bridge. *Chest.* 2000; 117(3): 625-627.

Kewan T., Covut F., Al-Jaghbeer M.J., Rose L., Gopalakrishna K.V., Akbik B. Tocilizumab for treatment of patients with severe COVID-19: A retrospective cohort study. *EClinicalMedicine.* 2020; 16(26): 100418.

Keyaerts E., Li S., Vijgen L., Rysman E., Verbeeck J., Van Ranst M., Maes P. Antiviral Activity of Chloroquine Against Human Coronavirus OC43 Infection in Newborn Mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53(8): 3416-21.

Khandia R., Munjal A., Dhama K., Karthik. K., Tiwari R., Malik Y. S., Singh R. K., Chaicumpa W. «Modulation of Dengue/Zika Virus Pathogenicity by Antibody-Dependent Enhancement and Strategies to Protect Against Enhancement in Zika Virus Infection». *Frontiers in Immunology.* 2018; 9: 597.

Klok F.A., Kruij M., J.H.A., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D.A.M.P.J., Kant K.M., Kaptein F.H.J., van Paassen J., Stals M.A.M., Huisman M.V., Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-147.

Klopfenstein T., Zayet S., Lohse A., Balblanc J.C., Badie J., Royer P.Y., Toko L., Mezher C., Kadiane-Oussou N.J., Bossert M., Bozgan A.M., Charpentier A., Roux M.F., Contreras R., Mazurier I., Dussert P., Gendrin V., Conrozier T. Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients. *Med Mal Infect.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.05.001>.

Knorr J.P., Colomy V., Mauriello C.M., Ha S. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: A single-center observational analysis. *J Med Virol.* First published: 17 June 2020 <https://doi.org/10.1002/jmv.26191>.

Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.-J., Harjola V.P., Huisman M.V., Humbert M., Jennings C.S., Jiménez D., Kucher N., Lang I.M., Lankeit M., Lorusso R., Mazzolai L., Meneveau N., Áinle F.N., Prandoni P., Pruszczyk P., Righini M., Torbicki A., Van Belle E., Zamorano J.L. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur. Heart J.* 2020; 41(4): 543–603.

Kramer N., Meyer T.J., Meharg J., Cece R.D., Hill N.S. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(6):1799-1806.

Lee D.W., Gardner R., Porter D. L., Louis Ch.U., Ahmed N., Jensen M., Grupp S.A., Mackall C.L. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood.* 2014; 124(2): 188–195.

Lee F.E., Walsh E.E., Falsey A.R. The Effect of Steroid Use in Hospitalized Adults With Respiratory Syncytial Virus-Related Illness. *CHEST* 2011; 140(5): 1155–1161.

Lemyze M., Mallat J., Nigeon O., Barrailler S., Pepy F., Gasan G., Vangrunderbeeck N., Grosset P., Tronchon L., Thevenin D. Rescue therapy by switching to total face mask after failure of face mask-delivered noninvasive ventilation in do-not-intubate patients in acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 2013; 41(2): 481-488.

Levi M., Toh C.H., Thachil J., Watson H.G. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2009; 145(1): 24-33.

Li H., Chen C., Hu F., Wang J., Zhao Q., Gale R.P., Liang Y. Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARSCoV-2, SARS-CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia.* 2020; 34(6): 1503-1511.

Li L., Zhang W., Hu Y., Tong X., Zheng Sh., Yang J., Kong Y., Ren L., Wei Q., Mei H., Hu C., Tao C., Yang R., Wang J., Yu Y., Guo Y., Wu X., Xu Zh., Zeng L., Xiong N., Chen L., Wang J., Man N., Liu Y., Xu H., Deng E., Zhang X., Li Ch., Wang C., Su Sh., Zhang L., Wang J., Wu Y., Liu Zh. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* Published online June 3, 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10044>

Lindenauer P.K., Stefan M.S., Shieh M.S., Pekow P.S., Rothberg M.B., Hill N.S. Outcomes associated with invasive and noninvasive ventilation among patients hospitalized with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern Med.* 2014;174(12):1982-1993.

Litjós J.F., Leclerc M., Chochois C., Monsallier J.M., Ramakers M., Auvray M., Merouani K. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1743-1746.

- Lowe G.D. Virchow's triad revisited: abnormal flow. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2003; 33(5-6): 455-457.
- Luo P., Liu Y., Qiu L., Liu X., Liu D., Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol.* 2020; 92(7): 814-818.
- Magagnoli, J., Narendran, S., Pereira, F., Cummings, T.H., Hardin, J.W., Sutton, S.S., Ambati, J., Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with COVID-19, *Med* 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.06.001>.
- Mahévas M., Tran V.T., Roumier M., Chabrol A., Paule R., Guillaud C., Fois E., Lepeule R., Szwebel T.A., Lescure F.X., Schlemmer F., Matignon M., Khellaf M., Crickx E., Terrier B., Morbieu C., Legendre P., Dang J., Schoindre Y., Pawlotsky J.M., Michel M., Perrodeau E., Carlier N., Roche N., de Lastours V., Ourghanlian C., Kerneis S., Ménager P., Mouthon L., Audureau E., Ravaud P., Godeau B., Gallien S., Costedoat-Chalumeau N. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ.* 2020; 369: m1844.
- Maier C.L., Truong A.D., Auld S.C., Polly D.M., Tanksley C.L., Duncan A. COVID-19-associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia? *Lancet.* 2020; 395(10239): 1758-1759.
- Malbouisson L.M., Muller J.C., Constantin J.M., Lu Q., Puybasset L., Rouby J.J. Computed tomography assessment of positive end-expiratory pressure-induced alveolar recruitment in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163(6): 1444-1450.
- Marini J.J., Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA.* 2020; 323(22): 2329.
- Meade M.O., Cook D.J., Guyatt G.H., Slutsky A.S., Arabi Y.M., Cooper D.J., Davies A.R., Hand L.E., Zhou Q., Thabane L., Austin P., Lapinsky S., Baxter A., Russell J., Skrobik Y., Ronco J.J. Stewart TE Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008; 299(6): 637.
- Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395(10229): 1033-1034.
- Mella A., Mingozzi S., Gallo E., Lavacca A., Rossetti M., Clari R., Randone O., Maffei S., Salomone M., Imperiale D., Biancone L. Case series of six kidney transplanted patients with COVID-19 pneumonia treated with tocilizumab. *Transpl Infect Dis.* First published: 05 June 2020 <https://doi.org/10.1111/tid.13348>
- Menter T., Haslbauer J.D., Nienhold R., Savic S., Deigendesch H., Frank S., Turek D., Willi N., Pargger H., Bassetti S., Leuppi J.D., Cathomas G., Tolnay M., Mertz K.D., Tzankov A. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology.* 2020. (Published online Article Accepted 4 May 2020) <https://doi.org/10.1111/his.14134>
- Mercat A., Richard J.C., Vielle B., Jaber S., Osman D., Diehl J.L., Lefrant J.Y., Prat G., Richecoeur J., Nieszkowska A., Gervais C., Baudot J., Bouadma L., Bro-

chard L. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008; 299(6): 646.

Middeldorp S., Coppens M., van Haaps T.F., Foppen M., Vlaar A.P., Müller M.C.A., Bouman C.C.S., Beenen L.F.M., Kootte R.S., Heijmans J., Smits L.P., Bonta P.I., van Es N. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020. First published: 05 May 2020 <https://doi.org/10.1111/jth.14888>

MM treatment guide for critically ill patients with COVID-19. <https://med.umich.edu/surgery/mcccn/documents/MM-COVID-19-GUIDE-FINAL-3-29-2020.pdf> (Accessed on July 27, 2020)

Momattin H., Mohammed K., Zumla A., Memish Z.A., Al-Tawfiq J.A. Therapeutic Options for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) – possible lessons from a systematic review of SARS-CoV therapy. *International Journal of Infectious Diseases*. 2013; 17(10): e792-e798.

Morena V., Milazzo L., Oreni L., Bestetti G., Fossali T., Bassoli C., Torre A., Cosu M.V., Minari C., Ballone E., Perotti A., Mileto D., Niero F., Merli S., Foschi A., Vimercati S., Rizzardini G., Sollima S., Bradanini L., Galimberti L., Colombo R., Micheli V., Negri C., Ridolfo A.L., Meroni L., Galli M., Antinori S., Corbellino M. Off-label use of tocilizumab for the treatment of SARS-CoV-2 pneumonia in Milan, Italy. *Eur J Intern Med*. 2020; 76: 36-42.

Naesens L., Guddat L.W., Keough D.T., van Kuilenburg A.B. P., Meijer J., Voorde J.V., Balzarini J. Role of human hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase in activation of the antiviral agent T-705 (favipiravir). *Molecular Pharmacology* 2013; 84(4): 615-629.

Nahum J., Morichau-Beauchant T., Daviaud F., Echegut P., Fichet J., Maillet J.M., Thierry S. Venous Thrombosis Among Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Netw Open*. 2020; 3(5): e2010478.

Naksuk N., Lazar S., Peeraphatdit T. (Bee) Cardiac safety of off-label COVID-19 drug therapy: a review and proposed monitoring protocol. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2020; 9(3): 215-221.

Oxley T.J., Mocco J., Majidi S., Kellner C.P., Shoirah H., Singh I.P., De Leacy R.A., Shigematsu T., Ladner T.R., Yaeger K.A., Skliut M., Weinberger J., Dangayach N.S., Bederson J.B., Tuhim S., Fifi J.T. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of COVID-19 in the Young. *N Engl J Med*. 2020; 382(20): e60.

Panigada M., Bottino N., Tagliabue P., Grasselli G., Novembrino C., Chantarangkul V., Pesenti A., Peyvandi F., Tripodi A. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(7): 1738-1742.

Paranjpe I., Fuster V., Lala A., Russak A.J., Glicksberg B.S., Levin M.A., Charney A.W., Narula J., Fayad Z.A., Bagiella E., Zhao S., Nadkarni G.N. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76(1): 122-124.

Paton N.I., Aboulhab J. Hydroxychloroquine, Hydroxyurea and Didanosine as Initial Therapy for HIV-infected Patients With Low Viral Load: Safety, Efficacy and Resistance Profile After 144 Weeks. *HIV Medicine* 2005; 6: 13-20.

Poissy J., Goutay J., Caplan M., Parmentier E., Duburcq T., Lassalle F., Jeanpierre E., Rauch A., Labreuche J., Susen S. Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation*. 2020; 142(2): 184-186.

Pontali E., Volpi S., Antonucci G., Castellaneta M., Buzzi D., Tricerri F., Angelelli A., Caorsi R., Feasi M., Calautti F., Castagnola E., Rollandi G.A., Ravelli A., Cassola G., Gattorno M. Safety and efficacy of early high-dose IV anakinra in severe COVID-19 lung disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 146(1): 213-215.

Poponick J.M., Renston J.P., Bennett R.P., Emerman C.L. Use of a ventilatory support system (BiPAP) for acute respiratory failure in the emergency department. *Chest*. 1999;116(1):166-171.

Preliminary Report of the Favipiravir Observational Study in Japan. 2020/5/15 [Электронный ресурс]. URL:https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_en_200529.pdf (Accessed on November 11, 2020).

Price C.C., Altice F.L., Shyr Y., Koff A., Pischel L., Goshua G., Azar M.M., Mcmanus D., Chen S.C., Gleeson S.E., Britto C.J., Azmy V., Kaman K., Gaston D.C., Davis M., Burrello T., Harris Z., Villanueva M.S., Aoun-Barakat L., Kang I., Seropian S., Chupp G., Bucala R., Kaminski N., Lee A.I., LoRusso P.M., Topal J.E., Dela Cruz C., Malinis M. Tocilizumab Treatment for Cytokine Release Syndrome in Hospitalized COVID-19 Patients: Survival and Clinical Outcomes. *Chest*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.06.006>

Ranieri V.M., Eissa N.T., Corbeil C., Chassé M., Braidy J., Matar N., Milic-Emili J. Effects of positive end-expiratory pressure on alveolar recruitment and gas exchange in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1991; 144(3 Pt 1): 544-551.

Ranucci M., Ballotta A., Di Dedda U., Bayshnikova E., Dei Poli M., Resta M., Falco M., Albano G., Menicanti L. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1747-1751.

Rawson T.M., Moore L.S.P., Zhu N., Ranganathan N., Skolimowska K., Gilchrist M., Satta G., Cooke G., Holmes A. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis*. Published online May 2, 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa530>

RECOVERY Collaborative Group. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 – Preliminary Report. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1.full.pdf> (Accessed on July 13, 2020)

RECOVERY trial investigators. No clinical benefit from use of hydroxychloroquine in hospitalised patients with COVID-19. <https://www.recoverytrial.net/news/statement-from-the-chief-investigators-of-the-randomised-evaluation-of-COVID-19-therapy-recovery-trial-on-hydroxychloroquine-5-june-2020-no-clinical-benefit-from-use-of-hydroxychloroquine-in-hospitalised-patients-with-COVID-19> (Accessed on July 13, 2020).

RECOVERY trial investigators. No clinical benefit from use of lopinavir-ritonavir in hospitalised COVID-19 patients studied in RECOVERY. <https://www.recoverytrial.net/news/no-clinical-benefit-from-use-of-lopinavir-ritonavir-in-hospitalised-COVID-19-patients-studied-in-recovery> (Accessed on July 13, 2020).

Rochweg B., Brochard L., Elliott M.W., Hess D., Hill N.S., Nava S., Navalesi P., Antonelli M., Brozek J., Conti G., Ferrer M., Guntupalli K., Jaber S., Keenan S., Mancebo J., Mehta S., Raoof S. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: non-invasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J.* 2017; 50(2): 1602426.

Rodríguez A., Ferri C., Martin-Loeches I., Díaz E, Masclans J.R., Gordo F., Sole-Violán J., Bodí M., Avilés-Jurado F.X., Trefler S., Magret M., Moreno G., Reyes L.F., Marin-Corral J., Yebenes J.C., Esteban A., Anzueto A., Aliberti S., Restrepo M.I. Risk Factors for Noninvasive Ventilation Failure in Critically Ill Subjects With Confirmed Influenza Infection., Grupo Español de Trabajo Gripe A Grave (GET-GAG)/Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) Working Group, 2009-2015 H1N1 SEMICYUC Working Group investigators *Respir Care.* 2017; 62(10): 1307-1315.

Roschewski M., Lionakis M.S., Sharman J.P., Roswarski J., Goy A., Monticelli M.A., Roshon M., Wrzesinski S.H., Desai J.V., Zarakas M.A., Collen J., Rose K., Hamdy A., Izumi R., Wright G.W., Chung K.K., Baselga J., Staudt L.M., Wilson W.H. Inhibition of Bruton tyrosine kinase in patients with severe COVID-19. *Sci Immunol.* 2020;5(48): eabd0110. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abd0110>

Rosenberg E.S., Dufort E.M., Udo T., Wilberschied L.A., Kumar J., Tesoriero J., Weinberg P., Kirkwood J., Muse A., DeHovitz J., Blog D.S., Hutton B., Holtgrave D.R., Zucker H.A. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA.* 2020; 323(24): 2493.

Russell C.D., Millar J.E., Baillie J. K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020; 395(10223): 473-475.

Sachdeva C., Wadhwa A., Kumari A., Hussain F., Jha P., Kaushik N.K. In silico Potential of Approved Antimalarial Drugs for Repurposing Against COVID-19. *OMICS: A Journal of Integrative Biology.* 2020; 24(10): 568-580.

Santa Cruz R., Rojas J.I., Nervi R., Heredia R., Ciapponi A. High versus low positive end-expiratory pressure (PEEP) levels for mechanically ventilated adult patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 6: CD009098.

Schmidt M., Horvath-Puho E., Thomsen R. W., Smeeth L., Sørensen H. T. Acute infections and venous thromboembolism. *J. Intern. Med.* 2012; 271(6): 608-618.

Sciascia S., Aprà F., Baffa A., Baldovino S., Boaro D., Boero R., Bonora S., Calcagno A., Cecchi I., Cinnirella G., Converso M., Cozzi M., Crosasso P., De Iaco F., Di Perri G., Eandi M., Fenoglio R., Giusti M., Imperiale D., Imperiale G., Livigni S., Manno E., Massara C., Milone V., Natale G., Navarra M., Oddone V., Osella S., Piccioni P., Radin M., Roccatello D., Rossi D. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. *Clin Exp Rheumatol.* 2020; 38(3): 529-532.

Seguin A., Galicier L., Boutboul D., Lemiale V., Azoulay E. Pulmonary involvement in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Chest.* 2016; 149:1294-301.

Shang L., Zhao J., Hu Y., Du R., Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet* 2020; 395(10225): 683-684.

Shimabukuro-Vornhagen A., Gödel Ph., Subklewe M., Stemmler H.J., Schlößer H.A., Schlaak M., Kochanek M., Böll B., von Bergwelt-Baildon M.S. Cytokine release syndrome. *Journal for Immunotherapy of Cancer.* 2018; 6(1): 56.

Shimizu M. Clinical Features of Cytokine Storm Syndrome. Springer Nature, Book Chapter. 2019; 31-41.

Shiraki K., Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacology & Therapeutics*. 2020; 209: 107512.

Shreshtha Sh., Kumar P., Sharma P., Sharma R. Cytokine Release Syndrome: An Overview on its Features and Management. *Journal of Pure and Applied Microbiology*. 2019; 13(1): 133–140.

Siemieniuk R.A., Bartoszko J.J., Ge L., Zeraatkar D., Izcovich A., Kum E., Pardo-Hernandez H., Rochwerf B., Lamontagne F., Han M.A., Liu Q., Agarwal A., Agoritsas T., Chu D.K., Couban R., Darzi A., Devji T., Fang B., Fang C., Flottorp S.A., Foroutan F., Heels-Ansdell D., Honarmand K., Hou L., Hou X., Ibrahim Q., Loeb M., Marcucci M., McLeod S.L., Motaghi S., Murthy S., Mustafa R.A., Neary J.D., Qasim A., Rada G., Riaz I.B., Sadeghirad B., Sekercioglu N., Sheng L., Sreekanta A., Switzer C., Tendal B., Thabane L., Tomlinson G., Turner T., Vandvik P.O., Vernooij R.W., Viteri-García A., Wang .Y, Yao L., Ye Z., Guyatt G.H., Brignardello-Petersen R. Drug treatments for COVID–19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2020; 370: m2980.

Slutsky A.S., Hudson L.D. PEEP or no PEEP--lung recruitment may be the solution. *N Engl J Med*. 2006; 354(17): 1839-1841.

Smee D. F., Hurst B. L., Egawa H., Takahashi K., Kadota T., Furuta Y. Intracellular metabolism of favipiravir (T-705) in uninfected and influenza A (H5N1) virus-infected cells. *Journal of Antimicrobial chemotherapy* 2009; 64(4): 741-746.

Smeeth L., Cook C., Thomas S., Hall A.J., Hubbard R., Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet* 2006; 367(9516): 1075–1079.

Soo Hoo G.W., Santiago S., Williams A.J. Nasal mechanical ventilation for hypercapnic respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease: determinants of success and failure. *Crit Care Med*. 1994; 22(8): 1253-1261.

Spencer F.A., Emery C., Lessard D., Anderson F., Emani S., Aragam J., Becker R.C., Goldberg R.J. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med*. 2006; 21(7): 722-727.

Spyropoulos A.C., Lipardi C., Xu J., Peluso C., Spiro Th.E., De Sanctis Y., Barnathan E.S., Raskob G.E. Modified IMPROVE VTE Risk Score and Elevated D-Dimer Identify a High Venous Thromboembolism Risk in Acutely Ill Medical Population for Extended Thromboprophylaxis. *TH Open Companion J. Thromb. Haemost*. 2020; 4(1): e59–e65.

Sterne J.A.C., Murthy S., Diaz J.V., Slutsky A.S., Villar J., Angus D.C., Annane D., Azevedo L.C.P., Berwanger O., Cavalcanti A.B., Dequin P.F., Du B., Emberson J., Fisher D., Giraudeau B., Gordon A.C., Granholm A., Green C., Haynes R., Heming N., Higgins J.P.T., Horby P., Jüni P., Landray M.J., Le Gouge A., Leclerc M., Lim W.S., Machado F.R., McArthur C., Meziani F., Møller M.H., Perner A., Petersen M.W., Savovic J., Tomazini B., Veiga V.C., Webb S., Marshall J.C. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID–19: A Meta-analysis. *WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID–19 Therapies (REACT) Working Group. JAMA*. 2020; 324(13): 1330.

Tajamul S., Hadda V., Madan K., Tiwari P., Mittal S., Khan M.A., Mohan A., Guleria R. Neurally-Adjusted Ventilatory Assist Versus Noninvasive Pressure Support Ventilation in COPD Exacerbation: The NAVA-NICE Trial. *Respir Care*. 2020; 65(1): 53-61.

Tams C., Stephan P., Euliano N., Gabrielli A., Martin A.D., Efron P., Patel R. Clinical decision support recommending ventilator settings during noninvasive ventilation. *J Clin Monit Comput.* 2019. <https://doi.org/10.1007/s10877-019-00409-6>

Tang N., Bai H., Chen X., Gong J., Li D., Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(5): 1094-1099.

Tang W., Cao Z., Han M., Wang Z., Chen J., Sun W., Wu Y., Xiao W., Liu S., Chen E., Chen W., Wang X., Yang J., Lin J., Zhao Q., Yan Y., Xie Z., Li D., Yang Y., Liu L., Qu J., Ning G., Shi G., Xie Q. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ.* 2020; 369: m1849.

Teijaro J.R. Cytokine storms in infectious diseases. *Seminars in Immunopathology.* 2017; 39(5): 501–503.

Testa S., Prandoni P., Paoletti O., Morandini R., Tala M., Dellanoce C., Giorgi-Pierfranceschi M., Betti M., Battista Danzi G., Pan A., Palareti G. Direct oral anticoagulant plasma levels' striking increase in severe COVID–19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: The Cremona experience. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(6): 1320-1323.

Teuwen L.A., Geldhof V., Pasut A., Carmeliet P. COVID–19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20(7): 389-391.

Tisoncik J.R., Korth M.J., Simmons C.P., Farrar J., Martin Th.R.. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiology and molecular biology reviews: MMBR.* 2012; 76(1): 16–32.

Treon S.P., Castillo J.J., Skarbnik A.P., Soumerai J.D., Ghobrial I.M., Guerrero M.L., Meid K., Yang G. The BTK inhibitor ibrutinib may protect against pulmonary injury in COVID–19-infected patients. *Blood.* 2020; 135(21): 1912-1915.

UK Government press release. World first coronavirus treatment approved for NHS use by government <https://www.gov.uk/government/news/world-first-coronavirus-treatment-approved-for-nhs-use-by-government> (Accessed on July 13, 2020)

US FDA. Remdesivir letter of EUA. <https://www.fda.gov/media/137564/download> (Accessed on July 13, 2020).

Vignaux L., Vargas F., Roeseler J., Tassaux D., Thille A.W., Kossowsky M.P., Brochard L., Jolliet P. Patient-ventilator asynchrony during non-invasive ventilation for acute respiratory failure: a multicenter study. *Intensive Care Med.* 2009; 35(5): 840.

Vitacca M. New things are not always Better: proportional assist ventilation vs. pressure support ventilation. *Intensive Care Med.* 2003; 29(7): 1038-1040.

Walkey A.J., Del Sorbo L., Hodgson C.L., Adhikari N.K.J., Wunsch H., Meade M.O., Ulyryk E., Hess D., Talmor D.S., Thompson B.T., Brower R.G., Fan E. Higher PEEP versus Lower PEEP Strategies for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2017; 14(Supplement_4): S297-303.

Wang Ch., Li W., Drabek D., Okba N.M. A., van Haperen R., Osterhaus A.D. M. E., van Kuppeveld F.J. M., Haagmans B.L., Grosveld F., Bosch B.-J. A Human Monoclonal Antibody Blocking SARS-CoV-2 Infection. *Nature Communications.* 2020; 11(1): <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16256-y>.

Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323(1): 1061.

Wang L., Sengupta N., Baser O. Risk of venous thromboembolism and benefits of prophylaxis use in hospitalized medically ill US patients up to 180 days post-hospital discharge. *Thromb. J*. 2011; 9: 15.

Wang Y., Zhang D., Du G., Du R., Zhao J., Jin Y., Fu S., Gao L., Cheng Z., Lu Q., Hu Y., Luo G., Wang K., Lu Y., Li H., Wang S., Ruan S., Yang C., Mei C., Wang Y., Ding D., Wu F., Tang X., Ye X., Ye Y., Liu B., Yang J., Yin W., Wang A., Fan G., Zhou F., Liu Z., Gu X., Xu J., Shang L., Zhang Y., Cao L., Guo T., Wan Y., Qin H., Jiang Y., Jaki T., Hayden F.G., Horby P.W., Cao B., Wang C. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020; 395(10236): 1569.

White D., MacDonald S., Bull T., Hayman M., de Monte-Verde-Robb R., Sapsford D., Lavinio A., Varley J., Johnston A., Besser M., Thomas W. Heparin resistance in COVID-19 patients in the intensive care unit. *J Thromb Thrombolysis*. 2020; 50(2): 287-291.

WHO R&D Blueprint COVID-19: Informal consultation on the potential inclusion of Favipiravir in a clinical trial [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/publications/item/who-r-d-blueprint-COVID-19-informal-consultation-on-the-potential-inclusion-of-favipiravir-in-a-clinical-trial> (Accessed on July 27, 2020)

WHO. «Solidarity» clinical trial for COVID-19 treatments: Update on hydroxychloroquine. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-COVID-19-treatments> (Accessed on July 13, 2020).

WHO. WHO discontinues hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir treatment arms for COVID-19. <https://www.who.int/news-room/detail/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-COVID-19> (Accessed on July 13, 2020)

Wichmann D., Sperhake J.P., Lütgehetmann M., Steurer S., Edler C., Heinemann A., Heinrich F., Mushumba H., Kniep I., Schröder A.S., Burdelski C., de Heer G., Nierhaus A., Frings D., Pfeufferle S., Becker H., Bredereke-Wiedling H., de Weerth A., Paschen H.R., Sheikhzadeh-Eggers S., Stang A., Schmiedel S., Bokemeyer C., Addo M.M., Aepfelbacher M., Püschel K., Kluge S. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Ann Intern Med*. 2020. <https://doi.org/10.7326/m20-2003>

Winck J.C., Azevedo L.F., Costa-Pereira A., Antonelli M., Wyatt J.C. Efficacy and safety of non-invasive ventilation in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema—a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2006; 10(2): R69.

Wong J.P., Viswanathan S., Wang M., Sun L.-Q., Clark G.C. Current and future developments in the treatment of virus-induced hypercytokinemia. *Future Medicinal Chemistry*. 2017; 9(2): 169-178.

World Health Organization. (2020). Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO (Accessed on July 13, 2020)

Wunderink R.G., Hill N.S. Continuous and periodic applications of noninvasive ventilation in respiratory failure. *Respir Care*. 1997; 42: 394.

Wysocki M., Richard J.C., Meshaka P. Noninvasive proportional assist ventilation compared with noninvasive pressure support ventilation in hypercapnic acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2002; 30(2): 323-329.

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* 2020;117(20):10970-10975.

Ye Zh., Rochweg B., Wang Y., Adhikari N.K., Murthy S., Lamontagne F., Fowler R.A., Qiu H., Wei L., Sang L., Loeb M., Shen N., Huang M., Jiang Zh., Arabi Y.M., Colunga-Lozano L.E., Jiang L., Koh Y., Liu D., Liu F., Phua J., Shen A., Huo T., Du B., Zhai S., Guyatt G.H. Treatment of patients with nonsevere and severe coronavirus disease 2019: an evidence-based guideline. *CMAJ* 2020; 192(20): E536-E545.

Yin S., Huang M., Li D., Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2020. Published online: 03 April 2020 <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02105-8>

Zeldin R. K., Petruschke R. A. Pharmacological and therapeutic properties of ritonavir-boosted protease inhibitor therapy in HIV-infected patients. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2004; 53(1): 4-9.

Zhang Q., Ju Y., Ma Y., Wang T. N-acetylcysteine Improves Oxidative Stress and Inflammatory Response in Patients With Community Acquired Pneumonia: A Randomized Controlled Trial. *Medicine* 2018; 97(45): e13087.

Глава 13

Характеристика пациентов, исходы и прогноз при COVID–19: опыт Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

(Бакулин И.Г., Чижова О.Ю., Скалинская М.И., Прокофьева Н.А.)

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID–19), ее такие отличительные особенности как, тяжесть течения, осложнения, высокая летальность, требуют быстрых действий как со стороны общественного здравоохранения, так и со стороны медицинской общественности, направленных на ликвидацию очагов заражения, поиск новых эффективных противовирусных препаратов, патогенетической терапии и мер профилактики (*Zhu N. et al., 2020*). Для решений этих задач большое значение имеет обмен полученным опытом, анализ результатов, что позволяет значительно расширить наши представления о новом заболевании, определить группы риска, прогнозировать течение и исходы.

В настоящее время известно, что прогноз исходов COVID–19 во многом определяется как возрастом больного, так и его коморбидным фоном (*Driggin E. et al., 2020; Xu Z. et al., 2020; Ruan Q. et al., 2020; Драпкина О.М. и соавт., 2020*).

Наиболее тяжелые формы болезни наблюдаются у пациентов пожилого возраста с быстрым прогрессированием поражения нижних дыхательных путей, пневмонией, острой дыхательной недостаточностью, острым респираторным дистресс-синдромом, сепсисом или септическим шоком (*Xu Z. et al., 2020; Wu Z. and McGoo-gan J. M., 2019; Ruan Q. et al., 2020; Bangash M. N. et al., 2020*). Так, эпидемиологами Центра по контролю и профилактике заболеваний проводилась оценка 4226 случаев COVID–19 в США по таким значимым исходам как госпитализация, нахождение в отделение интенсивной терапии, а также смерть и было продемонстрировано выраженное влияние возраста (особенно ≥ 60 лет) на смертность (*Covid C. D. and Team R., 2020*).

Среди сердечно-сосудистых заболеваний преобладают артериальные гипертензии (около 15%), миокардиты (около 10%), сахарный диабет (7,4–20%) и ИБС (около 2,5%). Больные COVID–19 и сердечно-сосудистой коморбидностью имеют высокую вероятность развития тяжелого респираторного дистресс-синдрома и летального исхода. Остро возникшая дисфункция сердца и острого респираторного дистресс-синдрома рассматриваются в качестве предикторов неблагоприятного прогноза (*Driggin E. et al., 2020; Ruan Q. et al., 2020*).

Сахарный диабет (СД) относят к факторам риска ухудшения течения и развития тяжелых форм COVID–19 и смертности от нее. Риск развития тяжелых форм по разным источникам составляет от 16,2 до 9,2% и

зависит от возраста (в наиболее высоком риске находятся пожилые пациенты), наличия других заболеваний (пациенты с сопутствующими серьезными хроническими заболеваниями сердца, легких) и контроля гликемии (высокий риск при плохом контроле, большом стаже СД, наличии сосудистых осложнений). Хроническая гипергликемия вызывает дисфункцию иммунной системы и увеличивает риск заболеваемости и смертности из-за любой инфекции, включая COVID-19. При сахарном диабете, особенно с сосудистыми осложнениями, увеличен риск почечных и сердечных осложнений (*Xu Z. et al., 2020; Wu Z. and McGoogan J. M., 2019; Ruan Q. et al., 2020*).

Типичными признаками заражения SARS-CoV-2 являются лихорадка и респираторные симптомы. Тем не менее, у многих зараженных выявляются также такие расстройства желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) как диарея, рвота и боль в животе. PHK SARS-CoV-2 обнаруживаются в соскобах и мазках из прямой кишки, а также в образцах кала некоторых пациентов. Более того, вирусные частицы могут присутствовать в кале даже после устранения вируса из верхних дыхательных путей.

Рецепторы ACE-2, используемые вирусом для проникновения в клетку, активно экспрессируются в эпителии ЖКТ (*Wu Z. and McGoogan J. M., 2019*).

Наиболее тяжело COVID-19 протекает у пожилых пациентов с тяжелой сопутствующей патологией. Однако и у молодых людей без хронических заболеваний также могут возникнуть потенциально летальные осложнения, такие как молниеносный миокардит и диссеминированная внутрисосудистая коагулопатия (ДВС-синдром) (*Madjid M. et al., 2020; Драпкина О.М. и соавт., 2020*).

Нами были проанализированы результаты работы центра по лечению больных новой коронавирусной инфекцией СЗГМУ им. И.И. Мечникова (*Сайганов С.А. и соавт., 2020*).

За период с 05.05.2020 по 23.07.2020 г. в центр госпитализированы 891 человек, средний возраст – $77 \pm 17,01$ лет. Летальный исход зарегистрирован у 79 человек (средняя летальность – 8,8%). Методом случайной выборки проведен анализ истории болезней 129 человек, средний возраст $58,98 \pm 15,06$ лет: 67 мужчин (51,9%), средний возраст – $57,85 \pm 16,36$ лет; 62 женщины (48,1%), средний возраст – $60,21 \pm 13,55$ лет. Статистическая обработка результатов исследования выполнялась с применением пакета прикладных программ «Statistica 12 for Windows», достоверность различий двух относительных величин оценивалась по t-критерию Стьюдента ($t > 2$, $p < 0,05$).

В клинической картине преобладали симптомы интоксикации и дыхательной недостаточности. К моменту госпитализации лихорадка была у 119 человек (92,2%). В большинстве случаев (76,5%) лихорадка носила фебрильный характер и лишь у 28 больных (23,5%) регистрировалась субфебрильная лихорадка. Продолжительность

лихорадки к моменту госпитализации составила в среднем $7,7 \pm 3,7$ дней.

Анализ данных по наличию и выраженности *дыхательной недостаточности* (ДН) при поступлении в клинику показал, что ДН отсутствовала у 8 больных (6,3%), ДН 1 степени выявлена у 41 чел (32%), ДН 2 степени – у 36 (28,16%), ДН 3 степени – у 43 чел. (33,6%) соответственно.

Анализ наличия и частоты встречаемости *сопутствующей патологии* в изучаемой группе пациентов показал (рис. 13.1), что патология сердечно-сосудистой системы была выявлена у 87 человек (67,4%), при этом ИБС – у 34 (26,4%), гипертоническая болезнь (ГБ) – у 86 (66,7%), а у 33 пациентов (25,6%) сочетание ИБС и ГБ.

Согласно литературным данным, сахарный диабет и ожирение являются факторами риска тяжелого течения COVID–19. В изучаемой группе наличие СД 2 типа в анамнезе выявлено у 30 человек (23,3%), ожирение – у 44,2%, при этом ожирение 1 степени – у 30 чел. (23,2%), 2 степени – у 15 чел. (11,6%), 3 степени – у 12 чел. (9,3%).

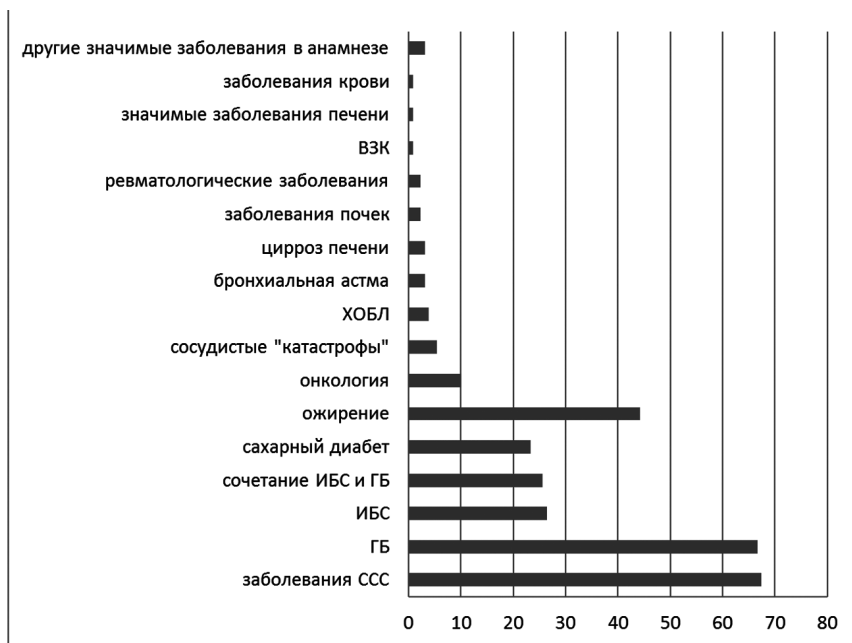


Рис. 13.1. Структура сопутствующей патологии (в %)

В зависимости от выраженности поражения легких по данным КТ все пациенты были распределены на 4 группы. Поражение легких с картиной КТ 3–4 встречалось у 58% изучаемой группы (рис. 13.2).

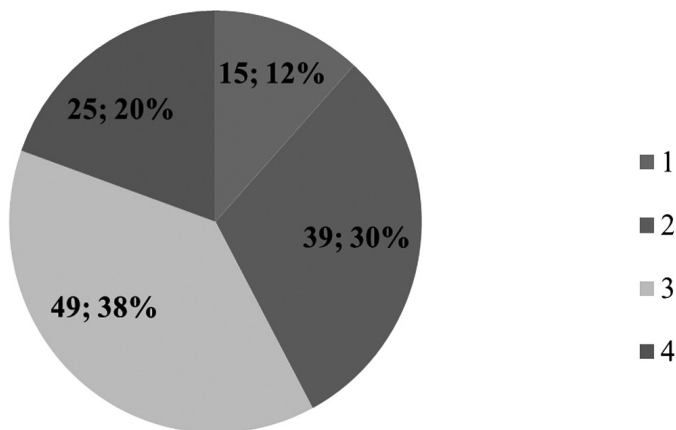


Рис. 13.2. Распределение пациентов в зависимости от КТ-картины поражения лёгких

У пациентов с отсутствием ДН на момент госпитализации на КТ выявлялось поражение лёгких только 1 или 2 степени (рис. 13.3). У пациентов с ДН 3 степени преимущественно (86,1%) объём изменений в лёгких по данным КТ составлял более 50%.

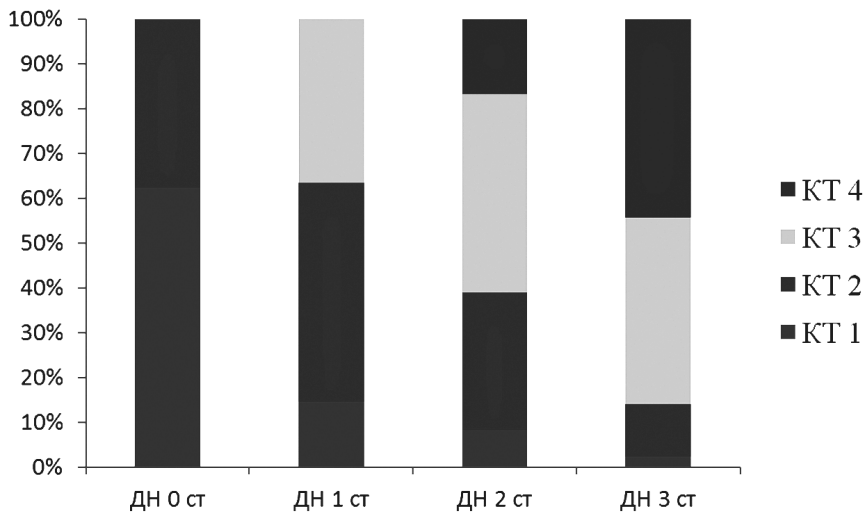


Рис. 13.3. Объём поражения лёгких (КТ) в зависимости от степени ДН

Терапевтические подходы при COVID-19

Всем больным, имеющим высокий риск бактериальной суперинфекции на фоне иммуносупрессивной терапии, проводилась антибактериальная терапия (респираторные фторхинолоны, цефалоспорины 3 и 4 поколения, карбапенемы, линезолид и др.).

Выбор антибиотика и способ введения осуществлялся на основании оценки тяжести состояния пациента, наличия сопутствующих заболеваний и результатов микробиологической диагностики. Кроме того, все пациенты получали антикоагулянтную терапию низкомолекулярными гепаринами (НМГ) в профилактических или лечебных дозах. На рис. 13.4 представлены частота использования различных групп препаратов в период лечения в клинике. При появлении клинико-лабораторных признаков «цитокинового» шторма применялись антицитокиновые препараты (АЦП): генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и ингибиторы янус-киназа, а также глюкокортикостероиды (ГКС).

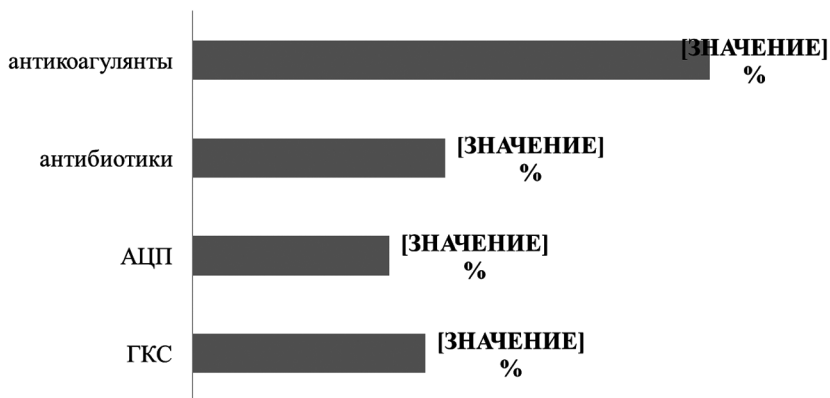


Рис. 13.4. Применение лекарственных препаратов (по классам) в стационаре (%)

Внезапное нарастание клинических проявлений через 1-2 недели от момента начала заболевания (появление или нарастание ДН, снижение сатурации), сохраняющаяся или вновь появившаяся фебрильная лихорадка, выраженная лимфопения в общем анализе крови, значительное повышение уровня D-димера (>1500) или его быстрое нарастание и/или повышение уровня СРБ>75 мг/л, интерстициальное поражение легких по КТ расценивали как проявления «цитокинового шторма» и ОРДС. С увеличением тяжести поражения лёгких нарастали уровни СРБ, ферритина и лимфопении (табл. 13.1).

Таблица 13.1

Лабораторные маркеры цитокинового шторма при разных данных КТ лёгких

Параметр	Степень поражения по КТ	Среднее значение	Среднеквадратичная средняя ошибка
Ферритин	3	921,5	149,2
	4	1092,8	149,75
СРБ	3	99,1	7,78
	4	145,8	19,11
лимфоциты	3	1,6	0,34
	4	0,9	0,09

С целью подавления цитокинового шторма и в качестве упреждающей противовоспалительной терапии использовались АЦП (тоцилизумаб и сарилумаб – моноклональные антитела к рецептору ИЛ-6, а также ингибитор янус-киназ – барицитиниб), ГКС. При отсутствии эффекта от ингибитора янус-киназ пациент переводился на моноклональные антитела к рецептору ИЛ-6 с отменой первого.

АЦП получили 49 чел. (38.0%), наиболее часто (в 57% случаев) использовался сарилумаб (рис. 13.5).

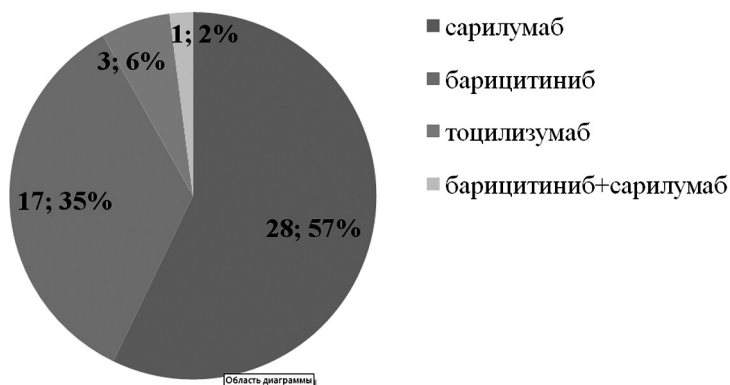


Рис. 13.5. Антицитокиновая терапия: частота использования различных препаратов

Исходы заболевания

Проведен анализ исходов заболевания (выздоровели, умерли) в зависимости от возрастных, гендерных характеристик, наличия сопутствующих заболеваний, а также клинико-лабораторных показателей.

Анализ имеющихся данных показал, что средний возраст выздоровевших пациентов составил $56,48 \pm 14,64$ лет, в то время, как умерших – $67,56 \pm 13,17$ лет (t -критерий = $-3,56$, $p = 0,00005$).

Работы различных авторов указывают на большую летальность и более тяжелое течение COVID–19 при наличии у пациентов коморбидности, в частности СД, ожирения и т.д. При анализе исходов у пациентов в зависимости от ИМТ и наличия ожирения в изучаемой группе (рис. 13.6) достоверной связи не выявлено ($p = 0,378$).

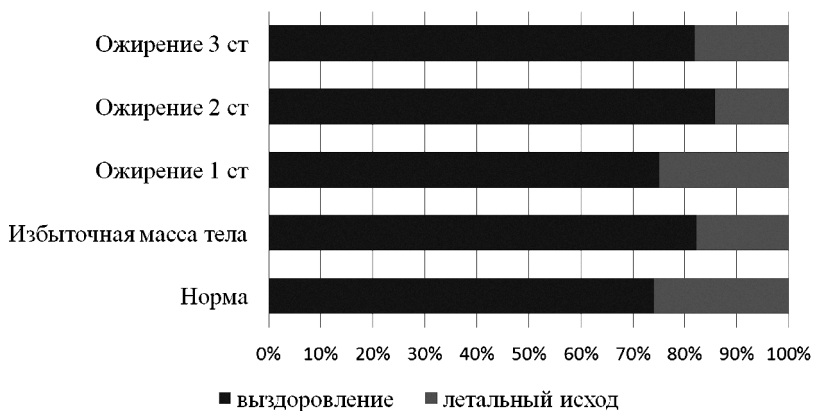


Рис. 13.6. Исходы заболевания в зависимости от ИМТ

Анализ исходов госпитализации в изучаемой группе в зависимости от наличия таких сопутствующих заболеваний, как ИБС, ГБ, СД также показал, что достоверной связи между исходами и данными заболеваниями выявлено не было (табл. 13.2), что может быть связано с небольшой выборкой пациентов. При этом в случае наличия у пациента указанной сопутствующей патологии летальные исходы регистрировались все же чаще, что позволяет рассматривать в реальной клинической практике указанную коморбидность как фактор риска тяжелого течения и неблагоприятного прогноза.

Таблица 13.2

Анализ исходов госпитализации по поводу COVID–19 в зависимости от сопутствующей патологии

Сопутствующая патология	Выздоровление	Летальный исход	Наличие связи
ИБС нет	83,2%	16,8%	χ^2 Пирсона $p=0,05641$
ИБС есть	67,7%	32,3%	
ГБ нет	83,7%	16,3%	χ^2 Пирсона $p=0,35850$
ГБ есть	76,7%	23,3%	
СД нет	80,8%	19,2%	χ^2 Пирсона $p=0,37798$
СД есть	73,3%	26,7%	
			ТКФ $p=0,26075$

При анализе исходов COVID–19 в изучаемой группе в зависимости от лабораторных показателей при поступлении были выявлено, что в случае летального исхода средние значения таких показателей, как СРБ, ферритин, АСТ, Д-димер и нейтрофилы достоверно выше, а таких показателей, как лимфоциты и тромбоциты достоверно ниже (табл. 13.3). Полученные результаты позволяют рассматривать указанные показатели как предикторы неблагоприятного исхода.

Таблица 13.3

Результаты лабораторных параметров, в которых выявлены достоверные различия в зависимости от исходов госпитализации

Показатель	Среднее значение (выздоровление)	Среднее значение (летальный исход)	t-критерий	p
СРБ	68,78±52,85	150,3±90,0	-6,03488	0,000000
Ферритин	873,48±844,70	1438,5±1101,3	-2,55339	0,012194
АСТ	62,13±41,78	88,0±83,3	-2,01792	0,046450
Нейтрофилы	5,02±5,83	7,9±5,0	-2,30741	0,022663
Лимфоциты	1,54±1,70	0,86±0,85	1,99522	0,048176
Тромбоциты	248,53±87,21	206,6±118,3	2,04770	0,042667
Д-димер	0,85±1,51	4,0±3,2	-6,62573	0,000000

Анализ исхода заболевания в зависимости от результатов пульсоксиметрии (SpO_2), показал, что пациенты с неблагоприятным исходом заболевания имели при поступлении достоверно более низкие значения SpO_2 , чем выздоровевшие пациенты (табл. 13.4), что также позволяет рассматривать указанный показатель как предиктор неблагоприятного исхода.

Таблица 13.4

Средние значения SpO₂ при различных исходах госпитализации

Показатель	Среднее значение (выздоровление)	Среднее значение (летальный исход)	t-критерий	p
SpO ₂ (начало госпитализации)	92,05±4,84	85,1±8,8	5,46293	0,000000
SpO ₂ (окончание госпитализации)	97,39±1,87	82,4±11,7	12,33664	0,000000

При анализе исхода заболевания в зависимости от степени поражения легких, установленной по результатам КТ, выявлена связь между тяжестью КТ-картины и исходом заболевания (χ^2 Пирсона $p=0,00007$). Так, все пациенты с минимальными характерными проявлениями по КТ (КТ-1) выздоровели, но по мере нарастания объема/распространенности поражения легких доля пациентов с неблагоприятным исходом прогрессивно увеличивалась, и в случаях субтотального объема/распространенности поражения легких (КТ-4) летальность составила 52%. Полученные результаты (рис. 13.7) позволяют рассматривать тяжесть поражения по КТ-данным как предиктор неблагоприятного исхода.

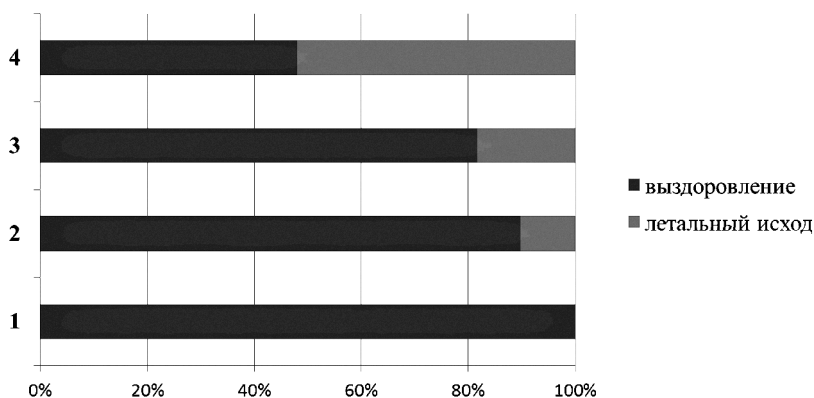


Рис. 13.7. Исход заболевания в зависимости от объема поражения легких (по КТ-данным)

Анализ исходов госпитализации в зависимости от варианта АЦП (табл. 13.5) показал, что летальный исход регистрировался достоверно чаще в случае отсутствия любого вида биологической терапии, хотя включение в схемы терапии АЦП не исключает фатального исхода.

Таблица 13.5

Анализ исходов госпитализации в зависимости от варианта АЦП

АЦП	Выздоровление	Летальный исход	Наличие связи
АЦП не назначался	72,50%	27,50%	χ^2 Пирсона $p=0,01909$
АЦП назначался	89,80%	10,20%	ГКФ $p=0,01464$
Барицитиниб не назначался	75,89%	24,11%	χ^2 Пирсона $p=0,02281$
Барицитиниб назначался	100,00%	0,00%	ГКФ $p=0,01355$
Сарилумаб не назначался	77,23%	22,77%	χ^2 Пирсона $p=0,954$
Сарилумаб назначался	85,71%	14,29%	ГКФ $p=0,435$

Заключение

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, клиническое течение, эффективность терапии и исходы COVID–19 во многом зависят от возраста пациентов и коморбидного фона, особенно ожирения, сахарного диабета и патологии сердечно-сосудистой системы. Предикторами неблагоприятного исхода следует рассматривать низкие значения сатурации кислорода, наличие дыхательной недостаточности, выраженный объем поражения легочной ткани (КТ-3-4) при поступлении в стационар, а также высокие значения СРБ, ферритина, маркеров цитолиза (АЛТ, АСТ), Д-димера, нейтрофилез, лимфопению, тромбоцитопению. Благоприятным предиктором исхода можно считать использование АЦП, что указывает на возможность более широкого применения биологической терапии. Следует отметить, что окончательные выводы об эффективных предикторах течения и исходов у пациентов с COVID–19 делать, безусловно, еще рано.

Список литературы

Драпкина О.М., Маев И.В., Бакулин И.Г. и др. Временные методические рекомендации: «Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID–19)» //Профилактическая медицина. 2020; 23(3): 2120-2152.

Сайганов С.А., Мазуров В.И., Бакулин И.Г. и др. Клиническое течение, эффективность терапии и исходы новой коронавирусной инфекции: предварительный анализ. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2020; 12(2): 27-48.

Bangash M. N., Patel J., Parekh D. COVID–19 and the liver: little cause for concern //The Lancet. Gastroenterology & Hepatology. 2020; 5(6): 529.

CDC COVID–19 Response Team. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID–19)–United States, February 12–March 16, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020; 69(12): 343-346.

Driggin E. et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID–19 pandemic. Journal of the American College of Cardiology. 2020; 75(18): 2352-2371.

Madjid M. et al. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review //JAMA cardiology. – 2020.

Ruan Q. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID–19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive care medicine. 2020; 46(5): 846-848.

Wu Z., McGoogan J. M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID–19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. Jama. 2020; 323(13): 1239-1242., doi: 10.1001/jama.2020.2648.

Xu Z. et al. Pathological findings of COVID–19 associated with acute respiratory distress syndrome //The Lancet respiratory medicine. 2020; 8(4): 420-422..

Zhu N. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. New England Journal of Medicine. 2020.

Глава 14

КТ семиотика тяжелых форм COVID–19, цитокиновый шторм, лечение тоцилизумабом и экстракорпоральные методы гемокоррекции у пациентов с SARS-CoV-2

*(Кармазановский Г.Г., Сташків В.И., Замятина К.А.,
Плотников Г.П.)*

По всему миру, согласно статистике, полученной за время течения «весенней фазы» пандемии COVID–19, более 13,8% случаев заболевания протекают в тяжелой форме, а 6,1% – в очень тяжелой (Ma J. et al, 2020). У таких пациентов чаще других выявлялось развитие «цитокинового шторма», характеризующегося стремительным подъемом уровня цитокинов в циркулирующей крови (Huang C. et al., 2020).

У таких больных характерно обнаружение синдрома капиллярной утечки, а также прогрессирующей дисфункции сердца, почек и легких (Huang C. et al., 2020).

Фактом риска возникновения острого респираторного дистресс-синдрома считается подъем уровня интерлейкина-6, ферритина и С-реактивного белка (Wu C. et al., 2020).

Согласно современным взглядам для подавления «цитокинового шторма» представляется логичным использовать различные способы экстракорпоральной гемокоррекции – удаление из циркулирующей крови провоспалительных агентов, таких как цитокины (Rubtsov M. S. et al., 2019).

Было показано ощутимое снижение смертности (OR 0.25, 95% CI 0.14–0.45) и отсутствие тяжелых побочных эффектов при использовании плазмафереза у больных с развившимся острым респираторным дистресс-синдромом на фоне различных вирусных инфекций, регистрируемых в прошлом (SARS-CoV, грипп А H1N1, «птичий» грипп H5N1 и прочие вирусные инфекции) (Mair-Jenkins J. et al., 2016).

Данные за эффективность плазмафереза при MERS являются сомнительными из-за недостаточного количества проведенных адекватных исследований (Mustafa S. et al., 2019).

На базе НМИЦ Хирургии им. Вишневского, перепрофилированно во время пандемии COVID–19 весной 2020 года в госпиталь для лечения новой коронавирусной инфекции, было проведено исследование (Ревишвили А.Ш. и соавт., 2020), по изучению влияния «цитокинового шторма» на течение COVID–19. Средний возраст больных был $69 \pm 11,3$ [min 24 max 97] лет, среди них 21 лица старше 80 лет. Тяжесть состояния оценивалась при поступлении в стационар по шкале National Early Warning Score (NEWS) и равнялась $6,9 \pm 2,7$ [min 4, max 9]. В отделении реанимации и интенсивной терапии тяжесть состояния оценивалась по шкале Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)

и была равна $8,1 \pm 3,1$ [min 3, max 16]. На продленной ИВЛ находилось 84 пациента, что равнялось 20,3% от всех госпитализированных, или 50,6% от поступивших в ОРИТ. У 94% больных была установлена степень тяжести поражения легких КТ-4, что составило 60,2%. Во время госпитализации всем пациентам выполнялись ПЦР-исследование, ЭКГ, МСКТ и клинико-биохимические исследования.

Все пациенты, согласно 5 и 6 версиям временных рекомендаций Минздрава РФ по лечению коронавирусной инфекции получали трехкомпонентную терапию: лопинавир/ритонавир + гидроксихлорохин + азитромицин. В дополнение назначались: парацетамол до 4 г/сут, аскорбиновая кислота по 0,1 г/кг, витамин D3, H-блокаторы, эноксапарин. Выполнялась последовательная респираторная поддержка с мониторингом сатурации и газового состава крови.

При ухудшении показателей вентиляции последовательно переходили с назальной или масочной оксигенации к высокопоточной оксигенотерапии, неинвазивной ИВЛ и, в крайнем случае, – интубации с переводом на принудительную вентиляцию. Прекращение ИВЛ производилось в обратной последовательности. Каждому пациенту при госпитализации пациентам проводилась мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки по низкодозовому протоколу с реконструкцией soft и high-resolution на томографе Philips Ingenuity CT 64 (параметры сканирования: коллимация $64^{\circ}0,625$, реконструкция 1 мм, инкремент 0,5 мм). Положение больного при исследовании – лежа на спине, руки запрокинуты за голову.

Оценка изображений на предмет процента поражения паренхимы легких и степени тяжести проводилась при помощи модуля просмотра Dicom-изображений «АрхиМед» (Med-Ray. Россия, 2004) с применением рекомендаций «Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID–19): организация, методология, интерпретация результатов» (2020). Кроме МСКТ при поступлении данное исследование также проводилось в динамике каждые 4 дня либо при значимом изменении клинической картины.

Различные способы экстракорпоральной гемокоррекции использовались у 27 пациентов, средний возраст которых составил $67 \pm 9,7$ [min 38 max 87]. Женщин – 12, мужчин – 15. В 100% случаев выявлялась хотя бы одна коморбидная патология, чаще – более. Сахарный диабет был выявлен у 17 (62,9%) пациентов; гипертоническая болезнь – у 19 (70,4%); хронической обструктивной болезнью легких страдало 8 (29,6%) пациентов; хронической болезнью почек – 6 (22,2%); у 4 (14,8%) пациентов выявлена хроническая сердечная недостаточность; у 2 (7,4%) – резидуальный период ОНМК.

Показаниями для назначения процедуры экстракорпоральной гемокоррекции являлись септический шок в 17 случаях (10,9% в ОРИТ, или 4,1% от всех пациентов); развитие острого респираторного

дистресс-синдрома – в 5 случаях (3,2% в ОПИТ); прогрессирование хронической или острой почечной недостаточности – в 5 случаях (3,2% от всех пациентов в ОПИТ, или 1,2%). Применялись гемопроекторы «MultiFiltate» и «Aquarius» с гемофильтрами «Toray» Filtryzer BK U-2,1; Evaclo EC-3C20 ; «Ultraflux AV 1000»; Aquamax HF; Jafron HA-330-I. С момента госпитализации пациента в стационар до начала проведения процедуры проходило $4,9 \pm 1,9$ [min 1 max 6] суток. Проведено 30 фильтрационных процедур и 18 гемоперфузий и плазмосепараций общим числом 48 процедур на 27 пациентов. Длительность процедуры определялась индивидуально и составляла от 6 до 24 часов.

Степень повреждения легочной паренхимы у пациентов с положительными результатами тестов на SARS-CoV-2 на фоне применения экстракорпоральных способов гемокоррекции определялась с помощью мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки.

Сравнению подлежали изображения, полученные в период не ранее, чем за 4 дня перед проведением пациенту экстракорпоральной гемокоррекции до 5-го дня после процедуры. Так как 4 пациента умерли до второго (контрольного) МСКТ-исследования органов грудной клетки, то в комплексе первичное+контрольное КТ-исследование было изучено 46 серий изображений от 23 пациентов.

Оценивались объем поражения легочной паренхимы и динамика взаимного перехода друг в друга зон «матового стекла» и зон консолидации до и после процедуры экстракорпоральной гемокоррекции.

Считается, что метод селективной плазмофильтрации более предпочтителен для пациентов в критическом состоянии, так как данный способ позволяет удалить из циркулирующей крови патогены, провоспалительные цитокины и заместить их белками плазмы, обладающими противовоспалительными и протективными свойствами в отношении сосудов (ангиопозитин-1, фактор роста эндотелия сосудов).

Согласно нерандомизированному исследованию, проводившемуся во время эпидемии SARS в 2005 году (Cheng Y. et al., 2005) среди пациентов, которым выполнялся плазмоферез сочетано с противовирусными препаратами, наблюдалась более низкая смертность по сравнению с общей смертностью от атипичной пневмонии (12,5% против 17%). Побочных эффектов не наблюдалось. На базе госпиталя COVID-19 НМИЦ Хирургии им. Вишневского изолированная плазмосепарация была проведена 3 пациентам с положительными результатами теста на Sars-CoV-2. Двое из них получили данную процедуру в 2 сеанса, один – в 1 сеанс. Было показано, что после 2-х сеансов терапии процент объема поражения легочной паренхимы несколько снизился (с 72% до 60% и с 80% до 76%). После одиночного сеанса изменений по

объему поражения зарегистрировано не было. У всех трех пациентов зоны «матового стекла» перешли в зоны консолидации (рис. 14.1).



Рис. 14.1. Пациент С. Изолированная плазмосепарация. Первичное исследование от 05.05.2020г. (слева) и контрольное исследование от 09.05.2020г. (справа). Заметно, что зоны «матового стекла» перешли в зоны консолидаций, общий объем поражения немного уменьшился, воздушность повысилась

Также, по нашим данным, у пациентов, находившихся в состоянии шока, произошла стабилизация гемодинамики и нормализовались параметры ИВЛ. Тем не менее, в двух случаях через 6-10 часов от окончания процедуры был зафиксирован рецидив, что потребовало повторного проведения плазмосепарации.

Известно, что чем больше концентрация цитокинов в крови, тем быстрее они будут удаляться из нее (*Ronco C. et al., 2020*).

Данный факт может быть использован при неспецифическом удалении цитокинов. Так, цитокиновая сорбция на гемоперфузионных сетках применялась в различных странах и показала положительные результаты в отношении снижения органной дисфункции у пациентов с положительными результатами теста на SARS-CoV-2 (*Kang J.H. et al., 2020*). В нашем Центре была выполнена изолированная гемоперфузия у двух пациентов – каждому по 6 сеансов. Динамика на контрольных МСКТ-исследованиях была разнонаправленной (рис. 14.2).

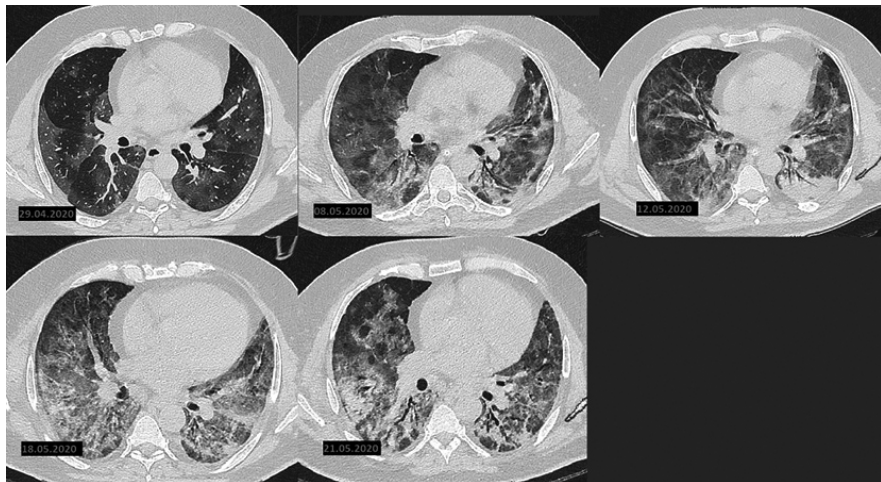


Рис. 14.2. Пациентка О. Выполнена изолированная гемоперфузия. При поступлении от 29.04.2020 г. объем поражения легочной паренхимы составил 92% с преобладанием зон «матового стекла». На первом контрольном исследовании от 08.05.2020 г. объем поражения увеличивается, некоторые зоны «матового стекла» переходят в зоны консолидации. На следующем КТ-исследовании от 12.05.2020 г. зон консолидаций становится больше, зон «матового стекла» – меньше. При исследовании от 18.05.2020 г. была выявлена отрицательная динамика, пневматизация снизилась. Исследование от 21.05.2020 показало стабилизацию процесса с уменьшением зон поражения легочной паренхимы

После изолированной гемоперфузии значительного изменения в степени и объеме поражения легочной паренхимы зафиксировано не было. Данная процедура позволила стабилизировать гемодинамику и вентиляционные показатели, как и при плазмосепарации.

В связи с наличием декомпенсированной болезни почек 5 пациентам была назначена процедура гемодиализа. Четырем больным из данной группы было выполнено по 1-му сеансу, одному – 4 сеанса.

По результатам КТ-исследований (оценивались одно исследование до процедуры и исследования после каждого сеанса гемодиализа) у 2-х пациентов появились новые участки «матового стекла», что привело к увеличению общего объема поражения легочной паренхимы и переходу степени из КТ-3 в КТ-4 (рис. 14.3). Еще у двоих пациентов зоны консолидации трансформировались в зоны «матового стекла» без увеличения объема поражения.

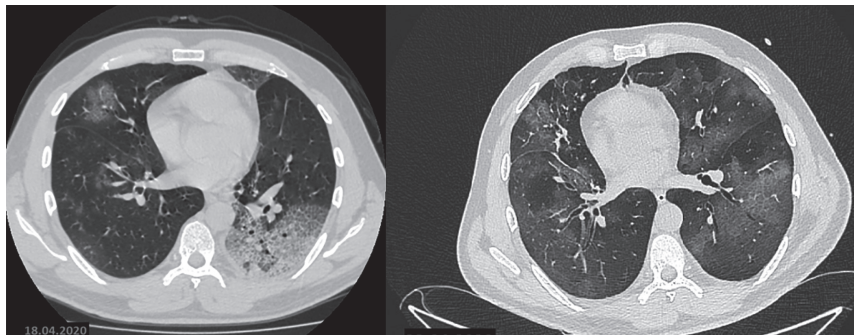


Рис. 14.3. Пациент Р. Выполнена изолированная гемодиализация. При первичном КТ-исследовании от 18.04.2020 видны участки консолидации легочной паренхимы. При контрольном исследовании от 23.04.2020 отмечается появление новых зон «матового стекла» вместо участков консолидации

У больного, имеющего сочетанную ХПН с ХСН, прошедшего через 4 сеанса гемодиализации, после 1-го и 2-го сеансов отмечены уменьшение зон консолидаций, а также снижение объема поражения легочной паренхимы с 85% до 80%. Однако после 4-го сеанса объем поражения возрос до 90%. Данный пациент умер через 9 суток после последнего сеанса гемодиализации в связи с декомпенсацией и прогрессированием сердечной недостаточности на фоне двусторонней полисегментарной пневмонии (рис. 14.4).

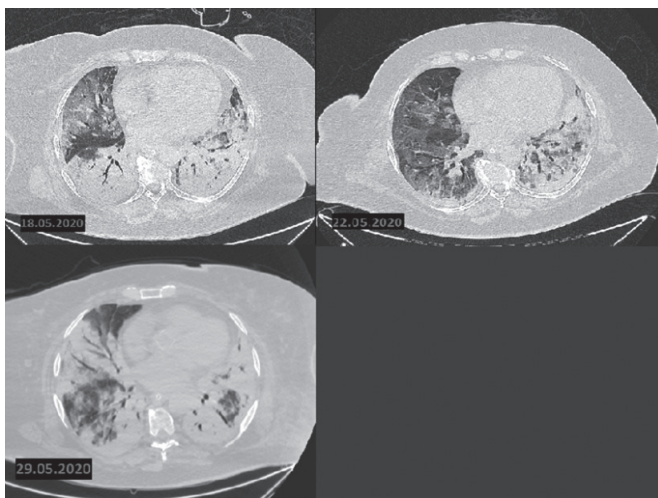


Рис. 14.4. Пациент Н. Выполнена изолированная гемодиализация. На первом контрольном КТ-снимке наблюдается снижение зон консолидации с одновременным повышением воздушности легкого. На втором и третьем контрольных КТ-исследованиях объем поражения и зоны консолидаций значительно увеличились

У большей части пациентов (17 больных) методики детоксикации применялись в комбинации. Такое решение позволяет избежать основного недостатка изолированных методов – ухудшение состояния пациента за счет тканевого выброса после быстрого купирования шока и стабилизации гемодинамики.

Также, применяя комбинированные методики, возможно регулировать температуру и гидратацию. Трем пациентам из 17 было выполнено по одному сеансу комбинированной гемоперфузии, остальным – от 2-х до 3-х сеансов. По данным контрольных КТ-исследований, при оценке объема поражения легочной паренхимы, в данной группе пациентов наблюдалась как положительная или отрицательная динамика, так и отсутствие какой-либо динамики вовсе.

Считается, что основным патогенетическим механизмом повреждения легких при SARS-CoV-2 является повреждение эндотелия сосудов, что ведет за собой образование кровяных сгустков в микроциркуляторном русле и ангиопатию (*Varga Z. et al., 2020*).

Необходимо отметить, что 19 (70,4%) пациентов, получавших экстракорпоральную гемокоррекцию в процессе лечения, были переведены с искусственной вентиляции легких на самостоятельное дыхание, при этом у 8 (29,6%) на контрольном мультиспиральном КТ-исследовании оставалась степень поражения КТ4.

Выполненное в Центре исследование (*Ревишвили А.Ш. и соавт., 2020*) показало отсутствие влияния экстракорпоральных методов гемокоррекции, применяемых в ходе лечения, на объем и степень повреждения паренхимы легких у пациентов с положительными результатами тестов на Sars-CoV-2.

С большей долей вероятности, изменения, показанные на контрольных КТ-исследованиях, можно объяснить естественным регрессом поражений в течение патологического процесса, либо ухудшениями, возникающими при появлении осложнений.

Список литературы

Ревишвили А.Ш., Кармазановский Г.Г., Плотников Г.П., Замятина К.А., Гейзе А.В., Галстян А.В., Рубцов М.С. Динамика легочного повреждения и экстракорпоральные методы гемокоррекции у пациентов с Sars-Cov-2. Медицинская визуализация. 2020; 24(3): 12- 25.

Рубцов М.С., Шукевич Д.Л. Современные экстракорпоральные методы лечения критических состояний, обусловленных системным воспалительным ответом (обзор литературы). Анестезиология и реаниматология. 2019; 4: 20-30.

Cheng Y., Wong R., Soo Y.O. et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2005 Jan; 24(1): 44-46.

Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020 Feb 15; 395(10223): 497-506.

Kang J.H. Multiscale Biofluidic and Nanobiotechnology Approaches for Treating Sepsis in Extracorporeal Circuits. Biochip J. 2020 Mar; 12: 1-9.

Ma J., Xia P., Zhou Y. et al. Potential effect of blood purification therapy in reducing cytokine storm as a late complication of critically ill COVID-19. Clin Immunol. 2020 May; 214: 108408.

Mair-Jenkins J., Saavedra-Campos M., Baillie J.K. et al. Convalescent Plasma Study Group. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. J Infect Dis. 2015 Jan 1; 211(1): 80-90.

Mustafa S., Balkhy H., Gabere M.N. Current treatment options and the role of peptides as potential therapeutic components for Middle East Respiratory Syndrome (MERS): A review. J Infect Public Health. 2018 Jan-Feb; 11(1): 9-17.

Ronco C., Reis T., De Rosa S. Coronavirus Epidemic and Extracorporeal Therapies in Intensive Care: si vis pacem para bellum. Blood Purif. 2020; 49(3): 255-258.

Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 2020 May 2; 395(10234): 1417-1418.

Wu C., Chen X., Cai Y. et al. 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; 180(7): 1–11.

Глава 15

COVID–19 – болезнь всего организма: характеристика паренхимы печени по данным нативных КТ исследований на этапах лечения COVID–19 (Кармазановский Г.Г., Сташків В.И., Замятина К.А, Шантаревич М.Ю., Демидова В.С.)

Традиционно COVID–19 воспринимается общественностью как болезнь легких. Тем не менее, следует помнить, что это болезнь всего организма, при которой поражаются рецепторы клетки различных органов, включая печень, почки, кишечник, головной мозг, глаза, нос, сердце и магистральные сосуды.

Вирус SARS-Cov-2 проникает в клетки-мишени после связывания на их поверхности с рецептором ACE-2. Например, рецепторы ACE-2 определяются в эпителиальных клетках желчных протоков в концентрации в 20 раз превышающей их концентрацию в гепатоцитах (Kumar P. et al., 2020).

В литературе описываются различные возможные механизмы повреждения печени при COVID–19: прием потенциально гепатотоксических лекарственных препаратов, полиорганная недостаточность, системный воспалительный ответ, острый респираторный дистресс-синдром и сопровождающая его гипоксия (Zhai P. et al., 2020; Feng G. et al., 2020; Xu L. et al., 2020). Снижение содержания кислорода и накопление липидов в гепатоцитах во время шока и гипоксических состояниях могут привести к гибели клеток. Последующее увеличение количества активных форм кислорода и продуктов их перекисного окисления может действовать как вторичный посредник, дополнительно усиливая высвобождение множества провоспалительных факторов и повреждение печени (Zhang X.J. et al., 2018).

При патоморфологическом исследовании печени больного COVID–19 были выявлены микровезикулярный стеатоз, очаговый некроз гепатоцитов, преобладание нейтрофилов в лобулярных и портальных инфильтратах, микротромбы в синусоидах, которые в большей степени могут быть обусловлены лекарственным повреждением печени, а не SARS-CoV-2 (Hanley B. et al., 2020).

Следовательно, основные изменения следует искать не в морфологии, а в функции печени, которая в большинстве случаев эффективно оценивается клинико-лабораторными и биохимическими показателями.

У больных COVID–19 редко отмечают значительное повышение уровня сывороточной щелочной фосфатазы, билирубина или гамма-глутамилтрансферазы, которые могли бы отражать повреждение желчных протоков. Кроме того, патоморфологическое исследование не показало какого-либо значительного повреждения гепатоцитов или

холангиоцитов, и ни в одном из образцов не были обнаружены внутридерные или внутрицитоплазматические вирусные включения, которые описываются, например, в альвеолоцитах (*Chai X. et al., 2020*).

Shi H. et al. (2020) показали, что среди целого ряда биохимических показателей в ходе лечения изменялись только СРБ и АСТ, а их уровень был значимо ниже у бессимптомных пациентов.

Поражение коронавирусом SARS-CoV2 клеток организма сопровождается его репликацией в них. Последствия такого «симбиоза» нового вируса и организма хозяина проявляются во многих морфологических и функциональных нарушениях, в первую очередь, в васкулитах и тромбозах артериальных и венозных сосудов различного диаметра.

Угроза васкулитов и тромбозов является тем естественным ограничением, которое не позволяет широко применять контрастное усиление при КТ исследованиях пострадавших от COVID-19, а ограничиваться лишь исследованиями по клиническим показаниям (в нашей серии КТ исследований были единичные КТ с контрастным усилением при дизурии и при подозрении на ТЭЛА мелких ветвей легочной артерии).

И хотя в основной массе КТ сканирования при COVID-19 это нативные исследования легких по низкодозовому протоколу в динамике, оказалось, что даже в этом случае возможно получение дополнительной информации, которая расширяет наши представления о разрушительном воздействии коронавируса SARS-CoV2 на организм человека в целом.

Нами выполнено сравнение динамики показателей оптической плотности печени у 200 больных COVID-19: 87 женщин в возрасте от 23 до 93 лет (средний возраст 62 года) и 113 мужчин от 21 до 89 лет (средний возраст 57 лет). В группу КТ1-2 были включены 53 пациента (27 с КТ1 и 26 с КТ2), а в группу КТ3-4 147 пациентов (81 с КТ3 и 66 с КТ4). Критерием включения в группу КТ3-4 также являлось наличие не менее трех исследований в динамике. Во всех исследованиях в зону сканирования входили верхние отделы печени и селезенки.

Для сравнительной оценки были отобраны такие биохимические показатели как аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), С-реактивный белок (СРБ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), D-димер и ферритин.

У подавляющего большинства пациентов отмечалось повышение уровня СРБ, ЛДГ и ферритина. Повышение уровня АЛТ и АСТ в сыворотке крови определялось у 23% и 34% пациентов соответственно. Снижение уровня альбумина наблюдалось у 30% пациентов.

Так как у некоторых пациентов имелись отеки подкожной жировой клетчатки (ПЖК), то есть, не исключалось влияние тканевой и межтканевой жидкости на плотность печени и селезенки,

дополнительно измеряли плотность ПЖК на передней брюшной стенке и на боковой поверхности вблизи средней подмышечной линии. Использовали параметр «средняя плотность ПЖК», рассчитанный по двум измерениям, а также был рассчитан коэффициент соотношения плотности печени к плотности ПЖК (рис. 15.1).

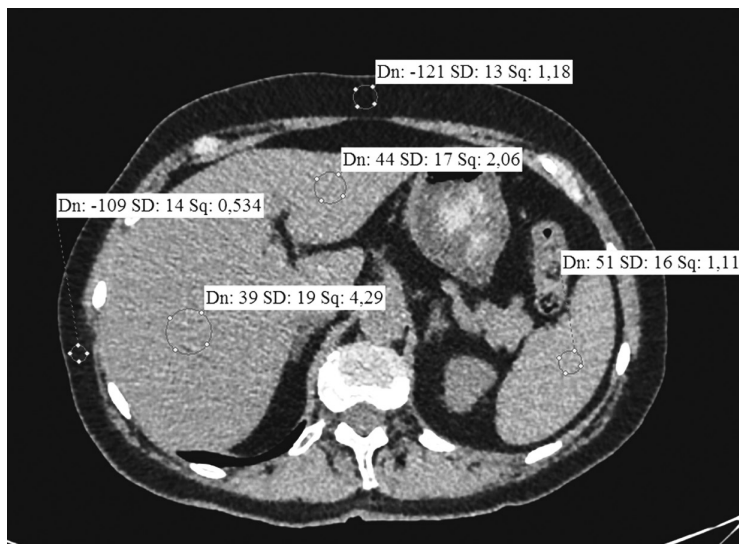


Рис.15.1. Измерения плотностных показателей на вошедших в зону сканирования верхних отделах брюшной полости

Наше предположение о том, что повышение плотности печени может быть обусловлено воздействием тканевой и межтканевой жидкости аналогично отеку ПЖК, было нами же и опровергнуто практически неизменными значениями плотности ПЖК и повышением абсолютных значений коэффициента соотношения плотности печени к плотности ПЖК при оценке в динамике.

Показатели плотности сравнили в двух группах больных, чтобы выявить зависимость снижения плотности печени от степени тяжести поражения легочной паренхимы, выявляемого при КТ.

Также мы изучили показатели плотности печени пациентов со степенью тяжести КТЗ или КТ4, разделив их на две группы.

Первая группа – 91 пациент, которых лечили трехкомпонентной терапией и антибиотиками. Вторая группа – 30 пациентов, которым помимо стандартных препаратов также назначали тоцилизумаб (при значительном объеме уплотненной легочной ткани / распространенности поражения легких, равном 50–75% их объема (КТЗ и более) с 2 и более признаками: снижением SpO₂, повышением СРБ > 60 мг/л или ростом уровня СРБ в 3 раза на 8–14 дни болезни, лихорадкой >38 °С в течение 5 дней, лейкоцитопенией <3,0–3,5*10⁹/л,

лимфоцитопенией $<1 \cdot 10^9/\text{л}$ и/или $<15\%$ (*Временные методические рекомендации Минздрава, 2020*).

В опубликованном нами исследовании (Ревишвили А.Ш. и соавт., 2020) показано, что плотностные показатели печени в сравнении, от исследования к исследованию, демонстрировали, в основном, повышение ее плотности в процессе лечения.

Так, в 35,5% при первичной КТ имелись признаки снижения плотности печени менее 45 НУ, чаще при КТ3 (42,3%) и при КТ4 (38%). Снижение коэффициента соотношения плотности печени к плотности селезенки менее 1 отмечено в 47,5%, также чаще при КТ3 (42,1%) и при КТ4 (40%). Причем плотность печени в группе КТ3-4 была значимо ниже, чем в группе КТ1-2, и составляла 43,9 НУ против 49,3 НУ соответственно ($p < 0,008$). Коэффициент соотношения плотности печени к плотности селезенки также был ниже в группе КТ3-4, чем в группе КТ1-2, и составлял 0,9 против 1,0 соответственно ($p < 0,014$). Средняя плотность ПЖК в двух группах была практически одинакова (-111,8 НУ в группе КТ1-2 и - 111,6 НУ в группе КТ 3-4), а коэффициент соотношения плотности печени к плотности ПЖК был несколько ниже в группе КТ3-4.

Важно отметить, что не у всех 147 пациентов в группе КТ3-4 на момент первичного КТ исследования были получены результаты всего перечня биохимических показателей.

Отмечена умеренная отрицательная корреляция между КТ-плотностью печени при первичном исследовании и уровнем альбумина в сыворотке крови ($r = -0,30$; $p < 0,05$) и слабая отрицательная корреляция между коэффициентом соотношения плотности печени к плотности селезенки печени и уровнем альбумина в сыворотке крови ($r = -0,26$; $p < 0,05$). Взаимосвязи с остальными биохимическими показателями выявлено не было.

У пациентов в группе КТ3-4 с каждым последующим исследованием отмечалось повышение плотности паренхимы печени и коэффициента соотношения плотности печени к плотности селезенки. Так, разница между средними КТ-плотностями печени при первом и при четвертом КТ-исследованиях составила 11,85 НУ. При этом максимальный «прирост» плотности печени отмечался при третьем по счету КТ и составлял 6,14 НУ. При четвертом КТ плотность печени увеличивалась на 3,98 НУ. Среднее значение коэффициента соотношения плотности печени к плотности селезенки между первым и четвертым исследованиями возросло с 0,93 до 1,15.

Наши результаты подтверждают данные *Lei P. et al. (2020)*, проанализировавших данные 115 больных COVID-19, среди которых снижение плотности печени на КТ отмечалось у 26,09% и преобладало у пациентов с тяжелым течением заболевания (58,82%). В этом исследовании тяжесть заболевания коррелировала не только со

значениями АСТ, СРБ и процентом поражения паренхимы легких, но и со снижением соотношения плотности печени к плотности селезенки менее единицы.

Chen N. et al. (2020) проанализировали клинико-лабораторные данные 99 пациентов с COVID–19. При этом отмечали повышение АСТ у 35% пациентов, АЛТ в 28%, ЛДГ в 76%, СРБ в 86%, D-димера в 36 %, ферритина в 63%, снижение уровня альбумина наблюдалось у 98% пациентов. Согласно данным *Zhang C. et al. (2020)*, у 14-53% больных COVID–19 регистрировалось повышение АСТ и АЛТ, а в 2-11% случаев инфекция развивалась на фоне хронических заболеваний печени.

Результаты исследования группы, включающей 1099 пациентов, показали что повышение АЛТ и АСТ было более выражено у пациентов с тяжелым течением заболевания (*Guan W.J. et al., 2020*).

Ji D. et al. (2020) проанализировали данные биохимических анализов 202 пациентов с целью изучения проявлений неалкогольного жировой гепатоза при COVID–19. Согласно полученным результатам, поражение печени наблюдалось у 101 больного при поступлении (50%) и у 152 пациентов (75,2%) за время госпитализации. 67 пациентов (33,2%) имели стойкие нарушения функции печени с момента поступления и до последнего исследования. 39 пациентов (19,3%) имели прогрессирующие изменения, и у 163 больных (80,7%) отмечалась стабилизация.

В ходе лечения большинство пациентов в нашем исследовании получали стандартную трехкомпонентную терапию, которая включала в себя гидроксихлорохин, лопинавир/ритонавир и азитромицин. После отмены трехкомпонентной терапии назначалась антибактериальная терапия, которая, как правило, представляла собой комбинации препаратов различных групп. По этой причине оценить, какой из назначаемых препаратов вносил больший вклад в снижение плотностных показателей печени при КТ, невозможно. Кроме того, в ходе лечения многие больные COVID–19 получали жаропонижающие препараты, в частности парацетамол, прием которого в дозе более 7,5-10 г может вызывать поражение печени с подъемом АЛТ и АСТ (*Hodgman M.J., Garrard A.R., 2012*).

Согласно данным литературы, прием пациентом до или во время госпитализации ряда противовирусных препаратов, таких как осельтамивир, арбидол или лопинавир, также может вызывать некоторые гепатотоксические эффекты. Так, среди пациентов с поражением печени при COVID–19, доля принимавших лопинавир/ритонавир была выше (57,8%), чем среди пациентов с нормальной функцией печени (31,3%) (*Fan Z. et al., 2020*).

Недавние исследования показали, что у 15,7% больных COVID–19 развивается тяжелая пневмония и цитокиновый шторм,

который сопровождается повышением уровня цитокинов, особенно интерлейкина 6 (IL-6) и является важным фактором, приводящим к быстрому прогрессированию заболевания (*Guan W.J. et al., 2020*).

Согласно результатам нашего исследования (Ревিশвили А.Ш. и соавт., 2020), при сравнении плотностных показателей печени, измеренных в динамике по группам с и без назначения тоцилизумаба, значимых различий ни при одном из КТ исследований, выполненных на протяжении госпитализации, выявлено не было, хотя при первых трех КТ в группе, в которой назначался тоцилизумаб, плотность печени была несколько выше. Коэффициент соотношения плотности печени к плотности селезенки также был выше в группе тоцилизумаба при первых двух КТ. При этом четыре последовательных КТ-исследования были выполнены только у 38 пациентов, которым данный препарат не назначался, и у 19 пациентов в группе тоцилизумаба.

Заключение

У больных COVID-19 с более высокой степенью поражения легочной паренхимы по КТ значения плотностных показателей печени были ниже. На обратимый характер изменений указывает тот факт, что с течением заболевания плотность печени повышалась. Оценка показателей плотности печени на вошедших в зону сканирования верхних отделов брюшной полости может стать полезным диагностическим параметром в определении тяжести течения заболевания.

Данные литературы рассматривают поражение печени при COVID-19 не столько как результат взаимодействия вируса SARS-CoV-2 с рецепторами ACE-2 гепатоцитов или эпителиальных клеток желчных протоков, а как вторичное повреждение печени, вызванное рядом факторов, например, использованием гепатотоксических лекарственных препаратов и острым респираторным дистресс-синдромом. Однако сравнение групп с и без применения тоцилизумаба продемонстрировало, что плотностные показатели печени не зависят от назначения данного препарата.

У большинства пациентов отмечалось отклонение от нормы биохимических показателей, свидетельствующих в той или иной степени о поражении печени. В опубликованном нами исследовании (Ревিশвили А.Ш. и соавт., 2020) значимых взаимосвязей между плотностными показателями при первичном КТ исследовании и каким-либо из биохимических показателей выявлено не было.

Таким образом, более подробный анализ биохимических показателей в динамике в совокупности с изменениями плотности печени по КТ позволит предположить, какой из ряда механизмов повреждения печени при COVID-19 является доминирующим.

Список литературы

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

Ревишвили А.Ш., Кармазановский Г.Г., Плотников Г.П., Замятина К.А., Гейзе А.В., Галстян А.В., Рубцов М.С. Динамика легочного повреждения и экстракорпоральные методы гемокоррекции у пациентов с Sars-Cov-2. Медицинская визуализация. 2020; 24(3): 12–25.

Chai X., Hu L., Zhang Y., Han W., Lu Z., Ke A. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. bioRxiv. 2020; v1 doi: 10.1101/2020.02.03.931766.

Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., ... & Yu, T. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, 2020; 395(10223): 507-513.

Fan Z., Chen L., Li, J., Cheng, X., Yang, J., Tian C. & Cheng J. Clinical features of COVID-19-related liver damage. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020.

Feng G., Zheng K.I., Yan Q.Q., Rios R.S., Targher G., Byrne C.D., Poucke S.V., Liu W.Y. & Zheng M.H. COVID-19 and Liver Dysfunction: Current Insights and Emergent Therapeutic Strategies. *J Clin Transl Hepatol*. 2020; 8(1): 18-24.

Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *MedRxiv*. 2019; 2020: 2020. doi: 10.1101/2020.02.06.20020974.

Hanley B., Lucas S.B., Youd E. Swift B., Osborn M. Autopsy in suspected COVID-19 cases. *J. Clin. Pathol*. 2020; 73(5): 239-42.

Hodgman M.J., Garrard A.R. A review of acetaminophen poisoning. *Crit Care Clin*. 2012; 28: 499–516.

Ji D., Qin E., Xu J., Zhang D., Cheng G., Wang Y. & Lau G. Implication of non-alcoholic fatty liver diseases (NAFLD) in patients with COVID-19: a preliminary analysis. *Journal of Hepatology*. 2020.

Kumar P, Sharma M, Kulkarni A, Rao PN. Pathogenesis of Liver Injury in Coronavirus Disease 2019. *J Clin Exp Hepatol*. 2020; published online ahead of print, 2020 May 20: doi:10.1016/j.jceh.2020.05.006

Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y., Alwalid O., Gu J., Zheng C. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020; published online Feb 24. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4)

Ping Lei, Lan Zhang, Ping Han, Chuansheng Zheng, Qiaoxia Tong, Haitao Shang, Fan Yang, Yu Hu, Xin Li, Yuhu Son Liver Injury in patients with COVID-19: Clinical Profiles, CT findings and their Correlation with the Severity

Xu L., Liu J., Lu M., Yang D., Zheng, X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver International*. 2020. doi:10.1111/liv.14435

Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 2020. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1.

Zhai P., Ding Y., Wu X., Long J., Zhong Y., Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int. J. Antimicrob. Agents*. published online ahead of print, 2020 Mar 28. 2020.

Zhang X.J., Cheng X., Yan Z.Z. et al. An ALOX12-12-HETE-GPR31 signaling axis is a key mediator of hepatic ischemia-reperfusion injury. *Nat Med*. 2018; 24(1): 73–83.

Глава 16

Поражение печени при COVID–19: клиническое и прогностическое значение

(Бакулин И.Г., Гусев Д.А., Чижова О.Ю., Скалинская М.И., Сказываева Е.В., Прокофьева Н.А.)

Пациенты с хроническими заболеваниями печени (ХЗП) представляют собой группу риска как по заболеваемости новой коронавирусной инфекцией, так и по более тяжелому течению COVID–19 (Zhou F. et al., 2020; Xu L. et al., 2020). К такому выводу можно прийти при анализе данных регистра Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) – EASLCOVID–Her, включающего к 13.08.2020 г. 1202 зарегистрированных отчетов о пациентах, из которых 218 – с летальным исходом. По данным регистра, летальность среди пациентов с циррозом печени, инфицированных новым коронавирусом, составляет 32%, в то время как среди пациентов даже после трансплантации печени – 19%, а среди ХЗП в доцирротической стадии – 7%. Проводился анализ частоты госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и частоты применения ИВЛ в указанных категориях пациентов. Так, частота госпитализации в ОРИТ составила 28%, 29%, 17%, а частота использования ИВЛ – 19%, 19% и 17%, соответственно.

Представляет интерес анализ течения и исходов новой коронавирусной инфекции при различных ХЗП.

Хронические заболевания печени и COVID–19: общие положения

Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) и Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных заболеваний (ESCMID) опубликовали письмо с рекомендациями по ведению пациентов с ХЗП в условиях пандемии COVID–19 (Boettler T. et al., 2020).

Алгоритмы диагностики и лечения, порядок маршрутизации пациентов с хроническими заболеваниями печени нашли свое место во «Временных методических рекомендациях «Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID–19)» (2020)» (Драпкина О.М. и соавт., 2020).

Согласно изложенным положениям, для снижения риска заражения новой коронавирусной инфекцией всем пациентам с ХЗП необходимо строго соблюдать общие правила социального дистанцирования. Также рекомендуется отложить плановые визиты к специалистам, минимизировать контакты с медицинским персоналом, выполнять лабораторные исследования в ближайшей к месту жительства лаборатории. Для амбулаторных пациентов необходимо сократить время ожидания врача, соблюдать необходимую дистанцию в зонах ожидания приема. Целесообразно проводить консультации по телефону и использовать телемедицинские технологии.

Современные достижения в сфере телекоммуникаций позволяют обеспечить необходимый дистанционный контакт врача с пациентом и должны активно использоваться в лечебно-профилактической работе.

Показаниями для госпитализации могут быть декомпенсированный цирроз печени (ЦП), острый холангит, реакция отторжения трансплантата и некоторые другие осложнения. Необходимо сократить сроки госпитализации, а во время нахождения в стационаре – минимизировать диагностические и лечебные процедуры. Вопрос госпитализации пациента должен решаться индивидуально после тщательной оценки рисков нозокомиального инфицирования SARS-CoV-2 и пользы от пребывания в стационаре. В рамках госпитализации должен соблюдаться принцип разделения потоков пациентов с/без COVID-19. Согласно актуальному представлению экспертов, пациентам с ХЗП, инфицированным SARS-CoV-2, госпитализация показана при наличии факторов риска тяжелого течения инфекции (артериальной гипертензии, сахарного диабета, ожирения, ЦП, гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), состояния после трансплантации печени). Кроме того, как и в случае других хронических заболеваний, все больные с ХЗП, ЦП, а также пациенты после трансплантации печени должны рассматриваться как обязательная группа для вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа.

Хронические вирусные гепатиты и COVID-19

Согласно имеющимся данным, наличие сопутствующего хронического вирусного гепатита В не влияет на исход коронавирусной инфекции (Guan W. et al., 2020).

Рекомендовано для снижения риска инфицирования SARS-CoV-2 осуществлять коррекцию проводимой противовирусной терапии с помощью телекоммуникационных технологий, e-mail и др. (Boettler T. et al., 2020). Представляется, что все доступные средства дистанционной коммуникации могут использоваться и при контроле проведения противовирусного лечения пациентов с хроническим гепатитом С, учитывая высокий профиль безопасности современных безинтерфероновых схем терапии, ожидаемые нежелательные явления при применении рибавирин и других противовирусных агентов (Бакулин И. Г. и соавт., 2010; Абдурахманов Д.Т. и соавт., 2014; Bakulin I. et al., 2014; Isakov V. et al., 2016; Маевская М.В. и соавт., 2017).

Поскольку на фоне применения антицитокиновой терапии возможна реактивация латентно протекающей HBV-инфекции, необходимо обследование всех поступающих в стационар пациентов с COVID-19 на маркеры хронического вирусного гепатита В для исключения противопоказаний к назначению данной группы лекарственных препаратов (Гусев Д.А. и соавт., 2020).

НАЖБП и COVID-19

Анализ доступной литературы показывает, что НАЖБП ассоциирована с предикторами тяжелого течения COVID-19: сахарным диабетом 2 типа, ожирением, болезнями системы кровообращения, в связи с чем при подтверждении SARS-CoV-2 у данной категории пациентов рекомендована госпитализация и тщательный мониторинг предикторов тяжелого течения COVID-19 (Zhou F. et al., 2020; Yang J. et al., 2020).

Аутоиммунные заболевания печени и COVID-19

Пациентам с аутоиммунными заболеваниями печени не рекомендуется отмена проводимой иммуносупрессивной терапии в качестве меры снижения риска инфицирования или тяжести инфекции COVID-19. Поскольку редукция или отмена иммуносупрессивной терапии может привести к ухудшению течения или обострению основного заболевания, данный вопрос следует решать индивидуально.

В случае инфицирования SAR-CoV-2 пациента, получающего иммуносупрессивную терапию, требуется определение риска тяжелого течения и неблагоприятного исхода инфекции. При наличии факторов риска (коморбидная патология, возраст старше 65 лет, курение, низкий уровень лимфоцитов и альбумина) показана госпитализация, а в случае развития острой дыхательной недостаточности, острого респираторного дистресс-синдрома, бактериальной и/или грибковой суперинфекции возможна отмена иммуносупрессивной терапии.

Кроме того, в настоящее время получены доказательства положительных эффектов как глюкокортикоидов, так и таргетной иммуносупрессивной терапии у пациентов с тяжелым течением COVID-19 для подавления ключевых механизмов гипериммунного ответа, что следует учитывать при ведении пациентов данной категории (Sarzi-Puttini P. et al, 2020).

Компенсированный цирроз печени и COVID-19

Пациентам с компенсированным ЦП рекомендовано отложить скрининг ГЦК и оценку стадии портальной гипертензии (по степени варикозного расширения вен пищевода) до улучшения эпидемиологической ситуации. Для определения риска кровотечения и прогноза целесообразно использовать калькуляторы (Child-Pugh, MELD, консенсус Baveno VI и др.). Эндоскопическое исследование целесообразно выполнять только для определения показаний для эндолигирования вен пищевода при высоком риске кровотечения. Лечение компенсированного цирроза печени проводится согласно клиническим рекомендациям (Boettler T. et al., 2020).

Декомпенсированные заболевания печени и COVID-19

Запись в лист ожидания трансплантации печени необходимо ограничить пациентами с неблагоприятным краткосрочным прогнозом (острая печеночная недостаточность, MELD \geq 25 баллов,

Миланские критерии при ГЦК). Для предотвращения декомпенсации и госпитализации необходимо строго придерживаться рекомендаций по профилактике спонтанного бактериального перитонита и печеночной энцефалопатии. В связи с наличием потенциального прямого и опосредованного гепатотоксического действия вируса в план обследования пациентов с острой печеночной недостаточностью или декомпенсацией хронической печеночной недостаточности рекомендовано включать исследование на SARS-CoV-2 (*Boettler T. et al., 2020*).

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) и COVID-19

Лечение и запись в лист ожидания трансплантации печени необходимо проводить согласно рекомендациям, соблюдая принцип минимизации контактов пациента с медицинским персоналом (*Motlagh A. et al., 2020*). По возможности необходимо отложить инициацию химиотерапии или иммунотерапии, посещения врача. Терапию необходимо проводить, когда польза инициации противоопухолевой терапии для пациента превышает риски инфицирования COVID-19. При подтверждении инфекции COVID-19 у пациента с ГЦК необходима госпитализация в кратчайшие сроки, модификация режимов проводимой противоопухолевой терапии для снижения риска миелосупрессии (*Motlagh A. et al., 2020*).

Трансплантация печени COVID-19

Учитывая риск нозокомиального заражения SARS-CoV-2 при выполнении процедур перед трансплантацией печени, рекомендовано ограничить показания категорией пациентов с неблагоприятным краткосрочным прогнозом на основании высоких градаций MELD (40 баллов и выше) при ЦП или на основании Миланских критериев при ГЦК (одиночная опухоль до 5 см или 3 опухоли не более 3 см) (*Vogel A. et al., 2019*).

Пациентам, ожидающим трансплантацию печени, необходимо сократить сроки пребывания в стационаре, минимизировать контакты с медицинским персоналом. Донорам и реципиентам необходимо выполнять исследование на инфицирование SARS-CoV-2. Однако необходимо помнить, что отрицательные результаты не позволяют полностью исключить инфекцию.

При выполнении пересадки печени рекомендуется ограничить трансплантацию от живого донора. После трансплантации печени необходимо придерживаться клинических рекомендаций, минимизировать контакты с медицинским персоналом. Стабильным пациентам следует проводить лабораторные исследования в ближайших лабораториях (в т.ч. фармакокинетические исследования). Редукция иммуносупрессивной терапии данным пациентам в целом не рекомендована, но возможна в индивидуальном порядке по определенным показаниям после консультации специалиста (*Zhu L. et al., 2020*).

Фармакотерапия у пациентов ХЗП при COVID–19: общие положения

Все пациенты с COVID–19 получают этиотропную, патогенетическую, симптоматическую, а также упреждающую противовоспалительную терапию, что предполагает комбинацию противовирусных, антибактериальных, иммуномодулирующих, а также антицитокиновых препаратов. Согласно последним клиническим рекомендациям, при лечении новой коронавирусной инфекции используются хлорохин, гидроксихлорохин, мефлохин, лопинавир+ритонавир, азитромицин (в комбинации с гидроксилорохином), ингибиторы рецептора интерлейкина-6 (тоцилизумаб, сарилумаб), ингибиторы янус-киназ (барицитиниб), ингибиторы интерлейкина-6 (олукизумаб), препараты интерферонов, глюкокортикостероиды. Кроме того, проводится анализ результатов клинических исследований по эффективности и безопасности применения противовирусных препаратов фавипиравир и ремдесивир, а также руксолитиниба (ингибитор янус-киназ) и левилимаба (ингибиторы рецептора интерлейкина-6).

Чаще врачи обращают внимание и мониторируют кардиотоксичность терапии (при применении гидроксихлорохина). Однако, учитывая коморбидность, политерапию, полипрагмазию и взаимодействие лекарственных средств, нельзя не учитывать потенциальную гепатотоксичность препаратов для лечения COVID–19. Так, гидроксихлорохин может вызывать снижение аппетита, абдоминальную боль спастического характера, диарею, но возможно развитие гепатотоксического действия. Описаны единичные случаи фульминантной печеночной недостаточности. В небольших клинических исследованиях было показано, что комбинация азитромицина с гидроксихлорохином усиливает противовирусный эффект последнего. Однако, возможно потенцирование и гепатотоксических эффектов препаратов. Для азитромицина описаны нечасто – гепатиты, редко – нарушение функции печени, холестатическая желтуха; неизвестная частота – печеночная недостаточность (в редких случаях с летальным исходом в основном на фоне тяжелого нарушения функции печени), некроз печени, фульминантный гепатит.

Гепатотоксические эффекты описаны и при применении противовирусных препаратов. Так, лопинавир метаболизируется и выводится в основном печенью. Лопинавир первично подвергается интенсивному окислительному метаболизму с участием системы цитохрома P450 гепатоцитов почти исключительно под воздействием изофермента CYP3A. Ритонавир представляет собой мощный ингибитор CYP3A и препятствует метаболизму лопинавира, что обеспечивает повышение уровня лопинавира в плазме крови. Было обнаружено 13 окислительных метаболитов лопинавира в плазме крови человека, 4-оксо- и 4-гидроксиметаболитные изомерные пары являются основными метаболитами, обладающими противовирусной активностью. При повторном применении лопинавира/ритонавира в дозе 400/100 мг 2 раза в сутки у больных, инфицированных вирусом

гепатита С, с легким или умеренным нарушением функции печени отмечено повышение AUC и C_{max} лопинавира на 30% и 20%, соответственно, по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени.

Интерферон бета-1b и интерферон альфа 2b обладают антипролиферативной, противовирусной и иммуномодулирующей активностью. У пациентов с COVID-19 инфекцией на фоне применения этих препаратов возможно нарастание лейкопении, тромбоцитопении, ухудшение показателей функции печени. Назначая препараты для лечения COVID-19 пациентам с нарушенной функцией печени, необходимо оценить не только риск гепатотоксичности, но и риск межлекарственных взаимодействий на уровне системы цитохромов P450. С полным перечнем межлекарственных взаимодействий можно ознакомиться на сайте <https://www.covid19-druginteractions.org/>.

Помимо симптомов со стороны ЖКТ, в крови больных COVID-19 могут обнаруживаться повышение активности печеночных ферментов, что будет указывать, в первую очередь, на повреждение мембраны гепатоцитов. Согласно последним данным, у 14-53% пациентов в ходе заболевания выявлялись аномально высокие уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), тогда как уровень билирубина повышался незначительно. Механизм повреждения печени до конца не изучен. Согласно опубликованным данным, поражение печени при COVID-19 может быть многофакторным. Вирус SARS-CoV-2 может оказывать прямое цитопатическое повреждающее действие на печень путем связывания через S-белок с рецепторами ангиотензин превращающего фермента II типа (ACE-2) (*Wang D. et al., 2020*). Было показано значительное повышение экспрессии ACE-2 в холангиоцитах (59,7% клеток) и гепатоцитах (2,6% клеток) (*Walls A. C. et al., 2020; Chai X. et al., 2020; Багненко С.Ф. и соавт., 2020*).

Другой причиной поражения печени при COVID-19 может быть иммунное воспаление. Ведущее в генезе – цитокиновый «шторм», развивающийся в рамках системного воспалительного ответа и значительного повышения уровня провоспалительных цитокинов при тяжелом течении COVID-19 (*Драпкина О. М. и соавт., 2020*). Кроме того, всех пациентов с COVID-19 следует рассматривать, как группу риска лекарственно-индуцированного поражения печени вследствие применения для лечения инфекции препаратов с потенциальными гепатотоксичными эффектами (*Бакулин И.Г. и соавт., 2020*). Существует предположение, что через рецептор ангиотензинпревращающего фермента II типа вирус может связываться с холангиоцитами и приводить к нарушениям работы печени. Так или иначе, вопрос, может ли SARS-CoV-2 приводить к повреждениям печени, остается открытым (*Huang C. et al., 2020*).

Анализ частоты встречаемости поражений печени при COVID-19: собственные результаты

Нами были проанализированы результаты работы центра по лечению больных новой коронавирусной инфекцией СЗГМУ им. И.И. Мечникова (*Сайганов С.А. и соавт., 2020*). Всего в статистический анализ методом случайного отбора попали 129 человек, госпитализированных в центр с 05.05.2020 по 01.06.2020г., в том числе 27 случаев летальных исходов. Средний возраст $58,98 \pm 15,06$ лет: 67 мужчин (51,9%) средний возраст $57,85 \pm 16,36$ лет, 62 женщины (48,1%), средний возраст $60,21 \pm 13,55$ лет.

Синдром цитолиза в момент госпитализации отмечался у 50 человек – 38,8%. Из них у 33(66%) пациентов уровень цитолиза был минимальным – менее, чем 3 верхние границы нормы (ВГН), у 12 пациентов – 3-5 ВГН (24%), у 5 человек – более 5 ВГН (10%). При этом хронические заболевания печени (ХЗП) были известны только у 4 пациентов (2,3%), в остальных случаях это были больные ожирением и/или сахарным диабетом (табл.16.1).

Таблица 16.1

Частота и выраженность цитолитического синдрома при поступлении в зависимости от наличия ожирения, сахарного диабета, патологии печени

Выраженность цитолиза	ИМТ<30	ИМТ>30	Сахарный диабет	ХЗП (ЦП)
Менее 3 ВГН	20(60,6%)	13(39,4%)	6 (18,2%)	1 (3%)
3-5 ВГН	2 (16,6%)	10 (83,3%)	3 (25%)	1(8,3%)
Более 5 ВГН	1 (20%)	4 (80%)	1 (20%)	2 (40%)
Всего	23(46%)	27(54%)	10 (5%)	4 (8%)

Кроме того, обращало внимание, что из 50 пациентов с синдромом цитолиза 20 чел. (40%) получали антибактериальные препараты на догоспитальном этапе (табл. 16.2), что могло быть причиной отклонения печеночных проб и что следовало бы трактовать, как лекарственный гепатит. В этой связи среди вероятных причин синдрома цитолиза в данном случае следует рассматривать лекарственный гепатит и цитопатическое действие нового коронавируса.

Таблица 16.2

**Частота и выраженность цитолитического синдрома
в зависимости от проводимой на госпитальном этапе
антибактериальной терапии**

Выраженность цитолиза	Фторхинолоны	Аминопенициллины	Цефалоспорины	Макролиды
Менее 3 ВГН	4 (12,1%)	4 (12,1%)	1 (3%)	7 (21%)
3-5 ВГН	0	3 (25%)	1 (8,3%)	0
Более 5 ВГН	0	0	0	0
Всего (из числа больных с цитоллизом)	4 (8%)	7 (14%)	2(4%)	7 (14%)

При проведении анализа выраженности цитолитического синдрома в зависимости от КТ-картины поражения легочной ткани обращает внимание наличие тенденции к сопряженности выраженности цитолиза и тяжести КТ-картины (табл. 16.3).

Таблица 16.3

КТ-картина поражения легких в зависимости от наличия и выраженности цитолиза при поступлении в клинику

Наличие и выраженность цитолиза	Объем поражения легких по КТ-данным				
	КТ-1	КТ-2	КТ-3	КТ-4	Всего
Отсутствие цитолиза	10 (12,6%)	21 (26,6%)	34 (43%)	13 (17,8%)	79 (61,2%)
Наличие цитолиза	5 (10%)	18 (36%)	15 (30%)	12 (24%)* r=0,3; p=0,04	50 (38,8%)
< 3 ВГН	1 (3%)	14 (42,4%)	13 (39,4%)	5 (15,2%)	33 (66%)
3-5 ВГН	3 (25%)	3 (25%)	1 (8,3%)* r=0,3; p=0,02	5 (41,7%)* r=0,28; p=0,04	12 (24%)
> 5 ВГН	1 (20%)	1 (20%)	1 (20%)* r=0,2; p=0,03	2 (40%)* r=0,4; p=0,01	5 (10%)

*Группы пациентов, где обнаружена положительная статистически значимая корреляция между КТ-картиной и цитоллизом.

Выявлено, что у пациентов без исходного цитолиза степень тяжести КТ-4 отмечалась лишь у 17,8%, а при наличии синдрома цитолиза – у 24%. У больных с синдромом цитолиза выше 3 ВГН частота выявления КТ-3 и КТ-4 была достоверно выше и составляла 50,0% и 60,0%, соответственно.

Представляет интерес анализ влияния антицитокинных препаратов (АЦП) на развитие и выраженность цитолитического синдрома (табл. 16.4).

Частота и выраженность цитолитического синдрома в группе применения АЦП

(при поступлении в стационар и после применения АЦП)

Наличие и выраженность цитолиза	При поступлении в группе, получающих АЦП n=49	При выписке в группе, получающих АЦП n=49	Статистическая значимость дельты цитолитического синдрома
Отсутствие цитолиза	26 (53,1%)	21 (42,8%)	OR=0,68; 95%CI 0,36-1,3; p=0,23
Наличие цитолиза	23 (46,9%)	28(57,2%)	OR=1,39; 95%CI 0,8-2,4; p=0,03
< 3 ВГН	18 (36,7%)	1(3,5%)	OR=0,8; 95%CI 0,3-1,7; p=0,05
3-5 ВГН	5 (10,2%)	20 (71,4%)	OR=3,47; 95%CI 0,4-33,1; p=0,025
> 5 ВГН	0 (0%)	7 (25,1%)	АЦП не назначались

Обращает внимание, что при отсутствии исходного цитолиза назначение АЦП не приводило к его появлению (OR=0,68), что указывает на благоприятный профиль безопасности АЦП в указанной группе пациентов. С другой стороны, назначение АЦП у пациентов с наличием исходного синдрома цитолиза приводило к достоверному прогрессированию цитолитического синдрома (коэффициент сопряженности = 0,52; p=0,0001, OR=1,8; 95%CI 1,3-8,9; p=0,03).

Кроме того, частота развития цитолиза достоверно (p=0,025) возрастала при исходном цитолизе 3-5 ВГН, риск развития цитолитического синдрома после применения АЦП в указанных группах пациентов увеличивался почти в 3,5 раза. Следует указать, что повышение трансаминаз более 5 ВГН расценивалось как противопоказание и антицитокиновая терапия у таких пациентов не проводилась.

Кроме того, нами проводился анализ развития цитолиза в группах пациентов в зависимости от индекса массы тела (ИМТ), принимая во внимание, что при ИМТ>30 повышение трансаминаз могло быть обусловлено неалкогольной жировой болезнью печени (табл. 16.5).

Таблица 16.5

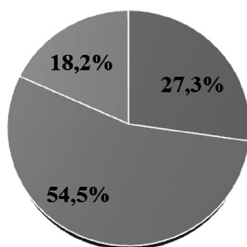
Частота и выраженность цитолитического синдрома в группе применения АЦП в зависимости от наличия коморбидного ожирения

(при поступлении в стационар и после применения АЦП)

Наличие и выраженность цитолиза	При поступлении		После АЦП		Статистическая значимость дельты	
	ИМТ<30 n=11	ИМТ>30 n=38	ИМТ<30 n=11	ИМТ>30 n=38	ИМТ<30	ИМТ>30
Отсутствие цитолиза	3 (27,3%)	23 (60,5%)	3 (27,7%)	18 (47,4%)	p=0,5	p=0,54
Наличие цитолиза	8 (72,7%)	15 (39,5%)	8 (72,3%)	20 (52,6%)	p=0,7	p=0,00015
< 3 ВГН	6 (54,5%)	12 (31,6%)	1 (9,1%)	0 (0%)	p=0,15	p=0,04
3-5 ВГН	2 (18,2%)	3 (7,9%)	4 (36,6%)	16 (42%)	p=0,31	p=0,00002
> 5 ВГН	0 (0%)	0 (0%)	3 (27,7%)	4 (10,5%)	АЦП не назначались	

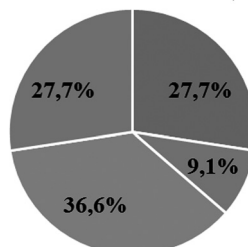
Анализ полученных результатов показал, что у пациентов с ожирением при наличии исходного цитолиза, назначение АЦП приводило к статистически значимому изменению показателей трансаминаз. С другой стороны, при отсутствии отклонений в «печеночных пробах» исходно показатели цитолитического синдрома достоверно не изменялись после применения АЦП даже в группах с коморбидным ожирением.

Без ожирения (ИМТ<30 кг/м²), до назначения АЦП



- нет цитолиза
- ВГН < 3
- ВГН 3-5
- ВГН > 5

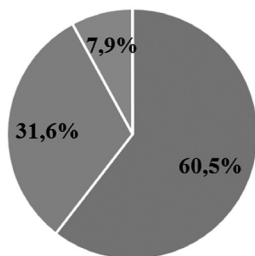
Без ожирения (ИМТ < 30 кг/м²), после назначения АЦП



- нет цитолиза
- ВГН < 3
- ВГН 3-5
- ВГН > 5

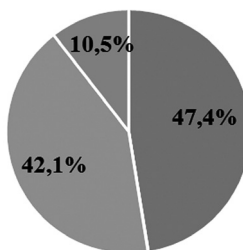
Рис. 16.1. Частота и выраженность цитолитического синдрома после применения антицитокиновых препаратов при отсутствии ожирения

При ожирении (ИМТ > 30 кг/м²),
до назначения АЦП



■ нет цитолиза ■ ВГН <3
■ ВГН 3-5 ■ ВГН >5

При ожирении (ИМТ > 30 кг/м²),
после назначения АЦП



■ нет цитолиза ■ ВГН <3
■ ВГН 3-5 ■ ВГН >5

Рис. 16.2. Частота и выраженность цитолитического синдрома после применения антициктокиновых препаратов при наличии сопутствующего ожирения

Проведение субанализа по влиянию АЦП на развитие или прогрессирование цитолитического синдрома показало более агрессивное действие АЦП у пациентов с коморбидным ожирением (рис.16.1 – 16.2). Так, назначение АЦП у пациентов с сопутствующим ожирением приводило к достоверному прогрессированию цитолитического синдрома (OR=2,1; 95%CI 1,6-2,4; p=0,04) – риск развития цитолиза при ожирении увеличивался в 2,1 раза. При этом в подавляющем большинстве случаев следует ожидать развития цитолиза умеренной или высокой активности. Кроме того, отклонения трансаминаз любой степени выраженности исходно следует рассматривать как предиктор развития цитолиза более 5 ВГН после применения АЦП (коэффициент сопряженности – 0,62; p=0,03, OR=5,1; 95%CI 5,86-28,9; p=0,04): риск развития выраженного цитолиза увеличивался в 5,1 раза.

Обращает внимание, что после проведении патогенетической терапии АЦП достоверно ($r=0,6$; $p=0,00008$, $\chi^2=47,4$; $p=0,00001$, OR=24,8; 95%CI 7,8-78,6; $p=0,0001$) увеличивалось число больных с выраженностью цитолиза более 5 ВГН независимо от наличия ожирения. Таким образом, после применения АЦП риск развития цитолиза повышался в 24,8 раза.

Представляет также интерес изучение вопроса о возможности применения синдрома цитолиза в качестве прогностического фактора исходов COVID-19.

Таблица 16.6

Исходы в зависимости от наличия и выраженности цитолиза при поступлении в клинику

Наличие и выраженность цитолиза	Выздоровление	Летальный исход	Всего
Отсутствие цитолиза	66(83,5%)	13(16,5%)	79 (61,2%)
Наличие цитолиза	36 (72%)	14(28%)	50 (38,8%)
< 3 ВГН	26 (78,8%)	7 (21,2%)	33 (66%)
3-5 ВГН	8 (66,7%)	4 (33,3%)	12 (24%)
> 5 ВГН	2 (40%)	3 (60%)	5 (10%)

Анализ исходов COVID–19 в зависимости от наличия и выраженности синдрома цитолиза показал, что умеренные и выраженные проявления цитолиза были ассоциированы с большей частотой летальных исходов (табл. 16.6). Так, в группе больных с показателями трансаминаз более 5 ВГН частота летального исхода достигала 60%, при цитолизе менее 3 ВГН – 28%, тогда как в группе без цитолиза – 16,5%. Кроме того, наличие цитолиза более 5 ВГН при поступлении в стационар статистически значимо коррелирует с неблагоприятным исходом COVID–19 ($r=0,2$; $p=0,03$) и увеличивает риск неблагоприятного исхода в 6,25 раза ($OR=6,25$; $95\%CI$ 1-39,5; $p=0,02$). Что еще представляется важным? В этих случаях наличие или отсутствие коморбидного ожирения не влияло на риски летальности. Следует также указать, что в большинстве случаев при благоприятном течении заболевания мы наблюдали регресс цитолитического синдрома. С другой стороны, рост выраженности цитолитического синдрома в процессе терапии АЦП увеличивал шансы летального исхода у пациентов в 2,47 раза ($OR=2,47$; $95\%CI$ 0,8-7,5; $p=0,007$).

Ниже представлены три клинических случая, в которых нашли отражение возможности применения маркеров синдрома цитолиза с прогностической целью.

Клинический случай №1

Мужчина, 67 лет, госпитализирован в центр по лечению больных новой коронавирусной инфекцией СЗГМУ им. И.И. Мечникова 09.06.2020г.

Из анамнеза известно, что заболел остро, 29.05.2020г. с эпизода повышения температуры тела до 37,2°C, появления общей слабости и головной боли. Лечился амбулаторно. 30.05.2020г. по результатам ФЛГ органов грудной клетки инфильтративных изменений не выявлено и было рекомендовано симптоматическое лечение. Однако с 01.06.2020 г. отметил ежедневные эпизоды лихорадки до 38.5°C, с положительным эффектом от приема парацетамола, появление приступообразного малопродуктивного кашля. Инициирован курс респира-

торных фторхинолонов (левофлоксацин 500 мг/сут) в течение 5 дней. Однако эпизоды лихорадки в вечернее время до фебрильных цифр сохранялись. С 05.06.2020 г. инициирован прием азитромицина 500 мг/сут. и выполнен забор мазков на COVID–19 из ротоглотки и носа. 07.06.2020 г., получен положительный результат исследования ПЦР на COVID–19 и больной госпитализирован в нашу клинику. Тяжесть состояния по шкале NEWS 4 балла. Из сопутствующих заболеваний: гипертоническая болезнь II ст., доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Привычных интоксикаций не было. Эпидемиологический анамнез не отягощен.

При поступлении по результатам МСКТ органов грудной клетки определялись множественные, периферически расположенные, зоны уплотнения лёгочной ткани по типу «матового стекла» без четких контуров с двух сторон, больше справа, размерами около 30 мм в диаметре, без признаков консолидации. На фоне уплотнения выявляются ретикулярные изменения по типу «бульжной мостовой». Объем пораженной легочной ткани – около 45%, что соответствовало объему поражению КТ-2. При объективном исследовании обращали на себя внимание повышение температуры тела до 37,4°C, ожирение I степени (ИМТ-33,1 кг/м²), тахипноэ (частота дыхательных движений 26 в 1 минуту), SpO₂ – 95%, при аускультации – жесткое дыхание, побочные дыхательные шумы отсутствовали.

По лабораторным данным: в клиническом анализе крови – лейкоцитоз без сдвига лейкоцитарной формулы, в биохимическом анализе крови – синдром цитолиза (повышение АЛТ и АСТ до 1,5 ВГН), повышение уровня С-реактивного белка до 10 ВГН, фибриногена – до 1,5 ВГН, ферритина – до 1,5 ВГН.

Учитывая данные анамнеза, клинической картины и результаты лабораторно-инструментальных исследований, диагноз был представлен, как: новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID–19 (подтвержденная), среднетяжелая форма. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, дыхательная недостаточность 1 ст.

На фоне проведенного лечения (муколитики, антикоагулянты) была достигнута положительная динамика в виде стойкой нормализации температуры тела, отсутствия кашля. В контрольных лабораторных исследованиях 18.06.2020 г. отсутствовали маркеры системного воспаления, синдром цитолиза регрессировал до нормы. Пациент был выписан 23.06.2020г. на амбулаторное лечение в удовлетворительном состоянии.

Данный клинический случай является типичным вариантом с точки зрения проявлений цитолиза. У пациента с ожирением, получавшего лечение антибиотиками на догоспитальном этапе (2 антибактериальных препарата), может развиваться цитолитический синдром или как проявления стеатогепатита при ожирении, или как лекарственно-индуцированное поражение печени (гепатотоксическое действие антибиотиков), или как вирус-индуцированное поражение печени.

Кроме того, данный пример подтверждает возможность использовать маркеры цитолиза в качестве предиктора течения и исходов COVID–19. Так, минимальный синдром цитолиза, который был выявлен у пациента при поступлении, как правило, ассоциирован со среднетяжелой пневмонией (КТ-1 или КТ-2), редко сочетается с выраженным поражением легких (КТ-3 или КТ-4), тяжелым течением пневмонии и неблагоприятным исходом.

Клинический случай №2

Мужчина, 32 лет, госпитализирован в центр по лечению больных новой коронавирусной инфекцией СЗГМУ им. И.И. Мечникова 16.05.2020 г.

Из анамнеза известно, что заболел остро, 08.05.2020г., когда отметил повышение температуры тела до фебрильных цифр, сопровождающееся ознобом и головной болью, малопродуктивного кашля с трудноотделяемой мокротой, общей слабостью. Амбулаторно получал симптоматическую терапию.

С 14.05.20 г. в связи с сохраняющейся ежедневной фебрильной лихорадкой инициирован курс защищенных аминопенициллинов (амоксциллин клавуланат 2000 мг/сут). Выполнена МСКТ грудной клетки, по результатам которой выявлена КТ картина двусторонней полисегментарной пневмонии (с высокой вероятностью вирусной этиологии). Тяжесть заболевания – среднетяжелая. Объем поражения легочной ткани около 30% (КТ-2). Выполнен забор материала из ротоглотки для проведения ПЦР на COVID–19, получен положительный результат. Направлен на госпитализацию.

Эпидемиологический анамнез отягощен (контактировал с родственниками с признаками ОРЗ). Привычных интоксикаций не было.

При объективном исследовании обращали на себя внимание фебрильная температура тела до 39,9°C, тахипноэ (частота дыхательных движений 23 в 1 минуту), SpO₂ - 94%, при аускультации жесткое дыхание, побочные дыхательные шумы отсутствовали.

По лабораторным данным: в клиническом анализе крови – лейкоцитоз без сдвига лейкоцитарной формулы, в биохимическом анализе крови – синдром цитолиза (АЛТ – 5 ВГН, АСТ – 3,5 ВГН), повышение уровня С-реактивного белка до 9 ВГН, фибриногена – до 1,5 ВГН, ферритина – до 3,5 ВГН.

Учитывая данные анамнеза, клинической картины и результаты лабораторно-инструментальных исследований, диагноз был представлен, как: новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID–19 (подтвержденная), среднетяжелая форма. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, дыхательная недостаточность 1 ст.

В динамике сохранялась фебрильная лихорадка, нарастала дыхательная недостаточность с эпизодами снижения сатурации (SpO₂) до 90%. По результатам контрольной МСКТ органов грудной клетки (на 15 сутки от начала заболевания) – отрицательная динамика в виде

появления новых зон матового стекла с обеих сторон по сравнению с исследованием от 14.05.2020 г. Тяжесть заболевания – тяжелая. Объем поражения легочной ткани – около 50% (КТ-3).

По лабораторным данным (на 15 сутки от начала заболевания): наблюдалось нарастание синдрома цитолиза – АЛТ до 14,5 ВГН, АСТ – до 5 ВГН, повышение уровня С-реактивного белка до 15 ВГН.

Ухудшение клинико-лабораторных данных потребовало перевода пациента в отделение интенсивной терапии и реанимации (ОРИТ) и проведения неинвазивной вентиляции легких.

На фоне проведенного лечения была достигнута положительная динамика в виде стойкой нормализации температуры тела, уменьшения степени дыхательной недостаточности. В контрольных лабораторных исследованиях на 22 сутки от начала заболевания отсутствовало повышение маркеров системного воспаления, степень цитолиза снизилась, АЛТ до 5 ВГН, АСТ до 1,5 ВГН.

Пациент был выписан 04.06.2020г. на амбулаторное лечение в удовлетворительном состоянии с рекомендациями дальнейшего динамического контроля уровня АЛТ и АСТ с диагнозом новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID–19 (подтвержденная), тяжелая форма. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, дыхательная недостаточность 2 ст.

Указанный клинический случай демонстрирует наличие синдрома цитолиза, высокой степени выраженности. Генез цитолитического синдрома в данном случае может также рассматриваться как многофакторный: лекарственно-индуцированное поражение печени (гепатотоксическое действие антибиотиков) в сочетании с вирус-индуцированным поражением печени и гипериммунным ответом.

Данный клинический пример также подтверждает возможность использовать маркеры цитолиза в качестве предиктора течения и исходов COVID–19. Так, выраженный цитолиз, который был выявлен у пациента при поступлении, как правило, ассоциируется с тяжелым течением пневмонии и с выраженным поражением легких (КТ-3 или КТ-4), что было продемонстрировано в данном случае: у пациента имела место отрицательная динамика клинической картины, лабораторно-инструментальных данных с увеличением объема поражения легких по КТ-данным и нарастанием маркеров «цитокинового» шторма, и пациент был переведен в ОРИТ. Надо отметить, что наличие выраженного цитолиза (более 5 ВГН) резко ограничивает терапевтические возможности, так как является противопоказанием для проведения антицитокиновой терапии, что требует выработки лечебных подходов у пациентов данной категории.

Клинический случай №3

Женщина, 65 лет, госпитализирована в центр по лечению больных новой коронавирусной инфекцией СЗГМУ им. И.И. Мечникова 19.05.2020 г. с подозрением на новую коронавирусную инфекцию

COVID-19, с клинической картиной внебольничной двусторонней пневмонии.

Из анамнеза. Заболела остро 7-10 дней назад, когда появились лихорадка до фебрильных цифр, одышка, малопродуктивный кашель. В связи с сохранением лихорадки и нарастанием одышки была направлена на госпитализацию; по тяжести состояния госпитализирована в ОРИТ. Перенесенные заболевания: длительный стаж ХОБЛ, гипертонической болезни, ожирения 2 ст.

При поступлении взяты мазки их носа и ротоглотки на обнаружение РНК вируса SARS-COV-2. Состояние крайне тяжелое. SpO₂ – 82%. ЧДД – 28-32 в 1 мин. Иницирована респираторная поддержка НИВЛ. По данным КТ органов грудной клетки: множественные периферически и перибронховаскулярно расположенные зоны уплотнения лёгочной ткани по типу «матового стекла» без четких контуров диффузно с двух сторон, без признаков консолидации. На фоне уплотнения – ретикулярные изменения по типу «бульжной мостовой». Объем поражённой лёгочной ткани – около 80%. Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены. Жидкости в плевральных полостях не выявлено. *Заключение:* КТ-картина вирусной пневмонии, вероятность COVID-19 – высокая. Тяжесть заболевания – КТ-4.

По лабораторным данным: в клиническом анализе крови – лейкоцитоз без сдвига лейкоцитарной формулы, в биохимическом анализе крови – проявления синдром цитолиза (увеличение АЛТ до 6 ВГН, АСТ – до 5 ВГН), а также лабораторные проявления «цитокинового шторма» – повышение уровня СРБ до 9 ВГН, фибриногена – до 1,5 ВГН, ферритина – до 10 ВГН.

Учитывая тяжесть состояния, в качестве упреждающей противовоспалительной терапии рекомендовано: сарилумаб (Кевзара) – 200 мг (в/в капельно), дексаметазон – 12 мг/сут (в/в капельно), антикоагулянты (в лечебной дозе).

На фоне проводимой терапии отмечалась некоторая положительная динамика в виде снижения маркеров системного воспаления (снижение СРБ до 2,5 ВГН), нормализации температуры тела. 22.06.2020г. получен положительный результат ПЦР исследования мазка из носа и зева на новую коронавирусную инфекцию COVID-19, взятые при поступлении. Ухудшение через 2 суток (24.06.2020г.): нарастание цитолиза (АЛТ и АСТ до 10 ВГН), нарушение гемодинамики в виде развития пароксизма фибрилляции предсердий с ЧСС 150 уд/мин и артериальной гипотензии. Проведена кардиоверсия с восстановлением синусового ритма. Однако, несмотря на проводимую терапию, состояние пациентки прогрессивно ухудшалось, и в 21.46 24.06.2020 г. – остановка сердечной деятельности, реанимационные мероприятия неэффективны, в 23.30 зарегистрирована биологическая смерть.

Патологоанатомический диагноз:

Основное заболевание: Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (вирус подтвержден 22.06.20 г., смерть – 24.06.20 г.).

Фоновое: ХОБЛ, эмфизематозный фенотип. Ожирение 2 ст. Пароксизм фибрилляции предсердий (24.06.2020 г.), восстановление синусового ритма (24.06.2020 г.).

Осложнения: двухсторонняя субтотальная вирусная пневмония; острый катаральный трахеобронхит (рис. 16.3 – 16.4). Вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз.

Сопутствующее: дивертикулез тонкой кишки, атеросклероз аорты.

Причина смерти: гемофагоцитарный синдром.



Рис. 16.3. Правое легкое. Субтотальная вирусная пневмония; плевра не вовлечена



Рис. 16.4. Левое легкое. Апикулярная (воздушная часть легкого). Базальная – синусино-застойная, полнокровная часть легкого (картина вирусной пневмонии)

В данном клиническом случае мы вновь встречаемся с проявлениями выраженного синдрома цитолиза, что с большой долей вероятности может указывать на тяжелое течение заболевания. И данные лабораторно-инструментального обследования подтверждают такой прогноз: картина поражения легких КТ-4, лабораторные признаки «цитокинowego шторма».

Кроме того, выраженный цитолиз, который был выявлен у пациентки исходно, предполагал возможность нарастания трансаминаз на фоне проведения антицитокиновой терапии, что и имело место у пациентки. Наконец, исходно выраженные проявления цитолиза прогностически указывали на повышение в 6,25 раз риска неблагоприятного исхода COVID-19 ($p < 0,05$), это подтвердилось дальнейшим течением заболевания.

Представленные клинические случаи демонстрируют эффективность комплексного подхода в диагностике и прогнозе пациентов с вирусной пневмонией, вызванной новой коронавирусной инфекцией, показывают возможности использования лабораторного синдрома цитолиза (его наличия и выраженности) в качестве прогностического инструмента при COVID-19.

Заключение

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что повреждение печени при COVID-19 следует рассматривать как многофакторное (*Huang C. et al., 2020*). Возможными причинами могут быть не только прямое вирус-индуцированное поражение гепатоцитов SARS-CoV-2, но и патологические иммунвоспалительные реакции, а также гепатотоксичность лекарственных препаратов.

Показано, что наличие цитолитического синдрома исходно (при поступлении в стационар) может обладать прогностической ценностью. Так, выявлена прямая корреляция между объемом поражения легких по КТ-картине и выраженностью цитолиза, при этом наличие гиперферментемии выше 3 ВГН будет достоверно чаще ассоциироваться с более выраженными поражениями легких (КТ-3 и КТ-4).

Интересными представляются полученные данные об увеличении в 6,25 раз риска неблагоприятного исхода COVID-19 при наличии выраженного цитолиза (более 5 ВГН) в дебюте заболевания, что также указывает на возможность использования маркеров цитолиза в качестве предикторов тяжелого течения и неблагоприятного исхода при новой коронавирусной инфекции.

Представляется важной оценка прогноза развития цитолиза на фоне применения антицитокиновой терапии. Установлено, что применение АЦП является фактором риска развития цитолиза после АЦП (риск в целом повышался в 24,8 раза). Ожирение при этом является

предиктором развития цитолиза на фоне терапии АЦП. Однако, назначение АЦП при отсутствии исходного цитолиза не приводило к его появлению независимо от ИМТ. С другой стороны, исходные отклонения трансаминаз любой степени выраженности следует рассматривать как предиктор развития цитолиза после применения АЦП с увеличением риска развития выраженного цитолиза (более 5 ВГН) в 5,1 раза.

Полученные данные, безусловно, требуют дальнейшего изучения и подтверждения. Однако уже сейчас очевидно, что лабораторные симптомы повреждения печени следует рассматривать не только как проявления заболевания, но и как предикторы течения и исхода COVID-19.

Список литературы

Абдурахманов Д.Т., Морозов В.Г., Никитин И.Г. и др. Безопасность и эффективность телупревира в лечении хронического гепатита С у больных российской популяции, включенных в исследование по программе раннего доступа. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014; 24(1): 39-46.

Бакулин И. Г. Актуальные вопросы противовирусной терапии хронических гепатитов В и С. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; 5: 3-9.

Бакулин И.Г., Сайганов С.А., Бакулина Н.В. и др. Особенности ведения пациентов с хроническими заболеваниями печени в условиях пандемии коронавируса. Медицинский вестник МВД. 2020; 106(3): 56-62.

Гусев Д.А., Вашукова М.А., Федуняк И.П. и др. Опыт применения рекомбинантного гуманизированного моноклонального антитела к человеческому рецептору интерлейкина-6 у пациентов с COVID-19. Журнал инфектологии. 2020; 12(3): 28-33.

Драпкина О.М., Маев И.В., Бакулин И.Г. и др. Временные методические рекомендации: «Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Профилактическая медицина. 2020; 23(3-2): 120-152.

Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Знойко О.О. и соавт. Эффективность и безопасность отечественного ингибитора протеазы нарлапревира у первичных и ранее леченных пациентов с хроническим гепатитом С, вызванным вирусом 1-го генотипа, без цирроза печени (результаты исследования PIONEER) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017; 27(6): 41-51. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-41-51.

Начало эпидемии COVID-19 /Багненко С.Ф., Беляков Н.А., Рассохин В.В. и др. – СПб., Балтийский мед. образовательный центр, 2020: 360.

Сайганов С.А., Мазуров В.И., Бакулин И.Г. и соавт. Клиническое течение, эффективность терапии и исходы новой коронавирусной инфекции: предварительный анализ. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2020; 12(2): 27-48.

Bakulin I., Pasechnikov V., Varlamicheva A., Sannikova I. NS3 protease inhibitors for treatment of chronic hepatitis C: Efficacy and safety //World journal of hepatology. 2014; 6(5): 326-339.

Boettler T., Newsome P.N., Mondelli M.U. et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. JHEP Reports. 2020; 100113. DOI: 10.1016/j.jhepr.2020.100113

Chai X., Hu L., Zhang Y. et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection //biorxiv. – 2020.

COVID-19 Drug interactions. 2020 [cited March 16th 2020]; Available from: <http://www.covid19-druginteractions.org>

Guan W., Ni Z., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. New England journal of medicine. 2020; 382(18): 1708-1720.

Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The lancet. 2020; 395(10223): 497-506.

Isakov V., Zhdanov K., Kersey K. et al. Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin in treatment-naive patients with genotype-1 and-3 HCV infection: results from a Russian Phase III b study. AntivirTher. 2016; 21(8): 671-678.

Motlagh A., Yamrali M., Azghandi S. et al. Archives of Iranian Medicine. 2020; 23(4): 255-264.

Sarzi-Puttini P., Giorgi V., Sirotti S. et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? Clinical and experimental rheumatology. 2020; 38(2): 337-342.

Vogel A., Cervantes A., Chau I. et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2019; 30(5): 871-873.

Walls A.C., Park Y.-J., Tortorici M.A. et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. Cell. 2020. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.058.

Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. Jama. 2020; 323(11): 1061-1069.

Xu L., Liu J., Lu M. et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. Liver International. 2020; 40(5): 998-1004.

Yang J., Zheng Y., Gou X. et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. International journal of infectious diseases. 2020. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.

Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The lancet. 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

Zhu L., Xu X., Ma K. et al. Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression. American Journal of Transplantation. 2020. DOI: 10.1111/ajt.15869.

Глава 17

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства у пациентов с пневмонией, ассоциированной с инфекцией COVID–19 (Петриков С.С., Хамидова Л.Т., Рыбалко Н.В., Абучина В.М., Попугаев К.А.)

Коронавирусная инфекция COVID–19, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2 – заболевание, характеризующееся поражением преимущественно дыхательной системы.

Помимо УЗ – сканирования легких у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID–19, необходимым является выполнение комплексного УЗ – исследования, включая органы брюшной полости и забрюшинного пространства (Ridruejo E. et al., 2020; Wu J. et al., 2020; Wichmann D. et al., 2020; Gao F. et al., 2020; Singh S. et al., 2020; Oyelade T. et al., 2020; Moon A.M. et al., 2020; Tapper et al., 2020; Karimi-Sari H. et al., 2020; Henry B.M. et al., 2020).

В каких клинических ситуациях это необходимо?

Пациентам с атипичным дебютом коронавирусной инфекции с поражением кишечника, сердца и почек. При наличии характерных симптомов своевременное выполнение ультразвукового сканирования позволяет диагностировать сопутствующее поражение внутренних органов при COVID–19 и назначить соответствующую медикаментозную терапию (Wu J. et al., 2020; Wichmann D. et al., 2020).

Пациенты с тяжелым течением пневмонии, ассоциированной с коронавирусной инфекцией и развитием синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), при котором происходит одновременное или последовательные нарушения функций нескольких органов (Clerkin Kevin J. et al., 2020; Schiffrin EL. et al., 2020; World Health Organization. Information note on COVID–19 and NCDs, 2020).

Среди причин, которые приводят к развитию синдрома полиорганной недостаточности, отмечаются тяжелые заболевания и состояния, которые оказывают существенное влияние на функции организма. К ним относятся тяжелые травмы, сепсис, инфекционно-токсический шок и др.

Пациенты с хроническими заболеваниями при которых коронавирусная инфекция усугубляет течение патологического процесса (Bikbov B. et al., 2020; Kliger A.S. et al., 2020; American Society of Nephrology, 2020).

Группу риска составляют пациенты со стеатогепатитом, страдающие от сопутствующих метаболических заболеваний, таких как диабет, гипертония и ожирение – имеют повышенный риск более тяжелого течения COVID19; пациенты в иммуносупрессивном состоянии,

перенесшие трансплантацию печени. Пациенты с хроническим пиелонефритом, на заместительной гемодиализной терапии.

В НИИ СП в условиях инфекционного отделения для больных с COVID–19 комплексное ультразвуковое обследование, включающее в себя органы брюшной полости, почек и забрюшинного пространства выполняют пациентам по назначению лечащих врачей при ухудшении тяжести состояния пациента, а также изменении в лабораторных показателях.

Ультразвуковые признаки поражения органов брюшной полости и селезенки при коронавирусной инфекции COVID–19

1. Гепатомегалия – увеличение размеров печени (косой вертикальный размер правой доли (КВП) более 150 мм, кранио-каудальный размер левой доли (ККР) более 100 мм, толщина левой доли (ТЛД) более 60 мм, толщина правой доли (ТПД) более 125 мм).
2. Изменение структуры и эхогенности паренхимы. В норме паренхима печени средней эхогенности однородной эхоструктуры. У пациентов в инфекционном отделении при жировой инфильтрации печени отмечается повышение эхогенности печени с затуханием УЗ-сигнала в дистальных отделах, при отеке паренхимы на фоне острого гепатита эхогенность печени снижена, эхоструктура диффузно неоднородная. На фоне этих изменений отмечается обеднение или «сглаженность» сосудистого рисунка (рис.64 А, Б).
3. Нарушение гемодинамики печени.
 - Изменение портального кровотока (*Берестень Н.Ф., 2000; Камалов Ю.Р. и соавт., 2013; Кунцевич Г.И. и соавт. 1998; Митьков В.В., 2000*). Воротная вена у здоровых лиц в норме 12-14 мм, линейная скорость (ЛСК) колеблется от 18 до 23 см/сек, характерен постоянный, направленный к датчику поток (гепатопетальное направление кровотока); непрерывный, близкий к ламинарному с незначительными колебаниями, связанными с актом дыхания. Следует учитывать, что после приема пищи в воротной вене происходит прирост линейной скорости кровотока на 90%. При пневмонии на фоне ПОН отмечаются признаки портальной гипертензии: основной ствол воротной вены более 14 мм, снижение ЛСК в среднем 11–15 см/сек (измерение проводилось в области ворот печени); гепатопетальное или гепатофугальное направление кровотока (рис. 17.1–17.2).
 - Печеночные вены в неизменной паренхиме не расширены, диаметром 6–10 мм, по печеночным венам кровотоки трехфазный (отражает фазы дыхательного цикла; изменение центрального венозного давления, передаваемого из правого предсердия; «податливость» печеночной паренхимы). На фоне отека паренхимы отмечается сужение просвета вен, при сердечной недостаточности печеночные вены расширены.

– Печеночная артерия (ПА).

В норме собственная ПА диаметром 5-6 мм, пиковая систолическая скорость кровотока в собственной печеночной артерии составляет 59 ± 15 см/с, индекс резистентности (RI) – 0,64 – 0,68 (рис.17.2). При ПОН, которая развивается на фоне пневмонии отмечается повышение резистивности кровотока в ПА, ИР 0.7-0.8 (рис. 17.3.–17.4).

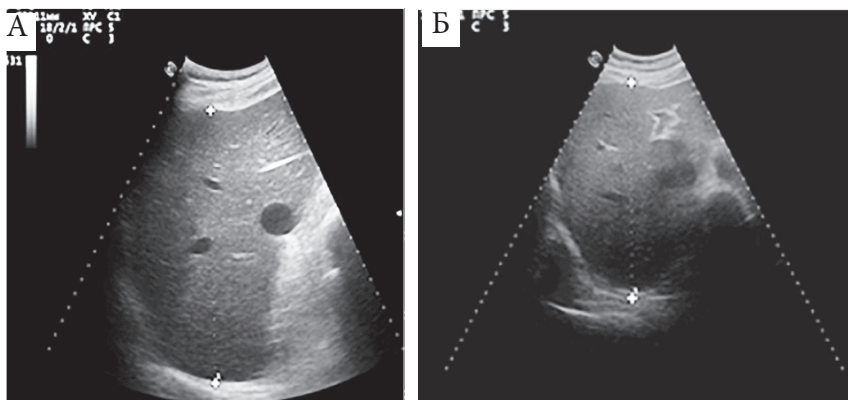


Рис. 17.1. Эхограммы печени пациента с COVID-19. А – увеличение размеров (КВР 172 мм), снижение эхогенности печени. Б – жировая инфильтрация печени (паренхима повышенной эхогенности с затуханием УЗ-сигнала в дистальных отделах)

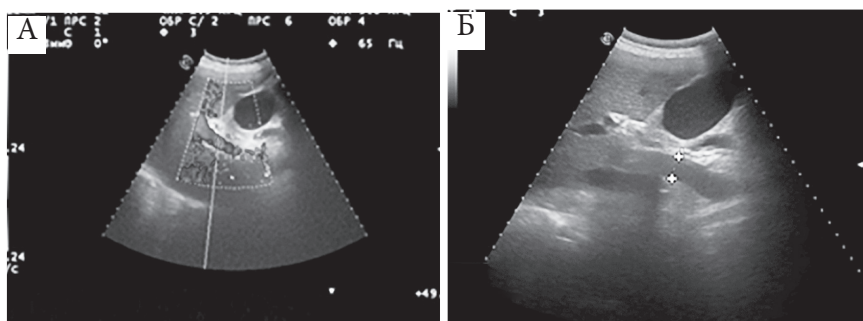


Рис. 17.2. Эхограммы воротной вены с доплеровскими характеристиками кровотока. А – снижение ЛСК 13.9 см/сек. Б – основной ствол воротной вены на уровне ворот печени расширен до 16 мм (норма 12-14 мм)

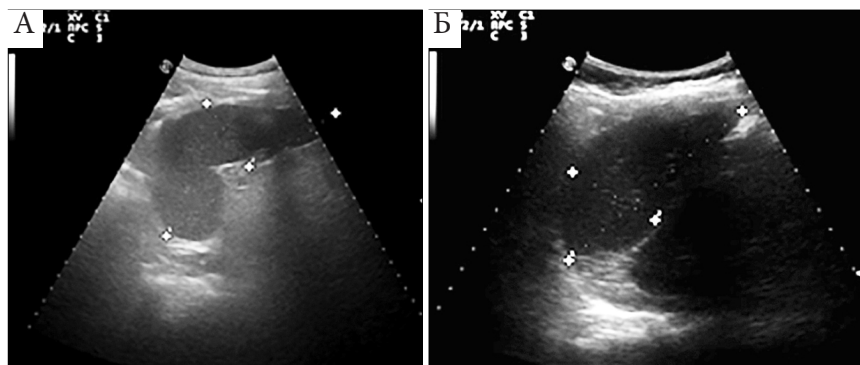


Рис. 17.5. Эхограммы селезенки пациентов с COVID-19. А – спленомегалия (селезенка увеличена в размерах 140 мм x 56 мм). Б – селезенка соответствует норме (размеры 99 мм x 43 мм)

5. Изменения со стороны кишечника. Расширение ободочной кишки с наличием преимущественно жидкостного содержимого (рис. 17.6а). В норме стенка 2-3 мм, слои дифференцируются четко, при появлении признаков колита отмечается отек стенки 4 мм и более толщиной, сужение просвета кишки (рис. 17.6б)

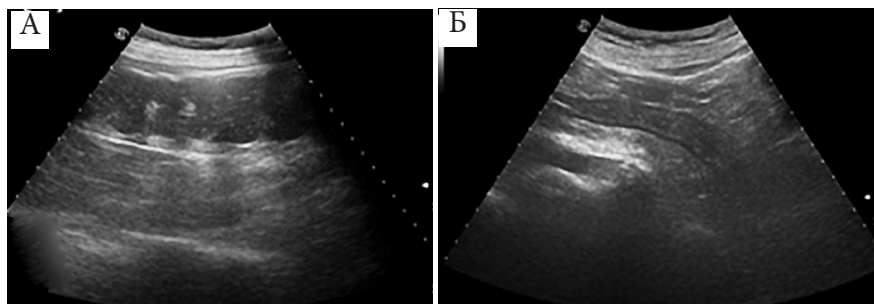


Рис. 17.6. Эхограммы кишечника пациента с COVID-19. А – восходящий отдел ободочной кишки, в просвете жидкостное содержимое, стенка не утолщена, гаустры сглажены. Б – нисходящий отдел сигмовидной кишки, просвет сужен, стенка отечна пониженной эхогенности, толщиной 5-6 мм

Почечная недостаточность является одним из характерных признаков вирусной инфекции COVID-19. По данным зарубежных исследований острая почечная недостаточность развивается в 40-60 % случаев у пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2. К развитию ОПН могут привести такие факторы как длительная дегидратация на догоспитальном этапе, диарея, выраженная интоксикация и гипоксия (Henry B.M. et al., 2020; Clerkin Kevin J. et al., 2020; Schiffrin E.L. et al., 2020).

Ультразвуковые признаки поражения почек при коронавирусной инфекции COVID-19

1. Увеличение размеров почек. При тяжелом течении COVID-19 почки увеличены в размерах, паренхима утолщена (рис. 17.7). В норме длина 100–120 мм, ширина 50–60 мм, толщина 40–50 мм, толщина паренхимы в среднем сегменте 14–16 мм, боковых сегментах 18–22 мм. Кортико-медуллярная дифференцировка сохранена, чашечно-лоханочная система (ЧЛС) не расширена
2. Изменение структуры и эхогенности паренхимы. При коронавирусной инфекции COVID-19 паренхима почек диффузно неоднородная, эхогенность средняя или повышена, отмечается симптом «выделяющихся» гипоэхогенных пирамидок, который часто наблюдается при острой почечной недостаточности, обусловленной септическим процессом (рис. 17.8). В норме паренхима почки средней эхогенности, однородной эхоструктуры.
3. Нарушение гемодинамики почек. В норме при ЦДК сосуды почек прослеживаются до капсулы. Нормальный спектр почечных артерий имеет выраженный систолический пик с антеградным диастолическим потоком. На почечной артерии ЛСК около 100 см/сек, на сегментарной артерии 30 см/сек, дуговых 15 см/сек. Определяется индекс сопротивления кровотока или индекс резистентности, в норме индекс сопротивления для почечной артерии – 0,65, для сегментарных артерий – 0,56–0,6, следует учитывать возраст пациента. «Токсические изменения» почек при нарушении гемодинамики наблюдаются у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19, характерно увеличение резистивности кровотока ИР более 0,7, снижение систолического пика (рис. 17.7–17.8).

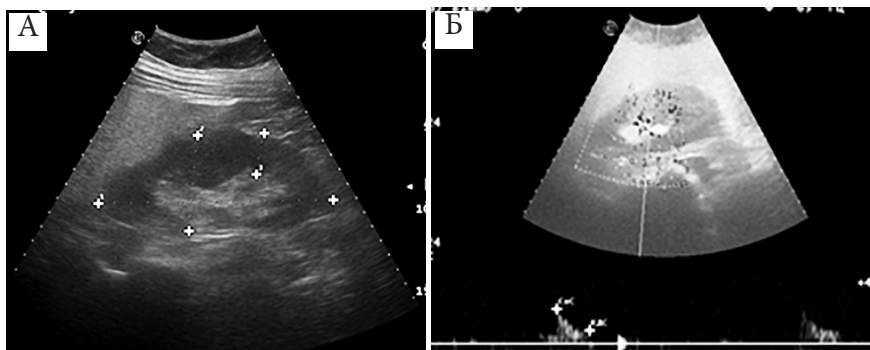


Рис. 17.7. Эхограммы почек пациента с COVID-19. А – почка увеличена в размерах (длина 139 мм, толщина 58 мм), паренхима отека утолщена до 26 мм. Б – нарушение гемодинамики почки, на сегментарной артерии кровотока магистрального типа ЛСК 26.2 см/сек, ИР 0.65-0.68

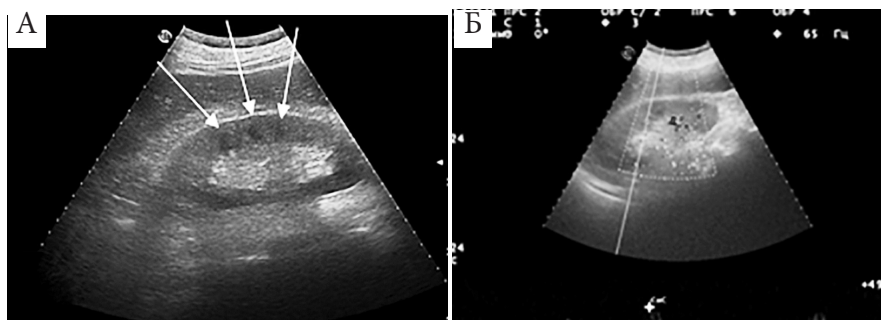


Рис. 17.8. Эхограммы почек пациента с COVID-19. А – симптом «выделяющихся» гипозоногенных пирамидок (стрелки). Б – нарушение гемодинамики почки, на сегментарной артерии кровотоков магистрального типа ЛСК 27.5 см/сек, IIP 0.73

Коронавирус COVID 19– это новая инфекция, с которой все столкнулись с конца 2019 года. Установлено, что «входными воротами» инфекции является легочная ткань, также имеется информация о сопутствующем поражении наряду с легочной тканью органов брюшной полости и почек (Henry B.M. et al., 2020; Oyelade T. et al., 2020).

Moon A.M. et al. (2020) информируют о том, что в некоторых клинических ситуациях «входными воротами» этой вирусной инфекции может быть желудок, тонкая и толстая кишка. В доступной медицинской литературе информация по поводу поражения внутренних органов при COVID-19 очень немногочисленна (Ridruejo E. et al., 2020; Wu J. et al., 2020; Wichmann D. et al., 2020; Gao F. et al., 2020; Singh S. et al., 2020; Oyelade T. et al., 2020; Moon A.M. et al., 2020; Tapper E.B., Asrani S.K. 2020; Karimi-Sari, H. et al., 2020; Henry BM et al., 2020; Clerkin K.J. et al., 2020; Schiffrin E.L. et al., 2020; Bikbov B. et al., 2020; World Health Organization. Information note on COVID-19 and NCDs. ,2020; Kliger AS. et al., 2020; American Society of Nephrology, 2020).

Исследования, посвященные этому вопросу продолжаются. Ультразвуковое сканирование брюшной полости и забрюшинного пространства у пациентов с COVID-19 является обязательным и информативным методом диагностики, позволяющим своевременно выявить атипичное начало заболевания, сопутствующие осложнения инфекции и полиорганную недостаточность.

Список литературы

Берестень Н.Ф. Допплерэхография в комплексной оценке нарушений печеночной и сердечной гемодинамики. Автореф. дисс. д-ра мед. наук. – М., 2000; 36 с.

Камалов Ю.Р., Крыжановская Е.Ю., Любимый Е.Д. Печеночный кровоток при циррозе печени в зависимости от стадии по Child-Turcotte-Pugh степени варикозного расширения вен пищевода. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2013; 2: 55–60

Кунцевич Г.И. и соавт. Цветное доплеровское картирование и импульсная доплерография абдоминальных сосудов. В кн. Ультразвуковая доплеровская диагностика сосудистых заболеваний. Под ред. Никитина Ю.М. и Труханова А.И., 1998; 297–329.

Митьков В.В. Допплерография в диагностике заболеваний печени, желчного пузыря, поджелудочной железы и их сосудов. Изд. дом Видар, 2000 стр. 146.

American Society of Nephrology. Recommendations on the care of hospitalized patients with COVID–19 and kidney failure requiring renal replacement therapy. 2020. https://www.asn-online.org/g/blast/files/AKI_COVID-19_Recommendations_Document

Bikbov B., Purcell C.A., Levey A.S. et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet. 2020; 395(10225): 709–33.

Clerkin K.J., Fried J.A., Raikhelkar J. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID–19) and cardiovascular disease. Circulation. 2020; 141: 1648–1655.

Gao F., Zheng K., Wang X-B. et al. Metabolic associated fatty liver disease increases COVID–19 disease severity in non-diabetic patients. J. Gastroenterol. Hepatol. 2020; 10: 1111-1113

Henry B.M., Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID–19) infection. International Urology and Nephrology. 2020: 1–2.

Karimi-Sari H., Rezaee-Zavareh M.S. COVID–19 and viral hepatitis elimination programs: are we stepping backward? Liver Int. 2020; 40(8): 2042-2042

Kliger A.S., Silberzweig J. Mitigating risk of COVID–19 in dialysis facilities. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2020; 15(5): 707.

Moon A.M., Webb G.J., Aloman C. et al. High mortality rates for SARS-CoV-2 infection in patients with pre-existing chronic liver disease and cirrhosis: preliminary results from an international registry. J. Hepatol. 2020, 73(3): 705–708.

Oyelade T., Alqahtani J., Canciani G. Prognosis of COVID–19 in patients with liver and kidney diseases: an early systematic review and meta-analysis. Trop Med. Infect. Dis. 2020; 50(80): 2-14.

Ridruejo E., Soza A. The liver in times of COVID–19: What hepatologists should know. Annals of Hepatology. 2020; 19: 353–358.

Schiffrin E.L., Flack J.M., Ito S. et al. Hypertension and COVID–19. American Journal of Hypertension. 2020; 33(5): 373–374.

Singh S., Khan A. Clinical characteristics and outcomes of COVID–19 among patients with pre-existing liver disease in United States: a multi-center research network study. Gastroenterology. 2020; 159(2): 768–771.

Tapper E.B., Asrani S.K. The COVID–19 pandemic will have a long-lasting impact on the quality of cirrhosis care. *J. Hepatol.* 2020; 73(2): 441-445.

Wichmann D., Sperhake J.P., Lutgehetmann M. et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID–19. *Ann. Intern. Med.* 2020: M20-2003.

World Health Organization. Information note on COVID–19 and NCDs. [https://www.who.int/who-documents-detail/COVID–19-and-ncds](https://www.who.int/who-documents-detail/COVID-19-and-ncds). Published 2020. Accessed May 15, 2020.

Wu J., Song S., Cao Hong-Cui., Lan-Juan Li. Liver diseases in COVID–19: Etiology, treatment and prognosis. *World J Gastroenterol.* 2020 May 21; 26(19): 2286–2293.

Глава 18

Ответы на актуальные вопросы по УЗИ у больных COVID–19. Что? Где? Когда?

(Хамидова Л.Т., Рыбалко Н.В., Абучина В.М., Петриков С.С.,
Попугаев К.А.)

Мы получали очень много вопросов из социальных сетей (инстаграмм, фейсбук: sklif.uzi_fd). Мы решили опубликовать самые распространенные вопросы и дать на них ответ.

1. Существуют ли особенности средств индивидуальной защиты в работе врачей ультразвуковой диагностики в «красной зоне»?



Рис. 18.1. Врачи ультразвуковой диагностики НИИ СП
им.Н.В. Склифосовского в СИЗ перед входом в «красную зону»

Врачи УЗД в «красной зоне» (рис.18.1) пользуются стандартными средствами индивидуальной защиты, рекомендованными для работы в условиях пандемии COVID– 19 (*Временные методические рекомендации, 2020*). Особое значение уделяем обработке защитных очков для профилактики запотевания. С этой целью сотрудники нашего отделения применяют средство «Антифог», которое используют пловцы для обработки очков и масок.

2. Организационные вопросы и пути их решения?

20 марта 2020 года в сформированное инфекционное отделение НИИ СП им. Н.В. Склифосовского поступил первый пациент с COVID–19. В этот же день мы столкнулись со многими организационными вопросами и были определены пути их решения:

– Сформирована отдельная штатная круглосуточная дежурная бригада специалистов УЗД. В соответствии с графиком в работе инфекционного отделения ежедневно принимали участие три врача, владеющие всеми методиками УЗ-диагностики, из них обязательно наличие в бригаде одного специалиста экспертного уровня.

– Ежедневно к 9 часам утра в инфекционном отделении был сформирован список пациентов, которым необходимо выполнение УЗ-исследований, что было необходимо для планирования работы дежурной бригады. Информацию о необходимых исследованиях получали от дежурного администратора инфекционного корпуса по телефону или через систему ЕМИАС.

– Помимо плановых исследований в течение суток из «красной зоны» дежурный администратор передавал по телефону информацию о необходимости выполнения экстренных УЗ-исследований.

– Связь с врачом в «красной зоне» осуществляли с помощью рации или внутренней телефонной связи.

– По завершению ультразвукового исследования в ординаторской «красной зоны» врач печатал протокол и вносил данные в систему ЕМИАС (рис. 18.2). Наличие в «красной зоне» сканера позволяло перенести данные на компьютер и при необходимости напечатать протоколы в «зеленой» зоне.

3. Какие приборы лучше использовать в условиях пандемии COVID–19?

В соответствии с российскими и зарубежными рекомендациями для работы врачей УЗД в условиях пандемии COVID–19 предпочтение отдается портативным ультразвуковым сканерам для возможности проведения исследования у постели пациента (*Митьков В.В., и соавт., 2020*). Для оптимизации работы службы УЗД было принято решение о размещении отдельного портативного или стационарного прибора УЗ-диагностики в каждом отделении инфекционного корпуса.



Рис. 18.2. Врач УЗД печатает протокол в «красной зоне»

4. Какие ультразвуковые датчики необходимы для исследования?

Ультразвуковое исследование органов грудной клетки может выполняться на сканерах как экспертного, так и среднего класса. В инфекционном отделении ультразвуковое исследование легких проводили на сканере ESAOTE MyLab70 (Италия) при помощи конвексного (абдоминального) датчика, обладающего высокой разрешающей способностью, с частотой ультразвука – 2,5-5,0 МГц, что позволяет сканировать глубоко расположенные структуры (глубина проникновения ультразвуковых лучей до 20 см). Специальной подготовки перед проведением исследования не требуется; осмотр производится в вертикальном, либо горизонтальном положении пациента, используя в качестве акустического окна межреберные промежутки.

5. Как проводится дезинфекция приборов?

Безопасность проведения ультразвуковых исследований является основной диагностики при работе в условиях пандемии COVID–19. Исследование выполняется у постели пациента, по принципу «прибор к пациенту», что во многом предотвращает развитие инфекции. Дезинфекция приборов проводится сразу после завершения обследования пациента.

При выполнении ультразвукового обследования пациента с установленным лабораторным диагнозом инфекция COVID–19 выполнялись следующие мероприятия:

– покрытие ультразвукового прибора или панели управления одноразовым пластиковым покрытием (при наличии) и покрытие ультразвукового датчика одноразовой перчаткой.

– обязательная дезинфекция частей прибора и частей датчика по окончании исследования как показано на рисунке (рис. 18.3 – 18.4).

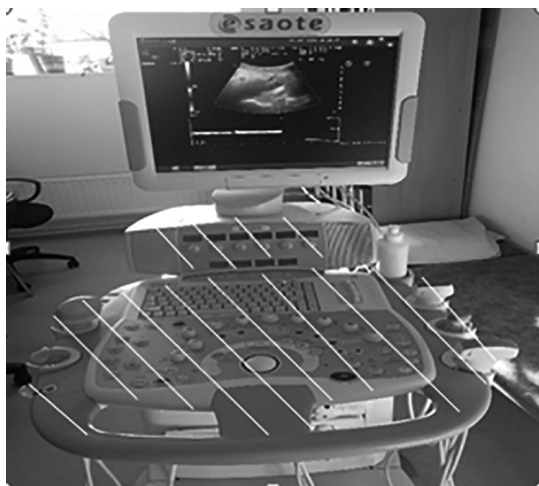


Рис. 18.3. Части УЗ-сканера, подлежащие дезинфекции после обследования пациента с инфекцией COVID-19 (заитрихованы)



Рис. 18.4. Части датчика, подлежащие дезинфекции после обследования пациента с инфекцией COVID-19. 1 – сканирующая поверхность; 2 – кабель; 3 – коннектор

На сегодняшний день не существует средств, с доказанной эффективностью подходящих для дезинфекции ультразвукового оборудования в условиях пандемии COVID–19. К средствам, подходящим для дезинфекции относят любые вещества, рекомендованные для профилактики распространения вирусной инфекции при проведении УЗ-исследований и рекомендованные российскими и зарубежными ассоциациями врачей ультразвуковой диагностики (*Kampf, G. et al., 2020; Henwood Anthony F., 2020*).

Установлено, что коронавирус человека может оставаться на металлических, пластиковых и стеклянных поверхностях до 9 дней (*Henwood Anthony F., 2020*). С целью обработки рабочих поверхностей и датчиков рекомендованно применять 0.1% гипохлорид натрия или 62–71% этанол (этиловый спирт).

6. Какие факторы ограничивают проведение ультразвукового исследования легких?

1. Воздушная легочная ткань. Так как происходит отражение ультразвуковых волн от воздуха в субплевральных альвеолах. Патологические изменения в легких, не прилежащие к висцеральной плевре, невозможно оценить с помощью ультразвукового исследования. Поэтому ультразвуковое исследование легких уступает компьютерной томографии в оценке распространенности патологического процесса.

2. Костные структуры (грудина, костные части ребер). При ультразвуковом исследовании патологические изменения в структуре легкого могут экранироваться акустическими тенями от костных структур, также при дыхании, движениях пациента происходит смещение костных структур, что также затрудняет визуализацию.

3. Эмфизема мягких тканей, либо пневмоторакс, в проекции патологического процесса. При эмфиземе происходит полное рассеивание ультразвуковых волн от пузырьков воздуха на уровне подкожножировой клетчатки, появляется сплошной фон неинформативных шумовых сигналов; при пневмотораксе (из-за воздушной среды визуализируются множественные реверберации эхо-сигнала, исходящие от поверхности легкого).

4. Конституциональные особенности пациента (толщина подкожно-жировой клетчатки). Происходит рассеивание и поглощение ультразвуковых волн, что приводит к их затуханию в мягких тканях грудной стенки из-за чего не представляется возможным достоверно осмотреть глубокие отделы.

7. Как часто нужно выполнять УЗ-исследование легких у пациентов с COVID.

У пациентов при пневмонии, ассоциированной с COVID–19 ультразвуковое исследование легких и плевральных полостей проводится при поступлении в стационар, для того чтобы уже с момента

госпитализации понять насколько выражены изменения легочной ткани (интерстициальные изменения, наличие консолидаций), выявить гидроторакс, особенно важно проведение исследования у пациентов в тяжелом состоянии, которым невозможно выполнить КТ. Динамическое исследование проводится чаще на 3–5 сутки, 7–10 сутки в зависимости от тяжести состояния пациента и по назначению клиницистов.

8. КТ или УЗИ? В чем преимущество ультразвукового исследования?

Компьютерная томография является «золотым стандартом», так как имеет максимальную чувствительность в выявлении изменений в легких, характерных для COVID–19 пневмонии. КТ позволяет оценить распространенность патологического процесса. Но у ультразвукового исследования перед КТ есть преимущества.

Неинвазивность. Физическая основа УЗИ – пьезоэлектрический эффект. Один и тот же пьезоэлемент может быть попеременно то приёмником, то источником ультразвуковых волн. Эта часть в ультразвуковых аппаратах называется датчиком. При простом прикладывании датчика образуется воздушная прослойка, для устранения отражающих границ в месте контакта применяются специальные гели, заполняющие область между датчиком и кожей.

Безопасность. Частота ультразвуковых волн лежит в диапазоне 300–500 кГц. Такие волны нельзя услышать или ощутить телом, они не вызывают никаких неприятных и тем более болезненных ощущений. В отличие от рентгена, ультразвуковые исследования столь безобидны (отсутствие лучевой нагрузки), что проводить их можно хоть каждый день.

Быстрота выполнения, отсутствие необходимости в транспортировке больных. Ультразвуковое исследование может проводиться непосредственно у постели пациента, метод можно назвать «прикроватным». Что важно для больных в тяжелом состоянии, которые находятся на аппарате ИВЛ, при проведении ЭКМО. Особой подготовки не требуется, после включения прибора сразу можно начать исследование и уже в первые минуты интерпретировать результаты.

Доступность (отсутствие противопоказаний). По этой причине абсолютно любой человек может пройти УЗИ легких: взрослые, дети, беременные и кормящие женщины. Даже наличие кардиостимуляторов, металлических зубов и прочих инородных тел в организме не мешает проведению исследования столько раз, сколько потребуется.

Возможность динамического выполнения. При длительно протекающих заболеваниях (например, двусторонняя пневмония) не рекомендуется слишком часто делать рентген или КТ. Однако, отслеживать, как протекает лечение, нужно обязательно. Для этого применяют ультразвуковое исследование.

Возможность использовать режим цветового доплеровского картирования (ЦДК). При воспалительных заболеваниях легких (пневмонии) ЦДК позволяет оценить кровоток в зонах консолидации (участках безвоздушной легочной ткани), что важно для оценки динамики и прогноза заболевания.

9. Какие ультразвуковые изменения в легких наблюдаются при тяжелом течении заболевания?

При вирусной пневмонии, ассоциированной с коронавирусной инфекцией, у пациентов при тяжелом течении заболевания ультразвуковой метод диагностики является перспективным.

При УЗИ легких наблюдали выраженные интерстициальные изменения в виде множественных В-линий, сливающихся между собой; во всех отделах субплеврально лоцировали локальные консолидации менее 1.0 см; в нижних отделах легких определяли обширные (сегментарные) консолидации в виде зон сниженной эхогенности гетерогенных за счет линейных гиперэхогенных включений (воздушная бронхограмма), в режиме ЦДК регистрировался кровоток. В плевральных полостях лоцировалась свободная жидкость в минимальном количестве в виде анэхогенной зоны на уровне синуса. Кроме того, у тяжелых пациентов чаще наблюдались сегментарные консолидации и выраженные интерстициальные изменения, отмечалось вовлеченность в процесс обоих легких и полисегментарные поражения.

10. Как правильно писать протокол УЗ-исследования легких при COVID-19?

После проведения ультразвукового исследования легких необходимо четко описать выявленные изменения в каждой из осмотренных зон и четко сформулировать заключение

Что отражаем в протоколе исследования?

- 1) Положение пациента (лёжа на спине, лежа на животе (прон-позиция), поворот на бок, сидя). Если исследование ограничено – указать факторы, ограничивающие исследование.
- 2) Толщина и структура плевральной линии (неровная, прерывистая, не прослеживается в зоне консолидации, фрагментирована).
- 3) Наличие А-линий (есть или нет).
- 4) Наличие В-линий, их характер (рассеянные или сливающиеся).
- 5) Наличие консолидаций, их размер и локализацию с учётом топографических линий.
- 6) Наличие плеврального выпота.

11. В чем отличие субплевральных консолидаций у пациентов с COVID–19 пневмонией от участков инфаркт-пневмонии при ТЭЛА мелких ветвей?

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) возникает вследствие эмболии и тромбоза артериальной системы малого круга кровообращения, что может вызывать поражения артерий разного калибра – от главных легочных артерий и артерий легочного ствола до субсегментарных ветвей.

Комбинации ультразвукового признака нормального легкого с ультразвуковыми признаками тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациента с одышкой является высоко характерным признаком тромбоэмболии легочной артерии А – профиль по BLUE–протоколу (*Lichtenstein Daniel A., 2016*). При проведении ультразвукового исследования легких на фоне неизменной легочной ткани субплеврально определяются локальные консолидации в виде гипоехогенных зон чаще треугольной формы, основание треугольника обращено кнаружи (субплеврально), реже форма округлая, большинство с четкими границами, со средним размером 13–15 мм, при ЦДК без кровотока. При ТЭЛА в большинстве случаев поражаются задние базальные сегменты легких. Целенаправленное исследование вен нижних конечностей и эхокардиографическое исследование значительно повышают диагностическую точность сонографии в диагностике ТЭЛА.

При проведении ультразвукового исследования легких на фоне умеренных или выраженных интерстициальных изменений за счет множественных рассеянных или сливающихся В-линий субплеврально определяются гипоехогенные зоны чаще округлой, либо неправильной формы с неровными контурами размерами до 10 мм, при ЦДК без кровотока, в проекции зоны консолидации плевральная линия отсутствует. При пневмонии COVID–19 в большинстве случаев также как при ТЭЛА поражаются задние базальные сегменты легких.

12. Как часто проводят ультразвуковое исследование легких с целью оценки динамики состояния легочной ткани?

У пациентов в инфекционном корпусе НИИ СП им.Н.В. Склифосовского с целью динамической оценки состояния легочной ткани ультразвуковое исследование легких проводят в зависимости от тяжести состояния пациента:

– при тяжелом течении заболевания (ИБЛ, ЭКМО, прон-позиция), когда пациент проходит лечение в реанимационном отделении, ультразвуковое исследование проводят на 2–3 сутки, 5–7 сутки, перед переводом в клиническое отделение;

– при среднетяжелом течении, когда пациент находится в клиническом отделении, ультразвуковое исследование легких проводят на 5–7 сутки от первичного исследования и перед выпиской из стационара.

Следует отметить, что любому пациенту, который проходит лечение в инфекционном корпусе с диагнозом вирусная пневмония, вызванная коронавирусной инфекцией при наличии показаний (ухудшение клинических симптомов, отрицательная динамика КТ, подозрении на плевральный выпот) проведение ультразвукового исследования легких и плевральных полостей проводится при поступлении.

13. Как влияет положение пациента в прон-позиции на ультразвуковую картину легких?

Коллабирование альвеол, отек и ателектазирование участков легких происходит преимущественно в нижележащих отделах. В наибольшей степени этот эффект выражен в положении лежа на спине – коллабирование альвеол происходит под воздействием давления отечной легочной ткани, давления со стороны органов брюшной полости и органов средостения. Прон-позиция – укладывание пациента, находящегося на ИВЛ, на живот, что обеспечивает перемещение легочного кровотока и улучшение вентиляции тех зон легких, которые остаются гиповентилируемыми в положении пациента на спине.

При ультразвуковом исследовании легких у пациента, находящегося на ИВЛ в положении лежа на спине часто были выявлены выраженные интерстициальные изменения легочной ткани за счет множественных сливающихся В-линий, больше в нижних отделах, на фоне которых лоцировали субплевральные консолидации, часто определяли обширные (сегментарные) консолидации.

При повторном ультразвуковом исследовании у этого же пациента через 6-8 часов в положении прон-позиция отмечалась положительная динамика: определяли интерстициальные изменения умеренного характера за счет рассеянных В-линий, сливающихся в нижних отделах, зоны обширных консолидаций уменьшались в размерах, также отмечалось появление А-линий в верхних отделах.

14. Какие еще ультразвуковые исследования проводили у пациентов с пневмонией ассоциированной с COVID-19?

Для вирусной пневмонии, ассоциированной с COVID-19 характерны проявления дыхательной недостаточности наряду с другими симптомами заболевания. С целью дифференциальной диагностики с заболеваниями, протекающими с идентичными симптомами, при поступлении в стационар помимо ультразвукового исследования легких и плевральных полостей (Гидроторакс? Отек легких? Консолидации?) обязательно выполняют ультразвуковую исследование вен нижних конечностей (ТЭЛА?), эхокардиографию (ТЭЛА? Сердечная недостаточность?).

У пациентов, которые проходят лечение в реанимационном отделении, с целью оценки полиорганных нарушений проводят

ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, что позволяет не только оценить структуру, но и оценить гемодинамику печени и почек.

В клиническом отделении ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводят всем пациентам с повышением уровня трансаминаз, билирубина на фоне проводимой терапии, при изменении уровня тромбоцитов важно оценить размеры селезенки при ультразвуковом исследовании.

При повышении уровня креатинина и мочевины – ультразвуковое исследование почек.

При появлении гематурии на фоне тромболитической терапии проводят ультразвуковое исследование мочевого пузыря и почек.

При подозрении на ОНМК – триплексное сканирование брахиоцефальных артерий и ТКДГ.

15. Почему измерение давления в легочной артерии (ДЛА) является особенно важным для пациента с COVID-19?

Вирус SARS –CoV-2 способен привести к развитию цитокинового шторма, который, в свою очередь, в итоге приводит к формированию диффузных тромбозов. Более всего в патологический процесс вовлекаются сосуды легких, что приводит к формированию легочной гипертензии. Вместе с этим, тромбозы могут формироваться и в венах ног, являясь источником тромбоземболии легочной артерии, которая также приводит к легочной гипертензии. Кроме этого, вирус SARS – CoV-2 тропен к кардиомиоцитам и может вызывать миокардит, при декомпенсации которого с развитием дилатации полостей сердца, возникает легочная гипертензия. Таким образом, измерение ДЛА у пациента с COVID-19 является важным, поскольку легочная гипертензия часто развивается у этой категории пациентов.

16. Какие ультразвуковые исследования необходимо выполнить при выявлении у пациента с COVID-19 легочной гипертензии?

Существуют различные механизмы развития легочной гипертензии у пациента с COVID-19: диффузные тромбозы в сосудах легких, тромбоземболия легочной артерии на фоне тромбозов вен нижних конечностей, дилатация полостей сердца и клапанная недостаточность вследствие острого коронаровирусного миокардита. В связи с этим, всем пациентам с COVID-19 и наличием легочной гипертензии необходимо в обязательном порядке выполнение УЗИ вен нижних конечностей и эхокардиографии с прецизионным изучением сократимости, характера гипокинезии, размера полостей сердца и состояния клапанного аппарата.

Список литературы

Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID–19)» Минздрав РФ. Версия 6 (28.04.2020)

Митьков В.В., Сафонов Д.В., Митькова М.Д., Алехин М.Н. и др. Консенсусное заявление РАСУМД об ультразвуковом исследовании легких в условиях пандемии COVID-19. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2020; 1: 46-76.

Fox S., Dugar S. Point-of-care ultrasound and COVID–19 Cleveland Clinic Journal of Medicine. 87(8): 87-92.

Henwood Anthony F. Coronavirus disinfection in histopathology, ISSN: 0147-8885 (Print) 2046-0236 (Online) Journal of Histotechnology

Kampf G.D. Pfaender T.S., Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. Journal of Hospital Infection. 2020; 104: 246-251.

Lichtenstein Daniel A. Lung Ultrasound in the Critically Ill The BLUE Protocol. Springer International Publishing Switzerland. 2016; 157.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1.

Пример ультразвукового протокола

Департамент здравоохранения города Москвы
Государственное учреждение здравоохранения города Москвы
Научно-исследовательский институт скорой помощи им.
Н.В.Склифосовского

Отделение ультразвуковой диагностики

Первичное/ Повторное Дата, Время исследования:

№ ист./бол. амб./кар.: Отделение: инфекционное

Пациент: Ф.И.О. Пол: жен/ муж. Возраст:

Диагноз/Задачи УЗИ: коронавирусная инфекция. Пневмония.

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЕГКИХ И ПЛЕВРАЛЬНЫХ ПОЛОСТЕЙ (код исследования)

При исследовании плевральных полостей в положении пациента лёжа на спине/ лежа на животе (прон-позиция)/ поворот на бок/ сидя разобщения листков плевры справа/ слева по лопаточной, передней, средней и задней подмышечным линиям выявлено ... см в виде анэхогенной зоны / не выявлено.

СПРАВА/СЛЕВА При установке датчика по срединноключичной /передней/ линии на уровне 3–4 м/р **плевральная линия**... мм не утолщена/утолщена; ровная/неровная. **А-линии** есть/нет; **В-линии** единичные/ множественные/ сливающиеся /рассеянные **Консолидации** /субплевральные/ кортикальные/сегментарные/долевые на уровне ... м/р лоцируется гипозоногенная зона/ участок безвоздушного легкого толщиной ... см и протяженностью около ... см с воздушной бронхограммой /без бронхограммы; в режиме ЦДК кровоток регистрируется /не регистрируется

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Эхопризнаки снижения воздушности легких (интерстициальные изменения), участков очаговой инфильтрации с одной стороны/с обеих сторон, в каких отделах; минимального гидроторакса справа/слева

Градации / 1а/ 1б/ 1а+/ 1б+/ 2 / 2+/ 3 / справа ; / 1а/ 1б/ 1а+/ 1б+/ 2 / 2+/ 3 / слева

ПРИЛОЖЕНИЕ 2.

Порядок одевания средств индивидуальной защиты в «красной зоне»

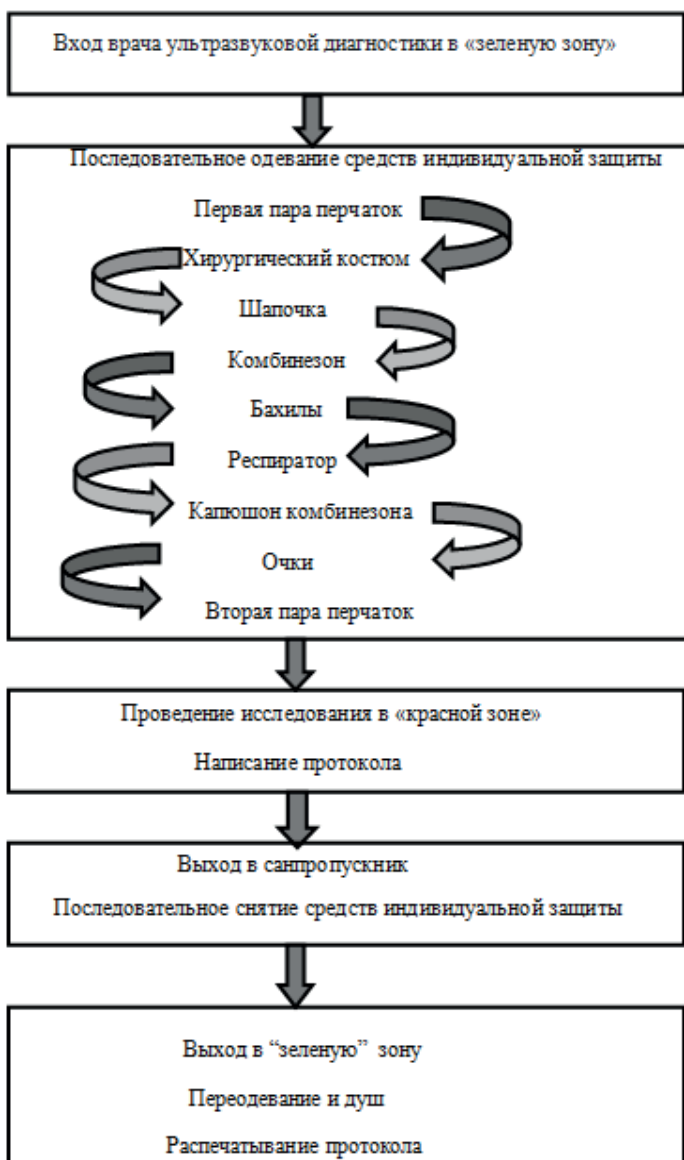


Рисунок 76 . Алгоритм действий врача УЗД при работе в условиях инфекционного отделения

ПРИЛОЖЕНИЕ 3**Шкала комы Глазго****Открытие глаз**

Отсутствует

Как реакция на болевое раздражение

Как реакция на вербальный стимул

Произвольное

Речевая реакция

Отсутствие речи

Нечленораздельные звуки в ответ на заданный вопрос

Словесная окрошка, ответ по смыслу не соответствует вопросу

Больной дезориентирован, спутанная речь

Больной ориентирован, быстрый и правильный ответ на заданный вопрос

Двигательная реакция

Отсутствие движений

Патологическое разгибание в ответ на болевое раздражение

Патологическое сгибание в ответ на болевое раздражение

Отдёргивание конечности в ответ на болевое раздражение

Целенаправленное движение в ответ на болевое раздражение (отталкивание)

Выполнение движений по команде

15 баллов – сознание ясное.

14 баллов – легкое оглушение.

13 баллов – умеренное оглушение.

12 баллов – глубокое оглушение.

10-8 баллов – сопор.

7-6 баллов – умеренная кома.

5-4 баллов – глубокая кома.

3 балла – запредельная кома, смерть мозга

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

Шкала SOFA	0	1	2	3	4
Дыхание PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст.	Более 400	Менее 400	Менее 300	Менее 200 с еспираторной поддержкой	Менее 100 с респираторной поддержкой
Коагуляция Тромбоциты, х 10 ³ /мм ³	Более 150	Менее 150	Менее 100	Менее 50	Менее 20
Печень Билирубин, мкмоль/л	20	20 – 30	33 – 101	102 – 204	> 204
Сердечно- сосудистая Гипотензия	АДср более 70 мм рт.ст.	АДср. ме- нее 70 мм рт. ст.	Допамин менее 5, или добутамин (любая доза)	Допамин 5 – 15, или адrena- лин < 0,1, или норадреналин < 0,1	Допамин > 15, или адреналин > 0,1, или нора- дреналин > 0,1
ЦНС Шкала комы Глазго	15	13 – 14	10 – 12	6 – 9	< 6
Почки Креатинин, мг/ дл, ммоль/л	Менее 1,2 (110)	1,2 – 1,9 (110 – 170)	2,0 – 3,4 (171 – 299)	3,5 – 4,9 (300 – 440)	Более 4,9 (440)
Диурез		Креатинин сыворотки 100 – 170 мкмоль/л	Креатинин сыворотки 171 – 299 мкмоль/л	Креатинин сыворотки 300 – 400 мкмоль/л < 500 мл/сут	Креатинин сыворотки > 440 мкмоль/л < 200 мл/сут

ПРИЛОЖЕНИЕ 5**Протокол оценки тяжести состояния пациента (NEWS)**

Параметр Расшифровка баллов Балл пациента

ЧАСТОТА ДЫХАНИЯ ЗА 1 МИНУТУ $\leq 8 - 3$

9-11 – 1

12-20 – 0

21-24 – 2

 $\geq 25 - 3$ **НАСЫЩЕНИЕ КРОВИ КИСЛОРОДОМ, %** $\leq 91 - 3$

92-93 – 2

94-95 – 1

 $\geq 96 - 0$ **НЕОБХОДИМОСТЬ ИНСУФЛЯЦИИ КСИЛОРОДА**

да – 1

нет – 0

ТЕМПЕРАТУРА ТЕЛА, С $\leq 35,0 - 3$

35,1-36,0 – 1

36,1-38,0 – 0

38,1-39,0 – 1

 $\geq 39,1 - 2$ **СИСТОЛИЧЕСКОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕБ мм.рт.ст.** $\leq 90 - 3$

91-100 – 2

101-110 – 1

111-219 – 0

 $\geq 220 - 3$ **ЧАСТОТА СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ В 1 МИНУТУ** $\leq 40 - 3$

41-50 – 1

51-90 – 0

91-110 – 1

111-130 – 2

 $\geq 131 - 3$ **ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ СОЗНАНИЯ**

Нет – 0

есть – 3

ПАЦИЕНТ с COVID-19?

Подтверждено позитивный 0

Подозрительный 0

Маловероятно 0

Подтверждено отрицательный 0

1 – 4 балла (низкий балл) требует оценки состояния пациента для его маршрутизации

5 – 6 баллов (средний балл) ИЛИ один из параметров = 3 балла требует консультации врача отделения интенсивной терапии для оценки витальных функций и решения вопроса о маршрутизации пациента

≥7 баллов (высокий балл) как правило, требует маршрутизации пациента в отделение интенсивной терапии

ПРИЛОЖЕНИЕ 6

Шкала оценки тяжести состояния пациента / APACHE II

Ф.И.О. пациента _____		Возраст (полных лет): _____									
Параметр	Верхняя граница отклонений					Нижняя граница отклонений					
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4		
1	Ректальная температура, °С	≥ 41	39–40,9		38,5–38,9	36–38,4	34–35,9	32–33,9	30–31,9	≤ 29,9	
2	Среднее АД, мм рт. ст. (диаст. АД × 2 + систол. АД) / 3	≥ 160	130–159	110–129		70–109		50–69		≤ 49	
3	Частота сердечных сокращений	≥ 180	140–179	110–139		70–109		55–69	40–54	≤ 39	
4	Частота дыхательных движений (ИВЛ или спонтанно)	≥ 50	35–49		25–34	12–24	10–11	6–9		≤ 5	
5	Окисления: A – aDO ₂ или PaO ₂ , мм рт. ст.										
	а) *FiO ₂ ≥ 0,5 регистрировать A – aDO ₂ **A – aDO ₂ = (FiO ₂ × 713) – PaCO ₂ – PaO ₂	≥ 500	350–499	200–349		< 200					
	б) FiO ₂ < 0,5 регистрировать только PaO ₂					> 70	61–70		55–60	< 55	
	Только при отсутствии возможности определения газов в артериальной крови определять содержание HCO ₃ ⁻ в венозной крови, ммоль/л	≥ 52	41–51,9		32–40,9	22–31,9		18–21,9	15–17,9	< 15	
6	pH артериальной крови	≥ 7,7	7,6–7,69		7,5–7,59	7,33–7,49		7,25–7,32	7,15–7,24	< 7,15	
7	Na, ммоль/л	≥ 180	160–179	155–159	150–154	130–149		120–129	111–119	≤ 110	
8	K, ммоль/л	≥ 7	6–6,9		5,5–5,9	3,5–3,4	3–3,4	2,5–2,9		≤ 2,5	
9	Креатинин сыворотки, ммоль/л Оценка удваивается при острой почечной недостаточности	≥ 309	177–308	133–176		53–132		< 53			
10	Гематокрит, %	≥ 60		50–59,9	46–49,9	30–45,9		20–29,9		< 20	
11	Лейкоциты, 10 ⁹ /л	≥ 40		20–39,9	15–19,9	3–14,9		1–2,9		< 1	
12	Оценка комы по шкале Глазго Оценка = 15 – сумма баллов										
	A – общая оценка физиологического состояния (сумма вышеперечисленных 12 пунктов)										
ОБЩАЯ ОЦЕНКА A – _____ баллов B – _____ баллов C – _____ баллов											
A+B+C – _____ баллов (если пациент на ИВЛ, поставьте Y рядом с оценкой)											
		*FiO ₂ – содержание O ₂ во вдыхаемом воздухе (за 1 принимается 100% содержание O ₂) **A – aDO ₂ – артерио-альвеолярная разница									

Глава 19

Морфологические изменения в легких при различных КТ-симптомах у пациентов с новой коронавирусной инфекцией

(Першина Е.С., Черняев А.Л., Самсонова М.В., Шилова А.С., Щекочихин Д.Ю.)

Введение

Вирус SARS-CoV-2 тропен к рецепторам АПФ-2, которые расположены на эпителии верхних дыхательных путей, альвеолоцитах, клетках эндотелия сосудов, кардиомиоцитах, а также в клетках кишечника и почек, что во многом определяет полиорганность поражения при данной инфекции.

Течение новой коронавирусной инфекции имеет закономерную динамику, включая инкубационный период, продромальный период начальных проявлений по типу ОРВИ, период разгара заболевания и период выздоровления.

Однако стадийность данного заболевания неочевидна и не может быть основана на четкой периодизации по дням болезни, что указывает на особенности биологии вируса и ответа пораженного организма.

Ведущим, но не единственным клиническим проявлением данной инфекции, является поражение легких.

Морфологические изменения легких у умерших от COVID-19

Проявления COVID-19 в легких изучены на основании анализа аутопсийного материала печати (Самсонова М.В. и соавт., 2020). При поражении легких вирусная интерстициальная пневмония, морфологическими проявлениями которой является диффузное альвеолярное повреждение (ДАП), которое условно можно подразделить на две фазы – экссудативную и пролиферативную.

Экссудативная фаза ДАП характеризуется развитием внутриальвеолярного отека, образованием гиалиновых мембран по контурам альвеол и, возможно, бронхиол; происходит повреждение и десквамация альвеолоцитов в просвет альвеол в виде пластов, иногда с формированием многоядерных клеток, при наличии клеток с признаками цитопатических изменений.

С течением заболевания происходит репарация альвеолярного эпителия с замещением его на альвеолоциты II типа, в просветах альвеол появляются клетки воспаления – макрофаги, лимфоциты, небольшое число нейтрофилов.

В стенках альвеол выявляют воспалительную лимфомакрофагальную и плазмоцитарную инфильтрацию. Повреждение эндотелия приводит к нарушению коагуляции с образованием тромбов в ветвях легочных артерий и вен.

У части пациентов обнаруживают полнокровие сосудов (ветвей легочных артерий и вен, капилляров межальвеолярных перегородок), с наличием организующихся и фибриновых тромбов, иногда с очагами периваскулярных кровоизлияний.

У значительной части пациентов могут быть обнаружены очаговые и диффузные кровоизлияния, а также выраженные альвеолярные кровоизлияния, являющиеся проявлением геморрагических инфарктов.

В пролиферативную фазу ДАП наблюдается появление внутриальвеолярных скоплений фибрина разной степени зрелости; у части пациентов в эту фазу обнаруживают миксоидный отек стромы межальвеолярных перегородок и периваскулярной соединительной ткани. Выявляется пролиферация фибробластов внутриальвеолярно и в стенках альвеол. В более позднюю стадию можно наблюдать отложение коллагена в стенках альвеол.

Прролиферативная фаза ДАП характеризуется появлением разрозненных фибробластов, организацией фибрина с разрастанием фибробластической полиповидной ткани в просветах альвеол и респираторных бронхиол (облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией).

Отличительной особенностью морфологических проявлений COVID-19 является несоответствие между продолжительностью течения заболевания и фазой ДАП. Так, изменения, характерные для экссудативной фазы наблюдаются на 3-37 день от начала заболевания, а у части пациентов признаки пролиферации можно обнаружить уже на 7 сутки от появления первых симптомов (*Duarte-Neto A., Monteiro A., Silva L. et al, 2020*).

У части пациентов с признаками пролиферативной фазы ДАП встречаются участки внутриальвеолярного отека с гиалиновыми мембранами, а также с выраженной десквамацией альвеолярного эпителия, что характерно для экссудативной фазы

Также у пациентов с COVID-19 с поражением легких обнаруживаются гистологические изменения, свидетельствующие в пользу нарушения коагуляции: внутриальвеолярные кровоизлияния, тромбы в мелких ветвях легочных артерий и вен, как в экссудативную, так и в пролиферативную фазу заболевания.

Минимальная лимфоидная инфильтрация стенок сосудов выявляется лишь у единичных пациентов, при этом лейкоцитарная инфильтрация стенок сосудов и эндотелиит встречаются, как правило, лишь при присоединении бактериальной пневмонии

По данным аутопсийных исследований было показано, что частота бактериальных осложнений при новой коронавирусной инфекции не превышает четверти наблюдений, при этом в части их признаки бактериальной пневмонии обнаруживают лишь в виде очаговых

внутриальвеолярных скоплений лейкоцитов (Zhang H., Zhou P., Wei Y. et al, 2020).

Таким образом, *патоморфологическая картина в легких при COVID-19 тяжелого течения соответствует вирусной интерстициальной пневмонии в виде диффузного альвеолярного повреждения с признаками нарушения коагуляции.*

Рентгено-морфологические сопоставления при вирусной пневмонии COVID-19

В главе используются данные работы, опубликованные нами в периодической печати (Першина Е.С. и соавт., 2020).

К основным КТ-признакам, встречающимся при коронавирусной пневмонии, относят: симптом «матового стекла», симптом «бульжной мостовой» (англ. – *crazy paving*), консолидацию, симптомокомплекс организующейся пневмонии (рис. 19.1) (Кармазановский Г.Г. и соавт. 2020; Simpson S. et al., 2020). При этом прослеживается некоторая стадийность изменений за счет преобладания одного из перечисленных проявлений в различные фазы течения болезни (Shi H. et al., 2020; Kanne J.P., 2020; Wang Y. et al., 2020; Pan F. et al., 2020).

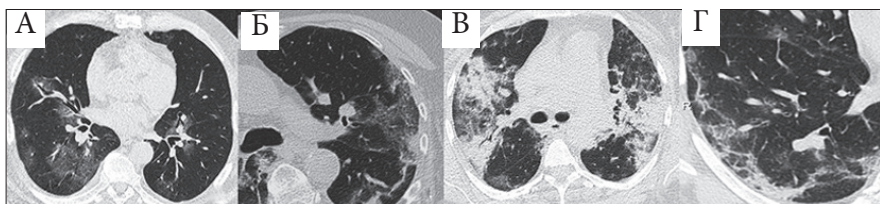


Рис. 19.1. КТ симптомы поражения легких при COVID-19.

А – симптом «матового стекла», Б – симптом «бульжной мостовой», В – симптом консолидации, Г – симптомокомплекс организующейся пневмонии (перилобулярные уплотнения паренхимы, симптом «обратного ободка»)

Однако *остается неясным, какие именно этапы патогенеза отражают те или иные КТ-симптомы и динамика этих симптомов для оценки прогноза и тактики ведения пациента.*

Было проведено сопоставление прижизненных КТ-изменений в легких с гистологической картиной у умерших при исследовании аутопсийного материала. Временной диапазон между исследованиями, а также отсутствие маркировки взятых при аутопсии кусочков с четким указанием локализации не позволило прийти к полному пониманию соответствия рентгенологических и морфологических изменений. Возникла необходимость морфологического сопоставления КТ-картины с гистологическими проявлениями COVID-19.

Нами была разработана методика, которая заключалась в анализе последних прижизненных КТ-исследований умерших пациентов с выделением всех имеющихся и ведущего КТ-симптомов, включающих

«матовое стекло», «булыжную мостовую», консолидацию, а также симптомокомплекс (паттерн) организующейся пневмонии для выбора прицельных точек взятия материала при помощи построения трехмерных реконструкций.

На аутопсии фиксированные целиком легкие разрезались фронтально, далее из обозначенных на КТ участков вырезали от 1 до 3 кусочков, которые фиксировали в формалине и обрабатывали по общепринятой методике с последующей окраской срезов толщиной 3-5 мкм гематоксилином и эозином, пикрофуксином-фукселином.

Следует отметить, что работы, в которых были проведены рентгеноморфологические сопоставления немногочисленны. В одном из исследований указывали на проведение посмертного КТ-исследования, однако при этом не было описано соответствие определенных рентгенологических паттернов выявленным на аутопсии гистологическим изменениям (Laeger U., 2020).

Биопсийные исследования у пациентов с COVID-19 не проводятся в виду потенциального риска усугубления состояния пациентов. В единичных работах было выполнено прижизненное морфологическое исследование – при неуточненной вирусной пневмонии (один пациент) (Laeger U., 2020), а также при прогрессировании дыхательной недостаточности в течение коронавирусной пневмонии (также один пациент) (Pogatchnik B. et al. 2020). В ряде исследований проведен анализ морфологических изменений в соотношении с данными посмертной КТ, однако, без прицельного сопоставления (Pogatchnik B. et al., 2020).

Симптом «матового стекла»

Симптом «матового стекла» является основным симптомом, выявляемым при КТ в начале заболевания COVID-19. При этом считается, что «матовое стекло» является первичным КТ-признаком в подавляющем большинстве случаев, а все остальные описанные в литературе легочные симптомы в определенной последовательности являются следствием его развития (Кармазановский Г.Г. и соавт. 2020).

При воздействии вируса происходит повреждение аэрогематического барьера, а именно, альвеолярного эпителия и эндотелия, что приводит к развитию внутриальвеолярного отека. *Альвеолярные макрофаги и альвеолярный эпителий продуцируют различные провоспалительные цитокины и хемокины, что приводит в наиболее тяжелых случаях к развитию так называемого «цитокинового шторма».* При этом происходит активация как макрофагальной, так и нейтрофильной систем, направленных на элиминацию вируса.

При наличии КТ-симптома «матового стекла» патогистологические изменения позволяли предположить развитие экссудативной фазы ДАГ: внутриальвеолярному отеку с наличием гиалиновых мембран, скоплению лимфоцитов, макрофагов и плазматических клеток в просветах альвеол, десквамации альвеолярного эпителия в виде пла-

стов и инфильтрации лимфоцитами межальвеолярных перегородок (рис. 19.2). Кроме этого симптом «*матовое стекло*» может соответствовать интерстициальному воспалению за счет лимфоидной инфильтрации межальвеолярных перегородок или отложения в них коллагена, что определяется в позднюю экссудативную или пролиферативную фазу ДАП.

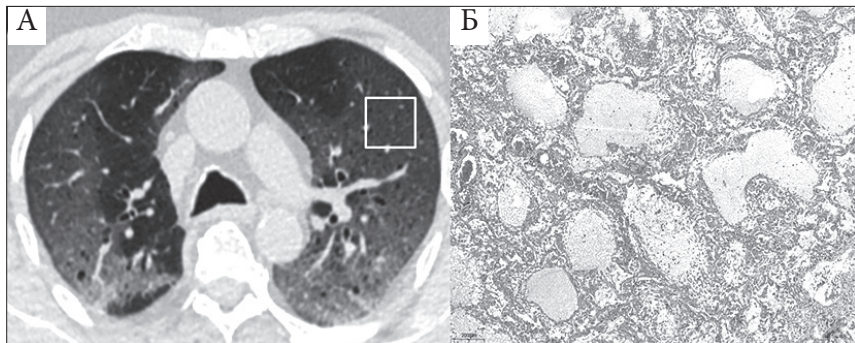


Рис. 19.2. А – аксиальные КТ-изображения с меткой: симптом «*матового стекла*». Б – микропрепарат: Окраска гематоксилином и эозином. $\times 30$. Внутриальвеолярный отек и гиалиновые мембраны

Симптом «*матового стекла*» может являться, как и самым ранним признаком вирусной пневмонии в фазе экссудации с развитием отека альвеол, так и признаком более поздней стадии при наличии интерстициального воспаления (поздняя экссудативная фаза ДАП).

Также известно, что симптом «*матового стекла*» определяется в фазу разрешения пневмонии. Можно предположить, что морфологическим субстратом данного симптома в эту фазу является появление фибробластов в начале организации.

Таким образом, в последующем можно ожидать либо полного исчезновения признаков вирусной пневмонии при КТ-исследовании, либо развития очагов организуемой пневмонии с формированием, в итоге, возможных остаточных рубцовых изменений.

«Булыжная мостовая»

Симптом «*булыжной мостовой*», по данным литературы, встречается, в основном, при дальнейшем течении заболевания и, как правило, развивается как трансформация ранее существующих зон «*матового стекла*». Однако нередко определяется и как первичный симптом, а также выявляется в фазу разрешения.

Существуют различные трактовки субстрата для данного паттерна при вирусной пневмонии. Считается, что появление симптома «*булыжной мостовой*» является отражением утолщения внутри- и междолькового интерстиция за счет отека или инфильтрации клетками воспаления, а также за счет расширения лимфатических сосудов.

При прицельном посмертном взятии материала из участков легкого, в которых при МСКТ были выявлены изменения по типу «булыжной мостовой», нами была обнаружена мозаичность гистологических изменений с чередованием заполненных альвеол (внутриальвеолярный отек, скопления эритроцитов, макрофагов, лимфоцитов, и нейтрофилов) и воздушных альвеол (острое вздутие или азрированные альвеолы), местами при наличии интерстициального отека и лимфоидной инфильтрации межальвеолярных перегородок разной степени выраженности. Такая мозаичность изменений и дает картину «матового стекла» с ретикулярными изменениями, т.е. симптом «булыжной мостовой» (рис.19.3).

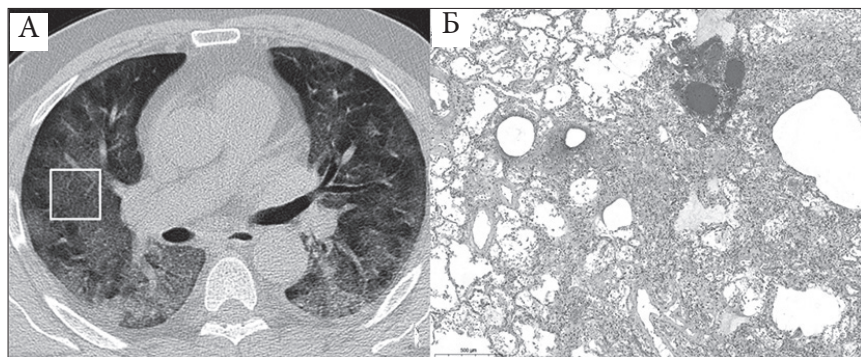


Рис. 19.3. Симптом «булыжной мостовой».

А – аксиальные КТ-изображения с меткой; Б – микропрепарат: чередование азрированных альвеол и альвеол, внутриальвеолярная грануляционная ткань, десквамированные альвеолоциты, очаговое внутриальвеолярное кровоизлияние. Окраска гематоксилиом и эозином. х30

Таким образом, симптом «булыжной мостовой» при коронавирусной пневмонии возможно трактовать как прогрессирование ранней экссудативной фазы ДАП с появлением внутриальвеолярного скопления клеток воспаления, а также инфильтрации ими интерстиция, клинически соответствующее «цитокиновому шторму», или развитию ДАП с частичным освобождением альвеол от экссудата. Появление внутриальвеолярных кровоизлияний также может давать рентгенологический симптом «булыжной мостовой».

Симптом «булыжной мостовой» при коронавирусной пневмонии возможно трактовать как прогрессирование ранней экссудативной фазы ДАП с появлением внутриальвеолярного скопления клеток воспаления, а также инфильтрации ими интерстиция, клинически соответствующее «цитокиновому шторму», или развитию ДАП с частичным освобождением альвеол от экссудата. Появление внутриальвеолярных кровоизлияний в рамках экссудативной фазы ДАП также может давать рентгенологический симптом «булыжной мостовой».

Консолидация

Консолидация легочной ткани встречается, как правило, в более поздние сроки болезни и развивается на фоне уже существующего симптома «матового стекла» или в участках ранее неизменной ткани. Однако описаны случаи дебюта коронавирусной пневмонии, проявляющейся консолидацией. (Кармазановский Г.Г. и соавт., 2020).

Патогистологически в участках сливной лобулярной консолидации определяются обширные внутриальвеолярные кровоизлияния и/или типичные зоны геморрагических инфарктов (рис. 19.4). Кроме этого, симптом консолидации может соответствовать гистологической картине организуемой пневмонии. Такая разница патоморфологического субстрата, обусловлена, вероятно, сложностью оценки симптома консолидации.

Было показано, что зоны сливной лобулярной консолидации соответствуют массивному внутриальвеолярному кровоизлиянию, тогда как консолидация линейного и перилобулярного типа (которая расценивается в рамках паттерна организуемой пневмонии) в большинстве наблюдений соответствовала гистологическим изменениям, характерным для организуемой пневмонии. Наличие в участках лобулярной консолидации признаков организуемой пневмонии по данным гистологического исследования, вероятно, связано еще и с тем, что в зонах геморрагического инфаркта при его разрешении образуется грануляционная ткань, то есть, происходит организация инфаркта.

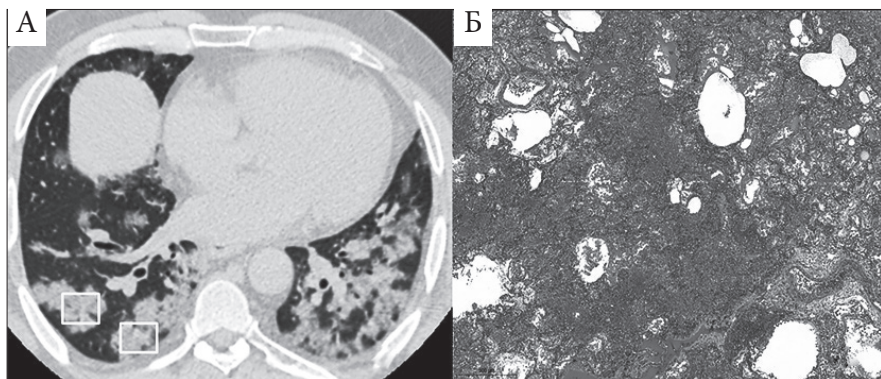


Рис. 19.4. Участки консолидации. А – аксиальные КТ-изображения с метками. Б – микропрепарат: Массивное внутриальвеолярное кровоизлияние. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$

Во многих случаях рентгенологически разграничить консолидацию как самостоятельный КТ-симптом (гистологически, вероятно, соответствующий выраженному альвеолярному кровоизлиянию/геморрагическому инфаркту) или в рамках паттерна организующейся пневмонии (гистологически – организующаяся пневмония) крайне сложно при том, что клинически, это имеет принципиальное значение с точки зрения оценки динамики и, вероятно, прогноза.

Таким образом, при наличии симптома консолидации необходимо сопоставление КТ-картины со сроками заболевания и клинико-лабораторными данными (клиническое ухудшение, повышение в сыворотке крови концентрации Д-димера и ЛДГ, свидетельствующих в пользу синдрома внутрилегочной коагулопатии и кровоизлияний (Ning Tang et al., 2020; McGonagle D et al., 2020)). Именно комплексный подход позволяет правильно трактовать выявленные изменения и определить тот или иной терапевтический подход.

Во многих случаях рентгенологически разграничить консолидацию как самостоятельный КТ-симптом (гистологически, вероятно, соответствующий выраженному альвеолярному кровоизлиянию/геморрагическому инфаркту) или в рамках паттерна организующейся пневмонии (гистологически – организующаяся пневмония) крайне сложно при том, что клинически, это имеет принципиальное значение с точки зрения оценки динамики и, вероятно, прогноза.

Таким образом, при наличии симптома консолидации необходимо сопоставление КТ-картины со сроками заболевания и клинико-лабораторными данными (клиническое ухудшение, повышение в сыворотке крови концентрации Д-димера и ЛДГ, свидетельствующих в пользу синдрома внутрилегочной (Tang N. et al., 2020; McGonagle D. et al., 2020)). Именно комплексный подход позволяет правильно трактовать выявленные изменения и определить тот или иной терапевтический подход.

Симптомокомплекс организующейся пневмонии

Перилобулярная консолидация, субплевральные тяжи, симптом «обратного венца» (ободка), которые на КТ расцениваются в рамках симптомокомплекса организующейся пневмонии (Юдин А.Л. и соавт., 2020), гистологически соответствуют заполнению просветов альвеол фибропластической тканью в виде «пробок», дистелектазам (безвоздушным участкам легкого с нежной соединительной тканью), что является субстратом организующейся пневмонии, которая развивается в пролиферативную фазу ДАП (рис. 19.5).

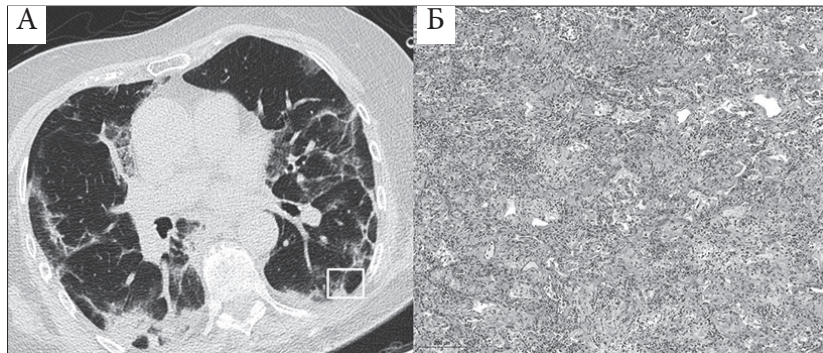


Рис. 19.5. Перилобулярная консолидация, симптом «обратного ободка» (симптомокомплекс организующейся пневмонии). А – аксиальные КТ-изображения с меткой. Б – микропрепарат: Скопление эритроцитов и полиповидная фибробластическая ткань в части альвеол (организующаяся пневмония). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Изменения в рамках симптомокомплекса организующейся пневмонии соответствуют стадии разрешения процесса, и могут быть расценены как благоприятный клинический показатель.

Принципиально важно отметить, что в случае COVID-19 возможно одновременное сочетание КТ-симптомов, соответствующих как ранней стадии болезни или, гистологически – экссудативной фазе ДАП («матовое стекло», «булыжная мостовая»), так и признаков, определяющих завершение процесса или, гистологически – пролиферативной фазе ДАП (изменения в рамках симптомокомплекса организующейся пневмонии).

При анализе аутопсийного материала легких умерших с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 также было выявлено сочетание признаков экссудативной и пролиферативной фаз ДАП. Возможным объяснением такого феномена может быть особенность клинического течения заболевания.

Известно, что у части пациентов временное улучшение состояния, а также лабораторных показателей, сменяется последующим ухудшением, что, вероятно, определяется волнообразным характером процесса репликации вируса в эпителии нижних дыхательных путей и альвеолоцитах. Нельзя исключить, что это может быть связано с длительной персистенцией вируса, который зачастую обнаруживают в ткани легкого в течение многих дней, что является триггером для повторного повреждения легких и прогрессии заболевания. Такая временная гетерогенность отличает течение COVID-19 от других вирусных пневмоний. Во время эпидемии, вызванной вирусом гриппа А (H1N1), было показано, что морфологические изменения четко соответствовали продолжительности заболевания и фазам ДАП (Черняев А.Л. и соавт., 2010).

Фиброзные изменения легких как следствие коронавирусной инфекции

В настоящее время наиболее обсуждаемым вопросом является развитие фиброза легочной ткани после перенесенной инфекции. Предполагается, что развитие фиброза может инициироваться и усугубляться за счет аномальных иммунных механизмов, возможно, являющихся следствием «цитокинового шторма» (*Zhang T. et al. 2020*).

Развитие фиброза является частью патогенеза ОРДС (пролиферативная фаза ДАП). *Частоту встречаемости фиброзных изменений легких у переболевших пациентов предстоит проанализировать в ближайшее время.*

Результаты исследований пациентов, выписываемых из стационара, показывают, что у большей части из них сохраняются функциональные нарушения, а именно снижение легочного объема (у 47% из 108 пациентов) и диффузионной способности легких (у 25% больных). (*Wang J. et al. 2020*).

Если проводить параллели с менее масштабной эпидемией, вызванной SARS-CoV в 2003 году, то в последнем случае, согласно данным проведенных исследований, 52% пациентов имели фиброзные изменения при КТ при отсроченном (в среднем 37 дней после выписки) контрольном исследовании (*Antonio G. et al. 2003*). При этом *пациенты, у которых развились фиброзные изменения, были значительно старше и имели более тяжелое течение болезни с госпитализацией в отделения интенсивной терапии, чем пациенты без фиброза.*

В дальнейших исследованиях при оценке последствий инфекции, вызванной MERS-CoV, у 33% пациентов были выявлены признаки фиброзных изменений при КТ (*Das K. et al., 2017*).

Однако при анализе изменений легких 71 пациента, перенесших SARS, по данным КТ-исследования через два года было описано полное разрешение интерстициальных изменений в легких и восстановление показателей функции внешнего дыхания. А через 15 лет лишь у 4,6% пациентов после SARS были выявлены интерстициальные изменения. (*Das K. et al., 2017*).

Часть авторов считают, что фиброз в некоторых случаях остается (*Yu M. et al., 2020*). Наш опыт свидетельствует о сохранении выраженных поствоспалительных изменений, мимикрирующих фиброзные, которые сопровождаются клиникой кислород-зависимой дыхательной недостаточности к концу первого месяца (рис. 19.6). Однако в большинстве подобных наблюдений при последующем контроле через месяц было обнаружено практически полное разрешение даже выраженных изменений (рис. 19.7).

Остается неизвестным, каким образом относительно небольшая степень остаточного фиброза усугубит тяжесть состояния пожилых людей, перенесших COVID-19, многие из которых имеют сопутствующие заболевания легких.

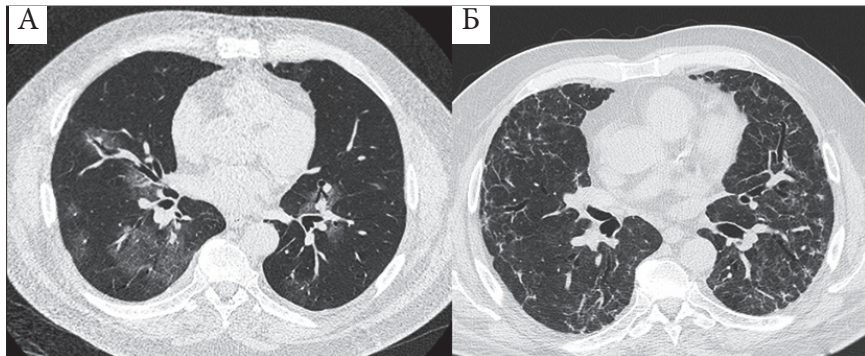


Рис. 19.6. Динамика COVID-19

А – аксиальные КТ-изображения пациента на 5-е сутки заболевания: симптом «матового стекла». Б – аксиальные КТ-изображения пациента на 36-е сутки после начала заболевания: утолщение внутри- и междольковых перегородок с наличием бронхоэктазов и участков «матового стекла»

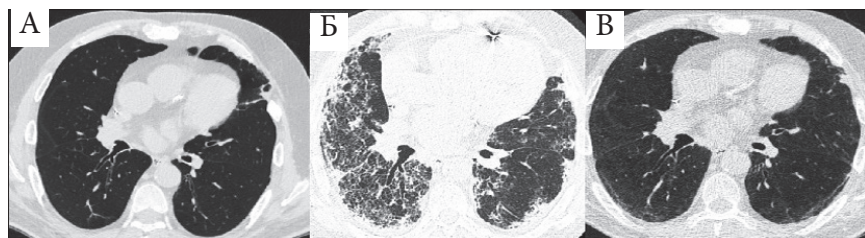


Рис. 19.7. Динамика COVID-19. Минимальные остаточные изменения по типу «матового стекла»

А – аксиальные КТ-изображения пациента на 4-е сутки заболевания: отсутствие изменений. Б – аксиальные КТ-изображения пациента на 31-е сутки после начала заболевания: утолщение внутри- и междольковых перегородок с наличием бронхоэктазов и субплевральных участков консолидации. В – аксиальные КТ-изображения пациента на 65-е сутки после начала заболевания: динамика в виде разрешения описанных ранее изменений с остаточными минимальными изменениями по типу «матового стекла» и утолщением внутридольковых перегородок, линейные уплотнения в субплевральных отделах

Для доказательства любых суждений по поводу долгосрочных последствий короновиральной инфекции необходимо проведение проспективных исследований.

Однако, учитывая большое число переболевших, даже небольшой процент осложнений в виде развития необратимого интерстициального фиброза может иметь серьезные последствия на популяционном уровне. В связи с этим, необходимо разрабатывать стратегию диагностики и профилактики возможного развития фиброза легких у пациентов с

тяжелым течением COVID-19 для предотвращения летальности в отдаленные сроки (*Spagnolo P. et al., 2020*).

Проведенное нами ретроспективное исследование аутопсийного материала легких у более чем 120 умерших с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, показало, что у 56% из них имеют место пролиферативные изменения в легких. Чаще всего эти изменения были представлены организуемой пневмонией.

Очаговые фиброзные изменения встречались гораздо реже, при этом ни у одного из пациентов мы не наблюдали сформированного фиброза, богатого коллагеновыми волокнами. Чаще всего эти изменения были представлены молодой соединительной тканью. По всей вероятности, у большинства пациентов, переживших тяжелое течение пневмонии COVID-19, изменения будут обратимы. Однако тяжелое течение заболевания чаще встречалось у пациентов старшей возрастной группы, у которых риск развития фиброза легких выше. В настоящее время сложно прогнозировать отдаленные последствия в легких у таких пациентов (*Fraser E., 2020*).

Тем не менее, уже проходят клинические испытания различных протифибротических препаратов (*Yu M. et al., 2020*), направленных на предотвращение последствий тяжелого течения вирусной пневмонии.

Заключение

Закономерная динамика КТ изменений при COVID-19 отображает сменяющиеся гистологические фазы ДАП: от экссудативной фазы в случае изменений по типу матового стекла до пролиферативной фазы (симптомокомплекс организуемой пневмонии), а также их сочетание.

КТ-исследование является ценным методом, позволяющим не только оценить выраженность изменений в легких, но и выделить различные паттерны этих изменений, которые с учетом клинических и лабораторных данных могут позволить скорректировать тактику лечебных мероприятий при COVID-19.

Список литературы

Кармазановский Г.Г., Замятина К.А., Сташкв В.И. и соавт. 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.

Самсонова М.В., Черняев А.Л., Омарова Ж.Р. и соавт. Особенности патологической анатомии легких при COVID-19. Пульмонология. 2020; 30(5): 519-532.

Першина Е.С., Черняев А.Л., Самсонова М.В. и соавт. Сопоставление рентгенологической и патоморфологической картины легких у пациентов с COVID-19. Медицинская визуализация. 2020; 24(3): 37-53.

Черняев А.Л., Зайратьянц О.В., Келли Е.И. и соавт. Патологическая анатомия гриппа А/Н1N1. Архивпатологии. 2010; 3(72): 3-6.

Юдин А.Л., Абович Ю.А., Юматова Е.А., и соавт. COVID-19. Вопросы диагностики и лечения поражения легких. Медицинская визуализация. 2020; 24(2): 37–49.

Antonio GE., Wong KT., Hui DS., et al. Thin-section CT in patients with severe acute respiratory syndrome following hospital discharge: preliminary experience. Radiology. 2003; 228: 810–815.

Das K.M., Lee E.Y., Singh R., et al. Follow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery. Indian J Radiol Imaging 2017; 27: 342–349.

Duarte-Neto A.N., Aparecida de Almeida Monteiro R., Ferraz da Silva L.F. et al. Costa Malheiros D.M. A., de Oliveira E. P., Filho J.Th., Pinho J.R.R., Gomes-Gouvêa M.S., Moreira Salles A.P., de Oliveira I.R.S., Mauad T., do Nascimento Saldiva P.H., Dolhnikoff M. Pulmonary and systemic involvement of COVID-19 assessed by ultrasound-guided minimally invasive autopsy. doi:10.1111/his.14160

Fraser E. Long term respiratory complications of covid-19. BMJ 2020; 370 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3001> (Published 03 August 2020).

McGonagle D., O'Donnell J.S., Sharif K. et al. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. The Lancet. Rheumatology. 2020; 2: e437–445.

Kanne JP. Chest CT findings in 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections from Wuhan, China: key points for the radiologist. Radiology. 2020 <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200241>

Lechowicz K., Drożdżal S., Machaj F. et al. COVID-19: The Potential Treatment of Pulmonary Fibrosis Associated with SARS-CoV-2 Infection. Journal of Clinical Medicine. DOI – 10.3390/jcm9061917

Pan F., Ye T., Sun P. et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID19) pneumonia. Radiology. 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200370>

Pogatchnik B.P., Swenson K.E., Sharifi H. et al. Radiology–Pathology Correlation Demonstrating Organizing Pneumonia in a Patient Who Recovered from COVID-19. Am J Respir Crit Care Med. 2020 Aug 15; 24(2): 598–599.

Shi H., Han X., Zheng C. Evolution of CT manifestations in a patient recovered from 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia in Wuhan, China. Radiology. 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200269>.

Simpson S., Kay F.U., Abbara S. et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Radiology: Cardiothoracic imaging*. 2020. <https://doi.org/10.1148/rjct.2020200152>

Spagnolo P., Balestro E., Alibertiet S. et. al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *The Lancet. Respiratory Medicine*. 2020; 8(8): 750-752.

Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr; 18(4): 844–847.

Yu M., Liu Y., Xu D., et al. . 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.

Wang J., Wang B.J., Yang J.C., et al. Advances in the research of mechanism of pulmonary fibrosis induced by corona virus disease 2019 and the corresponding therapeutic measures. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2020; 36: e006.

Wang Y., Dong C., Hu Y. et al. Temporal changes of CT findings in 90 patients with COVID-19 pneumonia: a longitudinal study. *Radiology*. 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200843> 10

Zhang T., Sun L.X., Feng R.E. Comparison of clinical and pathological features between severe acute respiratory syndrome and coronavirus disease 2019. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020; 43: e040.

Zhang H., Zhou P., Wei Y. et al. Histopathologic Changes and SARS-CoV-2 Immunostaining in the Lung of a Patient With COVID-19. *Annals of Internal Medicine* 2020. Mar 12 : M20-0533.

Глава 20

Диагностический процесс в многопрофильной хирургической клинике в переходный период возвращения к нормальному функционированию хирургического стационара: опыт НМИЦ хирургии им.А.В.Вишневского (Кармазановский Г.Г., Агафонова М. А., Кондратьев Е.В.)

Организация работы отделения лучевой диагностики в условиях пандемии COVID-19 является достаточно тяжелой задачей, требующей напряженной отлаженной работы не только заведующего отделением совместно с администрацией учреждения, но и всего персонала отделения.

При работе в структуре COVID-госпиталя основной нашей задачей была диагностика и стадирование поражения легких у пациентов, поступающих с подозрением на пневмонию, вызванную новой коронавирусной инфекцией COVID-19, а также ее осложнений и сопутствующих заболеваний.

В «повседневной практике» отделение лучевой диагностики в рамках многопрофильной хирургической клиники решает гораздо более широкий спектр задач, включая первичную и дифференциальную диагностику, стадирование хирургических и онкологических заболеваний, диагностику сопутствующих заболеваний, виртуальное моделирование и планирование оперативного лечения, диагностику осложнений. При этом диагностический процесс осуществляется как в рамках стационарной помощи, так и в рамках амбулаторного приема.

Таким образом, в условиях «обычной жизни» отделение лучевой диагностики имеет несколько потоков пациентов: поток амбулаторных пациентов, поступающих для первичной диагностики каких-либо патологических состояний и поток стационарных пациентов для предоперационного стадирования и планирования хирургических вмешательств, поток прооперированных стационарных пациентов для решения целого спектра вопросов течения послеоперационного периода. Также следует помнить о потоке амбулаторных пациентов, который состоит из сотрудников учреждения, направляемых для обследования диспансерным врачом-терапевтом Центра.

Для недопущения распространения COVID-19 в стационаре и предотвращения вспышки внутрибольничной инфекции необходимо соблюдение основных противоэпидемических мероприятий, рекомендованных Министерством здравоохранения РФ (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 марта 2020 года N 198н), а также четкое разделение потоков пациентов, проходящих исследования в отделении лучевой диагностики.

В идеальной ситуации необходимо выделить отдельные кабинеты и персонал компьютерной томографии, *магнитно-резонансной томографии и рентгенографии для стационара и амбулаторного отделения*. На практике это крайне сложная задача.

В нашем Центре хирургии на данный момент функционирует два аппарата КТ и один аппарат МРТ, один рентген-кабинет. Учитывая наши мощности, на время сложной эпидемиологической ситуации кабинет рентгенографии был полностью закрыт для приема амбулаторных пациентов, а все рентгенологические исследования выполняются исключительно госпитализированным больным, с доступом в кабинет 24 часа в сутки.

При наличии в учреждении двух и более рентгеновских установок целесообразно выделить одну из них, находящуюся как можно ближе к амбулаторному отделению, для покрытия потребностей амбулаторного приема.

Персонал рентгенкабинета в стационаре не должен пересекаться во время исполнения как своих должностных обязанностей, так и во время отдыха с персоналом рентгенкабинета, *работающего с амбулаторным потоком пациентов*.

Согласно приложению №14 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 марта 2020 года N 198н, при госпитализации пациентов в медицинскую организацию для оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в плановом порядке должен быть обеспечен ряд мер, в том числе, при наличии медицинских показаний, проведение обзорной рентгенографии легких или компьютерной томографии легких и лабораторного исследования биологического материала пациента на наличие новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Таким образом, руководством Центра для исключения бессимптомной вирусной пневмонии, было принято решение о проведении пациентам, поступающим на стационарное лечение, низкодозовой компьютерной томографии непосредственно перед поступлением в стационар и исследований биологического материала на наличие РНК вируса SARS-CoV2.

С целью разделения потоков пациентов на компьютерную томографию был выделен один аппарат «условно грязный» для приема пациентов, у которых планируется госпитализация, и амбулаторных пациентов, а также один «чистый» аппарат для проведения исследований пациентам из стационара.

В первую рабочую смену на «условно грязном» аппарате проводятся КТ-исследования поступающим в стационар. За период с конца июня 2020 года, когда НМИЦ хирургии им. А.В.Вишневского вернулся к обычной работе, до середины октября 2020 года было выполнено 3171 КТ-исследование грудной клетки. При этом в течение июля, августа,

сентября и октября месяца выявляли пациентов с изменениями в легких на КТ-сканах, подозрительными на течение вирусной пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Число КТ-исследований, при которых высказывалось подозрение на течение вирусной пневмонии, колебалось от 2,9 до 3,3% в смену. В случае обнаружений в легочной ткани изменений, характерных для течения вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, даже при отсутствии клинических признаков, госпитализация пациента не проводилась и решался вопрос о его транспортировке домой или в инфекционный стационар (рис.20.1-20.4).



Рис 20.1. КТ исследование легких пациента, поступающего в отделение лечения сложных нарушений ритма сердца для выполнения инвазивного вмешательства по поводу фибрилляции предсердия.

Пациент не предъявляет жалоб, признаков ОРВИ на момент поступления и в течение предшествующих трех дней нет. В правом и левом легком определяются единичные участки «матового стекла» без признаков консолидации (на этом скане – один из них)

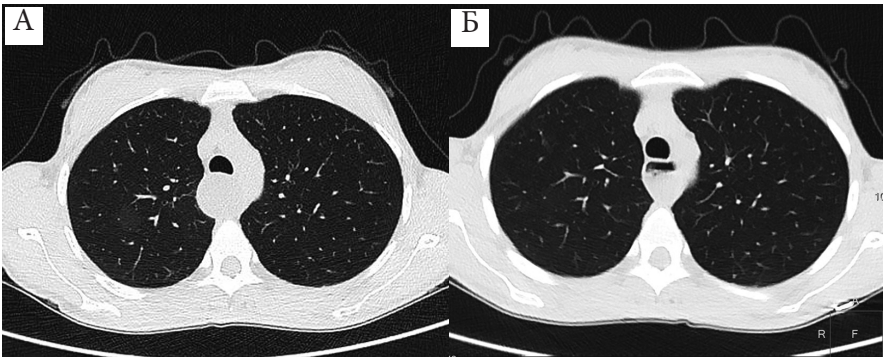


Рис 20.2. КТ исследование пациентки, поступающей в отделение хирургии пищевода по поводу ахалазии.

В верхней доле правого легкого (а) определяется участок снижения воздушности легочной ткани по типу «матового стекла» (стрелка). Признаков ОРВИ на момент исследования нет, также пациентка отрицает наличие признаков ОРВИ в течение предыдущей недели. Анализ на наличие РНК SARS-CoV-2 отрицательный. Тем не менее, госпитализация отложена. Спустя 14 дней по данным КТ (б) патологических изменений в легких не обнаружено. Больная госпитализирована

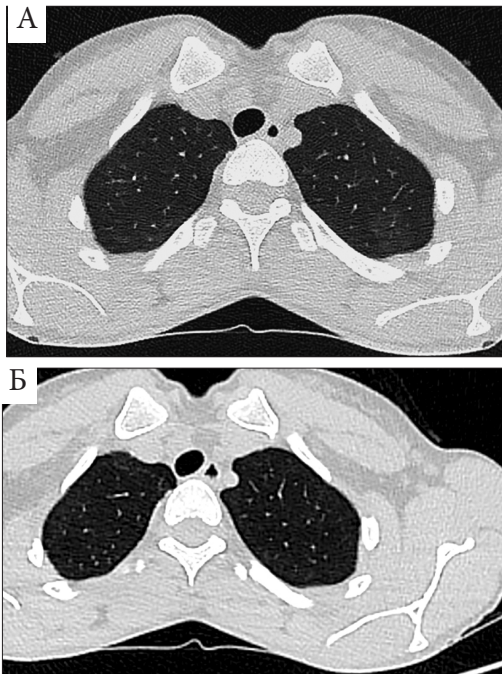


Рис. 20.3. Пациентка, 28 лет, госпитализируется в сосудистое отделение по поводу ангиодисплазии.

А – в верхней доле левого легкого выявлена округлая зона нежного «матового стекла» (стрелка). Заключение: Выявленные изменения могут соответствовать вирусной пневмонии, КТ 1.

Б – спустя месяц изменения отсутствуют. Госпитализация осуществлена

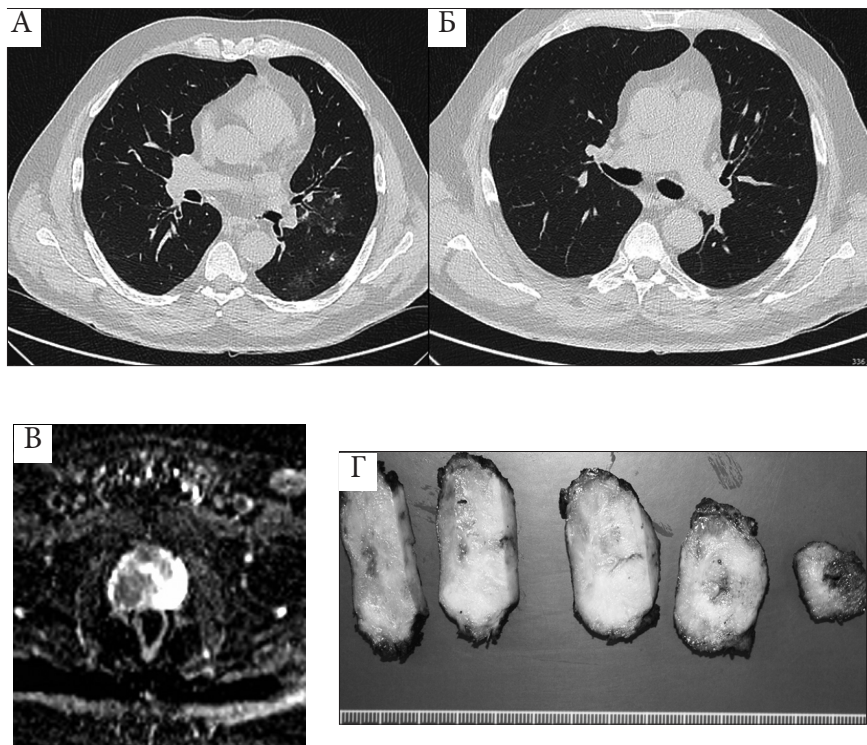


Рис. 20.4. Пациент 66 лет. Госпитализация для лечения рака предстательной железы. А – КТ признаки вирусной пневмонии, в том числе вызванной Covid-19. КТ-1. Процент вовлечения паренхимы: 15%. Б – через две недели контрольное исследование. Воспалительных и иных изменений в легких нет. Госпитализация разрешена. В – МРТ-карта ИКД. Изменения предстательной железы PI RADS V: Г – макропрепарат удаленной предстательной железы с опухолью.

Санитарная обработка помещения и самого компьютерного томографа проводится после каждого пациента, в соответствии рекомендациями Роспотребнадзора РФ.

При выявлении пациента с подозрением на вирусную пневмонию проводятся дополнительные мероприятия по дезинфекции помещения и томографа.

Во вторую рабочую смену, после дезинфекции «условно грязного аппарата» проводили КТ-исследования амбулаторным пациентам.

На «чистом» КТ-аппарате в первую смену проводили исследования пациентам из стационара. Во вторую смену аппарат использовали только для экстренных исследований из стационара.

Аппарат МРТ было решено зарезервировать только для амбулаторных пациентов и экстренных пациентов из стационара, а промежутки между исследованиями увеличить для полноценной

дезинфекции аппарата и помещения в соответствии с рекомендациями Роспотребнадзора.

Все томографические исследования, ранее выполнявшиеся в условиях стационара, было рекомендовано проводить в амбулаторных условиях до госпитализации пациента.

Таким образом, были снижены риски пересечения потоков стационарных и амбулаторных пациентов в кабинете МРТ и распространения инфекции в стационаре.

Путем вышеописанных организационных мероприятий удалось достичь полного разделения амбулаторного, стационарного потока пациентов, а также пациентов направляемых на госпитализацию.

Наличие «матового стекла», даже минимально выраженного, требовало решения вопроса о его происхождении. Единственным инструментом для решения данного вопроса остается оценка изменений «матового стекла» и других признаков поражения легких с течением времени. При отсутствии динамики принимали решение о «нековидной» этиологии «матового стекла» (рис.20.5 – 20.6).

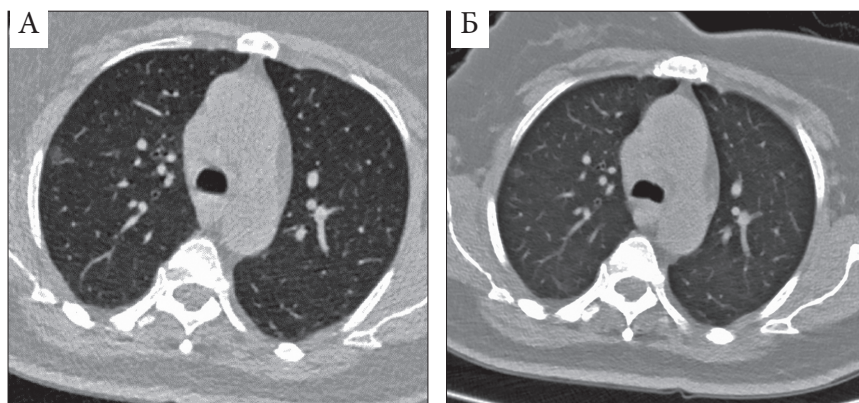


Рис.20.5. Нежное «матовое стекло» выявлено субплеврально в правом легком (А). Через месяц (Б) его структура слегка изменилась, но размеры прежние. Было принято решение, что «матовое стекло» имеет «нековидное» происхождение

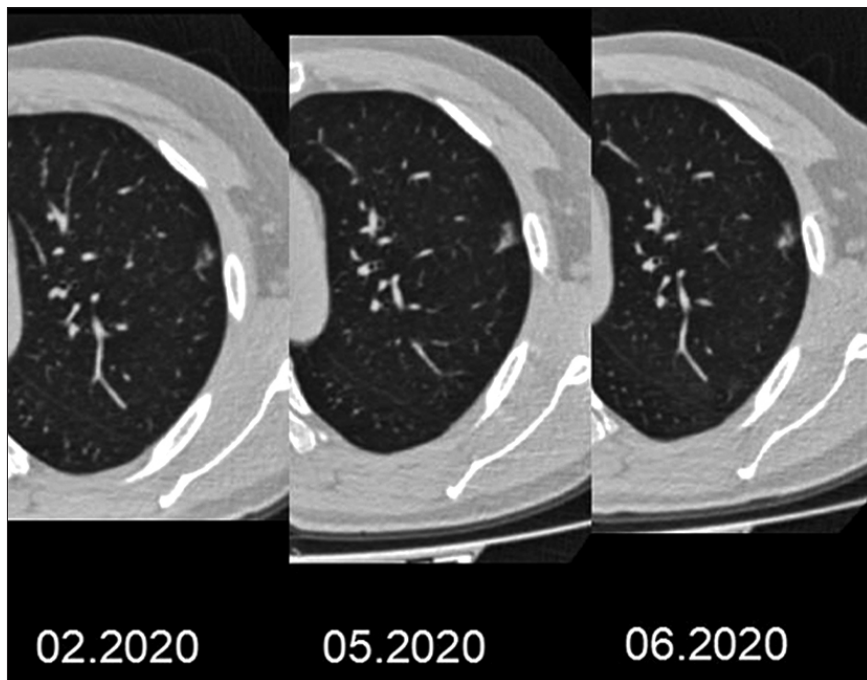


Рис. 20.6. КТ исследование пациента, поступающего на лечение в отделение лечения сложных нарушений ритма сердца для выполнения малоинвазивного вмешательства. Пациент не предъявляет жалоб, признаков ОРВИ на момент поступления и в течение предшествующих трех дней нет. На КТ в верхней доле левого легкого определяется участок матового стекла с нечеткими неровными контурами, прилежащий к плевре. В структуре в центральном отделе плотность его выше (зона консолидации). Первично врач-рентгенолог заподозрил проявления вирусной пневмонии, но при внимательном рассмотрении обратил внимания на достаточно редкий при вирусной пневмонии симптом – в месте контакта очага с плеврой отмечалось ее стяжение и деформация. Это заставило усомниться в диагнозе. При более детально расспросе пациента было выяснено, что в течение года он выполнял КТ и данный участок присутствовал на всех выполненных компьютерных томограммах. Изменения были расценены как частично солидный узел. Было рекомендовано выполнение трансторакальной биопсии узла с последующей морфологической верификацией

Проследить «этиологию» «матового стекла» гораздо проще, когда доступна информация о предшествующих КТ-исследованиях (рис. 20.7).

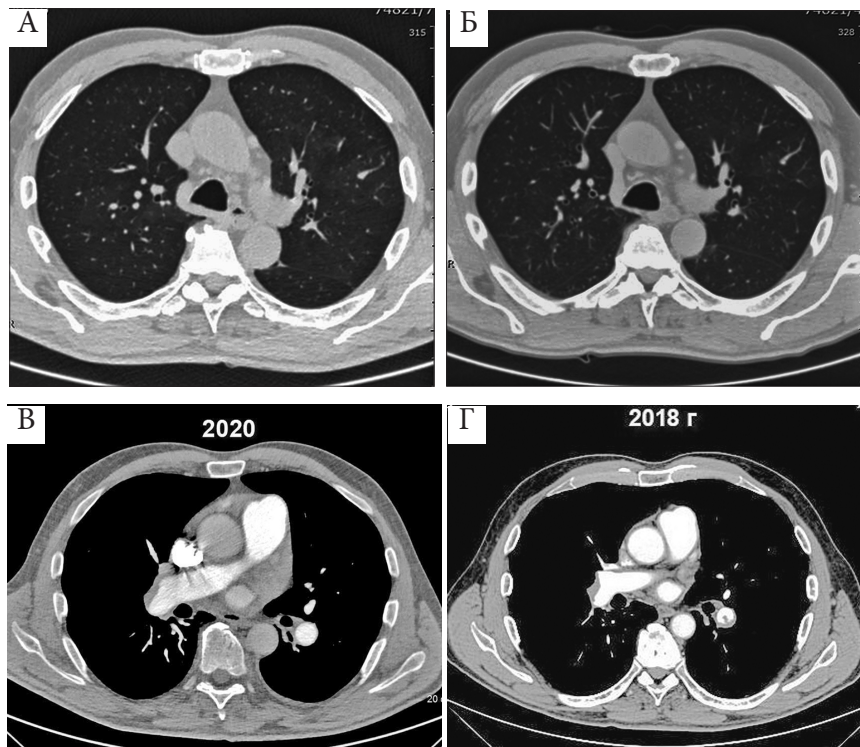


Рис. 20.7. КТ исследование пациента, поступающего на лечение в отделение сосудистой хирургии. Пациент не предъявляет жалоб, признаков ОРВИ на момент поступления и в течение предшествующих трех дней нет. На КТ в правом и левом легком определяются распространенные зоны снижения воздушности по типу «матового стекла» (А), данные участки имеют достаточно четкие контуры, следует отметить их соответствие зонам бассейнов сегментарных и субсегментарных легочных артерий. При детальном расспросе пациента было выяснено, что около года назад он был госпитализирован по поводу тромбоза ветви легочной артерии (Б). Было принято решение провести КТ ангиографию легочной артерии (В), а также были запрошены результаты предыдущего исследования (Г). Пациент был помещен в наблюдательное отделение. Обнаруженные зоны снижения воздушности также определялись на предыдущем исследовании при пересмотре данных КТ годичной давности (Б), размер их не изменился. При исследовании с контрастным усилением в 2018 выявлены признаки ТЭЛА (В).

Таким образом, изменения в легких были расценены как постинфарктные изменения легочной ткани, вызванные тромбозом ветвей легочной артерии

Всего за указанный период с КТ-признаками, характерными для легочных проявлений COVID-19, было выявлено 54 пациента. Следует отметить, что большинство пациентов с КТ-признаками вирусной пневмонии не отмечали каких-либо жалоб, в том числе отрицали проявления заболевания в обозримом прошлом.

Среди выявляемых изменений чаще всего были очаги «матового стекла», а также зоны консолидации на фоне «матового стекла», полосы консолидации.

При этом объем поражения в 91% случаев не превышал 25% (стадия КТ-1), в 7% случаев объем поражения находился в пределах 25-50% (стадия КТ-2), более 50% объем поражения выявили в 1% случаев. РНК SARS- CoV-2 выявлены лишь у 25% пациентов с изменениями на КТ.

Разумеется, госпитализация в обсерватор – наиболее эффективный способ предотвращения внутрибольничной инфекции, если бы было возможным размещать в нем пациентов минимум на 4 дня. Суточное же пребывание в нем может завершиться выявлением инфекции уже в специализированном отделении (положительный тест на ПЦР) и необходимостью перевода в «ковидный» госпиталь после хирургического вмешательства для лечения инфекционного процесса, что мы наблюдали за этот период пока в двух случаях (рис. 20.8 – 20.9).

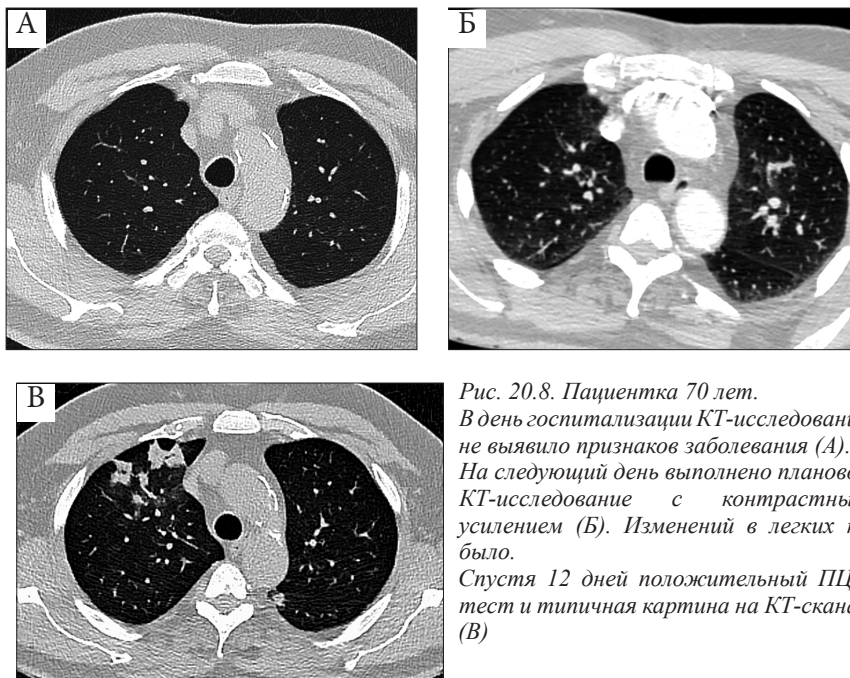
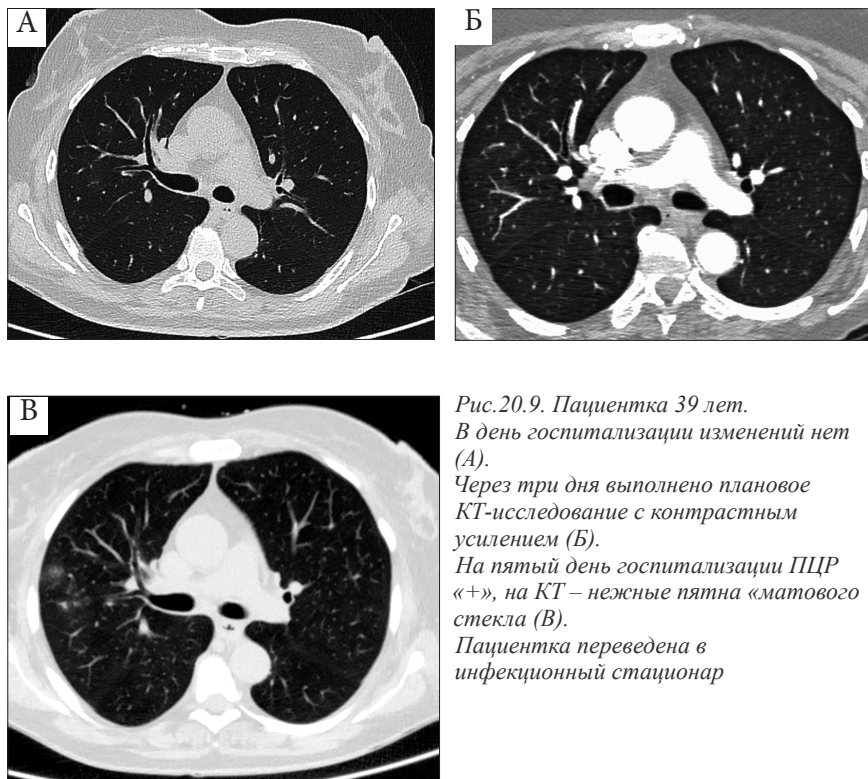


Рис. 20.8. Пациентка 70 лет. В день госпитализации КТ-исследование не выявило признаков заболевания (А). На следующий день выполнено плановое КТ-исследование с контрастным усилением (Б). Изменений в легких не было. Спустя 12 дней положительный ПЦР-тест и типичная картина на КТ-сканах (В)



*Рис.20.9. Пациентка 39 лет.
В день госпитализации изменений нет (А).
Через три дня выполнено плановое КТ-исследование с контрастным усилением (Б).
На пятый день госпитализации ПЦР «+», на КТ – нежные пятна «матового стекла» (В).
Пациентка переведена в инфекционный стационар*

Обобщая материал этой небольшой главы, следует подчеркнуть, что появление пациентов с признаками коронавирусной инфекции в специализированном стационаре в условиях пандемии неизбежно, потому что нереально осуществить длительную изоляцию (обсервацию) на дооперационном этапе у каждого пациента.

Наличие на догоспитальном этапе изменений в легких у бессимптомных пациентов требует максимального внимания врача-рентгенолога ввиду сложности дифференциального диагноза с другими патологическими состояниями, которые могут проявляться на КТ схожей семиотической картиной. Поступление в хирургический стационар потенциального инфицированного пациента может, в первую очередь, вызвать у него развитие непредсказуемых послеоперационных осложнений на фоне течения коронавирусной инфекции, а во вторую – вспышку внутрибольничной вирусной инфекции.

Пациенты искренне могут и не знать о своем заражении до госпитализации. Мы глубочайше убеждены в правомочности избранного нашим Центром алгоритма госпитализации – тест на ПЦР, плюс низкодозовая КТ грудной клетки (1-2, максимум 3 мЗв

лучевой нагрузки, в зависимости от ИМТ и окружности тела на уровнях срезов). Эта методология «допуска» в стационар позволяет предотвратить вспышку внутрибольничной инфекции, и в том числе избежать в большинстве случаев проведение наркоза на фоне дискредитированных легких.

Известно, что симптом «матового стекла» является неспецифичным, но чувствительным признаком (чувствительность до 99%, специфичность от 53% КТ-признаком (*Kim H. et al., 2020; Himoto Y. et al., 2020*). То, что целый спектр патологических процессов в легких может вызывать появление участков «матового стекла» на компьютерных томограммах, в повседневной практической работе означает лишь одно – неверная интерпретация КТ картины изменений в легких может кроме вышеописанных осложнений привести к вынужденному и необоснованному отказу в госпитализации, что скажется на своевременности оказания специализированной медицинской помощи пациенту.

При обнаружении в легких госпитализируемого пациента патологических изменений, которые указывают на возможное наличие у него вирусной пневмонии, следует крайне внимательно отнестись к данным анамнеза, выяснить, не были ли ранее обнаружены изменения у пациента на КТ-сканах, были ли у пациента признаки ОРВИ в течение последних двух месяцев.

Не следует ориентироваться на данные результатов ранее выполненного теста ПЦР, так как частота ложноотрицательных результатов крайне высокая, особенно у бессимптомных пациентов.

Список литературы

Приложение N14 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 марта 2020 года N 198н

Kim H., Hong H., Yoon S.H. Diagnostic performance of CT and reverse transcriptase-polymerase chain reaction for coronavirus disease 2019: a meta-analysis. *Radiology*. 2020; 296(3): E145–E155.

Himoto Y., Sakata A., Kirita M., et al. Diagnostic performance of chest CT to differentiate COVID-19 pneumonia in non-high-epidemic area in Japan. *Jpn J Radiol*. 2020; 38(5): 400-406.

Глава 21

COVID-19 – болезнь всего организма. Радионуклидная диагностика у пациентов, перенесших заболевание (Кондаков А.К., Знаменский И.А., Юдин А.Л.)

Лабораторная диагностика, рентгеновская компьютерная томография, ультразвуковые методы исследования эффективно используются для первичного установления диагноза COVID-19, определения стадии развития болезни и оценки качества лечебных мероприятий при новой коронавирусной инфекции на догоспитальном и госпитальном этапах.

Для диагностики и контроля качества лечения осложнений, возникших после перенесенной инфекции, а также контроля качества реабилитационных программ, в комплексе исследований свою важную роль играют методы молекулярной визуализации, в частности методы ядерной медицины

Радионуклидные методы диагностики применяются для определения функциональных, структурных и метаболических изменений не только онкологических заболеваний, но и в практике диагностики и контроля качества лечения различных патологических состояний, таких как:

– заболевания респираторной системы: обструктивные заболевания легких, тромбоэмболические повреждения легочной ткани;

– заболевания сердечно сосудистой системы: миокардиты различного генеза, эндокардиты (в том числе связанные с имплантированными устройствами), васкулиты и другие заболевания сосудов;

– заболевания головного мозга: сосудистые и поствоспалительные изменения;

– заболевания желудочно-кишечного тракта: гастриты, воспалительные изменения кишечника;

– заболевания мочевыводящей системы: воспалительные заболевания почек, проявления хронической почечной недостаточности.

Далее более подробно рассмотрены возможности применения радионуклидных методов диагностики для определения стадии заболеваний и контроля качества лечебных и реабилитационных мероприятий у пациентов перенесших COVID-19.

Диагностика повреждений респираторной системы

Клиническим проявлением коронавирусной инфекции является двусторонняя интерстициальная пневмония, вследствие которой часто развивается острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Основным звеном в патогенезе ОРДС является гиперактивность иммунной системы. При этом происходит чрезмерное выделение

цитокинов в кровеносное русло (цитокиновый шторм), в результате чего происходит поражения эндотелия сосудов и, как следствие, развитие ОРДС.

Острый респираторный дистресс-синдром приводит к увеличению числа тромбозмболических проявлений у пациентов с тяжелым течением заболевания, находящихся на лечении в отделениях интенсивной терапии (*Klok F.A. et al., 2020*). Даже при более легком течении болезни частота тромбозмболии ветвей легочной артерии оказывается выше, чем среди здоровых людей, что требует своевременной диагностики для проведения профилактических мероприятий (*Bikdeli B. et al., 2020*). Также имеет значение возникновение пневмосклеротических изменений легочной ткани после перенесенной вирусной интерстициальной пневмонии с высоким процентом поражения легочной ткани, что характерно для проявления коронавирусной инфекции.

Особое значение в диагностике последствий перенесенной вирусной пневмонии может иметь вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких, которая проводится с целью определения локализации, характера и распространенности нарушения легочного кровотока и обструкционных поражений бронхиального дерева.

Применяемая в течение многих лет вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких доказала свою эффективность. Этот метод является рекомендуемой альтернативой КТ-ангиопульмонографии (КТАП). Особенно часто необходимость применения вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких возникает у пациентов с невозможностью введения контрастных веществ вследствие сниженной функцией почек, а также у пациентов с ослабленным когнитивным состоянием и невозможностью проведения исследования с задержкой дыхания. Также рекомендовано применение вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии лёгких при неоднозначной картине КТАП как уточняющего метода (*Bhatia K.D. et al., 2016; Konstantinides S. V et al., 2020*).

Вентиляционная часть исследования (пациент вдыхает аэрозоль с радиоактивной меткой) дает возможность оценить проходимость бронхиального дерева вплоть до альвеол.

Перфузионная часть сцинтиграфии с макроагрегатом альбумина человеческой сыворотки позволяет оценить легочный кровоток соответствующих сегментов легких.

Перфузионная сцинтиграфия легких позволяет исключить тромбозмболию ветвей лёгочной артерии (ТЭЛА). Исследование проводится в течение 10-15 минут после внутривенного введения 40-150 МБк меченых технецием макроагрегатов альбумина (^{99m}Tc -МАА). При этом оценивают переднюю и заднюю прямые проекции, боковые проекции легких, а также передние и задние косые проекции с каждой

стороны. В каждой проекции рекомендован набор до 200-700 тысяч импульсов. При необходимости уточнения диагноза, исследование дополняется ОФЭКТ/КТ.

Если при анализе скинтиграмм выявляются зоны снижения перфузии, рекомендовано выполнение исследования, дающего возможность оценить пневматизацию лёгких – рентгеновскую компьютерную томографию, или вентиляционную скинтиграфию с аэрозолями.

Для вентиляционной скинтиграфии легких наиболее часто используется ксенон-133 (^{133}Xe), ксенон-127 (^{127}Xe), а также препараты, меченные технецием-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$): микросферы альбумина человеческой сыворотки крови (МСА), диэтилентриаминпентауксусная кислота (ДТПА). Эти радиофармпрепараты являются аэрозолями для введения пациенту с помощью ингалятора.

В настоящее время для проведения ингаляционной скинтиграфии легких разработан и применяется специальный аппарат – Технегаз (Technegas). Получаемый при его применении субстрат является псевдогазом, состоящим из очень мелких (~150нм) частиц углерода, меченных технецием-99m. Гидрофобные свойства частиц и их микроразмер обеспечивают идеальные газоподобные характеристики и безусловное проникновение в альвеолы обоих легких.

Ингаляционная скинтиграфия легких – это высокоэффективный метод исследования, который позволяет объективно оценить состояние воздухоносных путей, провести диагностику вентиляционных нарушений и функциональной активности эпителия бронхов.

Для выявления активного воспалительного процесса в стабильных зонах «матового стекла» в лёгких при оценке эффективности лечения коронавирусной пневмонии, большую диагностическое значение имеет ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой. *При активном течении воспалительного процесса зоны «матового стекла» в лёгких захватывают радиоактивную ^{18}F -фтордезоксиглюкозу (Liu C. et al., 2020; Zou S. et al., 2020), в то время участки фиброзных изменений имеют минимальный захват РФП или вовсе интактны.*

Тем не менее, использование ПЭТ/КТ исследований для дифференциальной диагностики инфильтрации альвеол за счет активного воспалительного процесса и локусов пневмофиброза требует дальнейших клинических подтверждений из-за выявленного существенного ограничения для прямого использования этого метода. Существуют сведения о высоком уровне захвата ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в области доброкачественных образований, которые не имеют отношения к инфекционной инфильтрации (McDermott S. et al., 2019).

Диагностика повреждений сердечно-сосудистой системы

Поражения сердечно-сосудистой системы, ассоциированные с перенесением новой коронавирусной инфекции, занимают важное место среди выявленных осложнений. В большинстве патологоанатомических заключений после летальных исходов тяжелого течения коронавирусной инфекции отмечены те или иные признаки повреждения миокарда.

В настоящее время отсутствуют подтвержденные данные о том, что коронавирусная инфекция непосредственно влияет на повреждение миокарда, но уже имеются все основания предполагать, что перенесенное заболевание может быть причиной следующих сердечно-сосудистых осложнений:

- повреждение кардиомиоцитов из-за чрезмерного выделения цитокинов в кровеносное русло (цитокиновый шторм) с преимущественным развитием миокардитов;
- генерализованное повреждение эндотелиальной стенки сосудов различной локализации.
- кардиотоксическое действие вследствие применения противовирусных и антибактериальных препаратов;
- прогрессирование имевшихся ранее сердечно-сосудистых заболеваний.

В настоящее время можно говорить о системном поражении эндотелиальной стенки сосудов при воздействии коронавирусной инфекции, при этом, в первую очередь, поражаются артерии среднего калибра, в том числе коронарные. *Имеются сведения о том, что вирус напрямую воздействует на эндотелий сосудов различных органов, в том числе миокарда, используя для проникновения в клетки, по-видимому, ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ2), экспрессируемый на поверхности клеток различных органов (Varga Z. et al., 2020).*

Повреждение эндотелия сосудов, вместе со снижением подвижности пациента, а также нарушение свертывающей системы крови, составляет *триаду Вирхова, группу факторов, приводящих к тромбозу и как следствие, к тромбозам ветвей лёгочной артерии, ишемическим инфарктам головного мозга и сердечно-сосудистым катастрофам.* После перенесенной инфекции изменение сосудистой стенки происходит в основном за счет воздействия аутоантител против антигенов эндотелия (Yang Y.H. et al., 2005).

При радионуклидной диагностике повреждений миокарда используется перфузионная сцинтиграфия миокарда с картированием левого желудочка. Большую диагностическую ценность имеет определение изменения перфузии миокарда в покое и с нагрузочной пробой, а также исследования с мечеными лейкоцитами для выявления активности воспалительного процесса.

Закономерным следствием COVID-19 являются сосудистые катастрофы в большом круге кровообращения, обусловленные высокой частотой аритмий, связанных с аритмогенными миокардитами. Кроме того, пациенты с тяжелым течением заболевания в большинстве случаев имеют отягощенный анамнез (сахарный диабет, ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия и т.д.), что делает высоковероятным обнаружение атеросклеротических бляшек в коронарных артериях.

Naghavi M. et al. (2003) ввели термин «уязвимый пациент», которым они обозначили пациентов, имеющих высокий риск развития сосудистых катастроф в обозримом будущем. Они имели в виду, что наличие и разрушение атеросклеротической бляшки с последующим тромбообразованием приведет, с большой вероятностью к коронарной катастрофе, при одновременном стечении трех обстоятельств: наличием уязвимой бляшки, повышенному тромбообразованию за счет изменения реологических свойств крови и электрической нестабильности миокарда.

Пациенты, перенесшие COVID-19, с высокой степенью вероятности могут быть отнесены к этой категории «уязвимых» пациентов. Именно для этой группы важно своевременное выявление гемодинамически значимых стенозов еще на бессимптомной стадии, а также выявление скрытых признаков стенокардии.

Для этой цели, безусловно рекомендованным методом исследования является перфузионная ОФЭКТ миокарда в состоянии покоя и с нагрузочной пробой. Этот метод молекулярной визуализации в диагностической эффективности не уступает основному референсному стандарту – КТ-коронарографии (КТКГ). Кроме того, его проведение не требует введения контрастных веществ, что важно для группы пациентов с сопутствующими заболеваниями почек (*Levsky J.M. et al., 2015*). Результаты перфузионной ОФЭКТ миокарда, получаемые при сравнении с нагрузочным исследованием, дают прогноз вероятности сосудистой катастрофы в будущем (*Sabharwal N.K. et al., 2003*).

Также возможно выявление рубцовых изменений миокарда появившихся вследствие миокардита, при этом сужение просвета коронарных сосудов может отсутствовать. Однако, интерпретация результатов таких исследований требует установки четких критериев оценки изображений. Выявление миокардита с использованием радиофармпрепаратов специфичных к воспалению, меченных аутолейкоцитов или ципрофлоксацина, на наш взгляд, более перспективно (*Сазонова С.И. с соавт., 2015; Yen T.C. et al., 1993*).

Сцинтиграфия миокарда с лейкоцитами, мечеными ^{99m}Tc-ГМ-ПАО, может быть применена для диагностики миокардитов. Также исследование с применением этого трейсера применяется для дифференциальной диагностики миокардитов с ИБС и

некоронарогенными изменениями в миокарде. Также возможно эффективное использование этого исследования для диагностики эндокардитов, в том числе ассоциированных с имплантированным клапаном.

По данным Российского национального руководства по радионуклидной диагностике чувствительность и специфичность сцинтиграфии с аутолейкоцитами, мечеными ^{99m}Tc -ГМПАО, в диагностике воспалительных поражений сердца, может достигать 80% и 90% соответственно (*Лишманов Ю.Б. с соавт., 2010*).

Метод «меченых лейкоцитов» применяется для диагностики воспалительных очагов различной локализации, возможно использование его для выявления очагов воспаления при диагнозе «лихорадки неясного генеза» (*Лишманов Ю.Б. с соавт., 2010*).

Кроме метода «меченых лейкоцитов» для исследования повреждений сердечной мышцы используется исследование с препаратом LeukoScan®, который представляет собой фрагменты моноклональных антител к гранулоцитам, в качестве метки также используется ^{99m}Tc .

Моноклональные антитела накапливаются в патологическом очаге за счет взаимодействия с поверхностными рецепторами гранулоцитов и последующей неспецифической диффузией в поврежденную ткань за счет наличия повышения сосудистой проницаемости.

Распределение в организме меченых моноклональных антител отличается от «меченых лейкоцитов» замедленным клиренсом крови для этого радиофармпрепарата, что удлиняет время исследования за счет увеличения времени между введением РФП и регистрацией накопления до 16–26 ч.

Преимущества для визуализации миокарда при использовании LeukoScan® заключаются в невысоком накоплении препарата в легких и селезенке, что существенно улучшает качество изображения. Высокая точность метода сцинтиграфического исследования с моноклональными антителами показана для диагностики инфекционно-воспалительных процессов в эндокарде.

Также для неспецифической диагностики воспалительных изменений в области миокарда можно использовать ПЭТ/КТ исследование с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой. Это же исследование используется для визуализации атеросклеротических бляшек.

Диагностика васкулитов

Системное поражение эндотелиальной стенки сосудов при воздействии коронавирусной инфекции в настоящее время не вызывает сомнений, вирус напрямую воздействует на эндотелий сосудов, что приводит к развитию системных васкулитов поражающих сосуды различных органов: почки, печень, средние и крупные

артерии. Известна высокая эффективность позитронной эмиссионной томографии с 18-ФДГ в диагностике васкулитов (*Slart R.H.J.A. et al., 2018; Chen Z. et al., 2019*).

Механизм накопления 18-ФДГ в очагах инфекции и воспаления обусловлен поглощением и значительным повышением метаболизма 18-ФДГ в активированных лейкоцитах, гранулоцитах и макрофагах в сравнении с физиологически функционирующими клетками. В условиях реализации иммунного ответа происходит переход на менее эффективный пентозофосфатный путь метаболизма глюкозы.

Меченный радиоактивным фтором-18 изомер глюкозы – фтордезоксиглюкоза (¹⁸F-ФДГ, или ФДГ) – поглощается всеми клетками, в которых происходит физиологический и патологический метаболизм глюкозы. Фтордезоксиглюкоза конкурирует с эндогенной глюкозой за GLUT-1 и GLUT-3, которые являются ее переносчиками. У фтордезоксиглюкозы нет необходимой для дальнейшего метаболизма по гликолитическому пути 2>-гидроксильной группы, поэтому после фосфорилирования ФДГ накапливается внутри клеток.

Находящиеся в сосудистой стенке макрофаги используют глюкозу в качестве источника энергии. В зонах гипоксии, таким образом, компенсируется неэффективность утилизации глюкозы, и макрофаги имеют повышенную экспрессию белков-переносчиков глюкозы GLUT-1 и – 3 (*Leppanen O. et al., 2006*). Радиоактивная метка позволяет регистрировать накопление глюкозы в исследуемых органах и тканях. Позитронная эмиссионная томография с 18-ФДГ является количественным методом диагностики. Это позволяет использовать его для контроля качества и эффективности лечебных и реабилитационных мероприятий. Однако следует отметить, что до начала первичного исследования необходимо исключить назначение глюкокортикостероидов, так как из-за выраженного противовоспалительного воздействия, их применение может завуалировать истинный объём заболевания и выраженность реакции (*Papathanasiou N.D. et al., 2012*).

При васкулитах адекватное и своевременное лечение приводит к выраженной положительной динамике, но клиническое улучшение требует объективизации. Исследование метаболической активности 18-ФДГ в очаге воспаления дает возможность получения количественных данных, изменение которых объективизирует оценку эффективности лечения.

Использование комплекса исследований, включающего ПЭТ/КТ с 18-ФДГ и КТ-ангиографию, дает возможность определения метаболической активности артериальной стенки в сочетании с подробным изучением просвета сосуда, что позволяет получить информацию как о течении болезни, так и об анатомических изменениях.

Диагностика повреждений головного мозга

Повреждение эндотелия сосудов при непосредственном воздействии коронавируса, и последующие аутоиммунные реакции, нарушение свертывающей системы крови, и длительная хроническая гипоксия приводят к изменениям головного мозга. Увеличивается вероятность ишемических инфарктов головного мозга и хронического нарушения перфузии. *У пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, наблюдаются когнитивные нарушения различной степени выраженности.*

В настоящее время для диагностики изменений головного мозга доступны современные технические возможности, включающие КТ и МРТ перфузию, ультразвуковые исследования, изучение электрической активности головного мозга. В этом ряду методы молекулярной визуализации, включая ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ, имеют немаловажное значение.

Определение характера метаболизма кислорода и глюкозы как непосредственно в ядре инсульта, так и в зоне пенумбры на фоне сниженного кровотока других участках мозга, коренным образом изменило взгляд на ишемический инсульт и методы лечения и реабилитации пациентов (*Heiss W.D., 2014*).

Позитронная эмиссионная томография с радиофармпрепаратами кислорода-15, дает возможность оценки не только изменения кровотока в различных областях головного мозга, но и динамики утилизации кислорода. Этот метод в сочетании с магнитно-резонансной томографией (ПЭТ/МРТ) дает практически неограниченные возможности для диагностики размеров зоны инсульта и пенумбры, позволяет прогнозировать исход заболевания. *Считается, что при сокращении регионального кровотока менее 60% от нормальных значений в сочетании со снижением скорости утилизации кислорода свыше 40%, имеется возможность определения зоны возможного восстановления функциональной активности ткани головного мозга после проведения реперфузии (Masdeu J.C., 1996).*

Следует отметить, что использование радиофармпрепаратов на основе кислорода-15 ограничено коротким периодом полураспада (2,1 мин.), это ограничивает использование метода только при наличии в медицинском центре собственного циклотрона.

Сцинтиграфия и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) применяются для исследования перфузии головного мозга. Этот метод молекулярной визуализации менее точен по сравнению с позитронной эмиссионной томографией, но более распространен за счет высокой доступности радиофармпрепаратов и низкой цены исследования.

Также длительное время используется изучение перфузии головного мозга с помощью радионуклидной ангиографии и

энцефалосцинтиграфии с радиофармпрепаратами, не проходящими через гематоэнцефалический барьер. При этом исследовании наиболее часто применяются РФП, меченные технецием (^{99m}Tc -диэтилентриаминопентауксусная кислота (ДТРА), ^{99m}Tc -глюкогептонат и ^{99m}Tc -пертехнетат). В настоящее время применение этих препаратов ограничено в основном диагностикой смерти мозга.

Для полуколичественной и количественной оценки перфузии головного мозга при различных состояниях чаще используется два основных перфузионных препарата – ^{99m}Tc -ГМПАО (эксаметазим) и ^{99m}Tc -ЭЦД (этилцистеинатдимер). Меньшее распространение получил Йодоамфетамин, меченный ^{123}I .

Серьезным ограничением использования ОФЭКТ при диагностике ишемического инсульта, является трудоемкость приготовления и контроля качества РФП и относительно высокая лучевая нагрузка на пациента (до 10 мЗв), а также достаточно большое время проведения исследования (30-60 минут).

Все это ограничивает возможность применения скintiграфии и ОФЭКТ для диагностики острых ишемических изменений головного мозга в пользу более доступных и достаточно информативных лучевых методов лучевой с доказанной диагностической эффективностью.

Тем не менее, этот метод визуализации подходит для дифференциальной диагностики и раннего выявления различных видов деменций.

Связь определённого генотипа (APOE e4), предрасполагающего к болезни Альцгеймера, может быть причиной тяжелого протекания новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов преклонного возраста. При наблюдении пациентов в постинфекционном периоде может встать вопрос: является ли снижение когнитивной функции следствием болезни Альцгеймера или сосудистой деменции вследствие ишемического инсульта на фоне перенесенной коронавирусной инфекции. В обзорной работе Yeо J.M. et al. (2013) определяется чувствительность и специфичность перфузионной ОФЭКТ с ^{99m}Tc -ГМПАО (эксаметазим) в дифференциальной диагностике болезни Альцгеймера и сосудистой деменции – 74,5% и 72,4%, а болезни Альцгеймера и перфузии у пациентов контрольной группы – 76,1% и 85,4% соответственно. Авторы приходят к выводу о том, что перфузионная ОФЭКТ с эксаметазимом имеет диагностическое значение при дифференциальной диагностике типа деменций в комплексе исследований при учёте клинических данных и результатов параклинических методов. Еще более высокая специфичность ОФЭКТ с эксаметазимом (90%) в дифференциальной диагностике болезни Альцгеймера от других типов деменций определена в работе D.Schmidt et al. (2010).

В обзорной работе *C.M.Davison et al. (2014)*, в которой сравнивается ПЭТ с ^{18}F -ФДГ и ОФЭКТ с эксаметазимом для дифференциальной диагностики деменций показано, что чувствительность и специфичность для ОФЭКТ с эксаметазимом составляют 85% и 87%, а для ПЭТ с ^{18}F -ФДГ – 99% и 93% соответственно. Имеются данные, что и позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -ФДГ, и ОФЭКТ с эксаметазимом при выявлении зон гипометаболизма и гипоперфузии предшествуют структурным изменениям в этих областях (*Ahmed R.M. et al., 2014*).

Диагностика повреждений почечной паренхимы

У пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции, зачастую отмечаются явления почечной недостаточности. Это обусловлено как прямым воздействием вируса на эндотелий сосудов, так и аутоиммунными повреждениями сосудистой стенки. У пациентов, находящихся на лечении в отделениях интенсивной терапии возникает необходимость применения экстракорпоральных методов диализа.

После перенесенной коронавирусной инфекции пациенты с явлениями поражения почечной паренхимы нуждаются в диагностике и контроле качества лечебных мероприятий. В комплексе обследования такие радионуклидные методы как динамическая нефросцинтиграфия с препаратами $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДТПА или Технемаг (MAG-3), и статическая скintiграфия почек с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДМСА имеют немаловажное значение (*Momin M.A. et al., 2018*).

Обе методики включают в себя исследование сосудистой фазы, то есть при записи первой группы кадров проводится непрямая радионуклидная ангиография.

Диагностика заболеваний кишечника

У большинства пациентов, находящихся на стационарном лечении, поражения желудочно-кишечного тракта при коронавирусной инфекции обусловлены прямым воздействием вируса на эндотелий сосудов и энтероциты и осложнениями при применении большого количества противовирусных и антибактериальных лекарственных средств. Следствием репликации вируса в энтероцитах кишечника является развитие воспалительных изменений по типу энтероколитов. Важной особенностью тяжелого течения заболевания является частая хронизация процесса и, как следствие, выраженное снижения качества жизни пациентов, что требует своевременной диагностики и подбора методов лечения с последующим контролем его эффективности.

Чаще всего для диагностики воспалительных изменений кишечника применяется ПЭТ/КТ с 18-фтордезоксиглюкозой. При исследовании возможно получение количественных данных, что позволяет провести сравнительный анализ при повторном исследовании после окончания курса лечения (*Bettenworth D. et al., 2013*).

Диагностика заболеваний печени

У многих пациентов с признаками короновирусной инфекции в той или иной степени проявляются патологические изменения печеночной паренхимы. Это связано как с прямым воздействием вируса на гепатоциты, так и с повреждением эндотелия печеночных сосудов. Кроме того, имеет значение гепатотоксическое воздействие лекарственных препаратов. Для диагностики изменений паренхимы печени статические и динамические гепатосцинтиграфические исследования являются методами выбора, получающие особенно большое значение в случае непереносимости пациентом рентгеновских контрастных веществ, а также при необходимости диагностирования портальной гипертензии. Для динамической сцинтиграфии применяется радиофармпрепарат Бромезида ^{99m}Tc (Tc-99m-tetrofenin, TMF), проведение исследования в два этапа позволяет оценить как функцию гепатоцитов, так и сократительную способность желчного пузыря (*Hollenbach M. et al., 2018*).

При статической сцинтиграфии печени с коллоидными РФП определяется количество функционирующей печеночной ткани, и собственно функциональная способность купферовских клеток (*Chakraborty D. et al., 2010*).

Диагностика повреждений суставов

В аналитическом обзоре *P. Zhang et al. (2020)* упоминают о важном ятрогенном последствии тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС, SARS), вызванного короновирусом той же группы, что и SARS-CoV2 – стероид-индуцированным остеонекрозе головок бедренных костей. Применяемые схемы лечения COVID-19 в ряде случаев также предполагают проведение высокодозной пульс-терапии метилпреднизолоном.

Радионуклидная диагностика суставных повреждений проводится как с помощью меченных фосфатов на ОФЭКТ, так и с применением ПЭТ/КТ с 18-ФДГ. При этом имеется возможность количественно оценить уровень воспалительной реакции и его изменения при проведении лечения (*Gotthardt M. et al., 2013*), а также при совмещенном исследовании с применением меченных лейкоцитов и фосфатов провести дифференциальную диагностику септического и асептического воспаления.

Заключение

Методы ядерной медицины могут широко применяться в комплексе диагностических мероприятий по выявлению осложнений короновирусной инфекции. Для этого возможно использование большого количества методик радионуклидной диагностики и радиофармацевтических препаратов.

Список литературы

Лишманов Ю. Б. Национальное руководство по радионуклидной диагностике. В 2 т. Т. 1 [Электронный ресурс] / Ю. Б. Лишманов, В. И. Чернов. Томск: СТТ. 2010. 290 с. <https://www.books-up.ru/ru/book/nacionalnoe-rukovodstvo-po-radio-nuklidnoj-diagnostike-v-2-t-t-1-2089705>.

Сазонова С.И., Ильюшенкова Ю.Н., Баталов Р.Ю., Роговская Ю.В., Лишманов Ю.Б., Попов С.В. Определение эффективности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с лейкоцитами, мечеными ^{99m}Tc -НМ-РАО, в диагностике миокардитов: сопоставление результатов сцинтиграфии и данных гистологического исследования. Вестник рентгенологии и радиологии. 2015; (4): 29-34.

Ahmed R.M. et al. Biomarkers in dementia: clinical utility and new directions. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014; 85(12): 1426-1434.

Bettenworth D., et al. Translational ^{18}F -FDG PET/CT imaging to monitor lesion activity in intestinal inflammation. J Nucl Med. 2013; 54(5): 748-755.

Bhatia K.D. et al. SPECT-CT/VQ versus CTPA for diagnosing pulmonary embolus and other lung pathology: Pre-existing lung disease should not be a contraindication. J Med Imaging Radiat Oncol 2016; 60(4): 492-497.

Bikdeli B. et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. Journal of the American College of Cardiology. 2020; 75(23): 2950-2976.

Chakraborty D., et al. Role of ^{99m}Tc Sulfur Colloid Scintigraphy in Differentiating Non-Cirrhotic Portal Fibrosis From Cirrhosis Liver. Indian J Nucl Med. 2010; 25(4): 139-142.

Chen Z., Wang Q., Li Y. Imaging features of ^{18}F -FDG PET/CT in patients with systemic vasculitis. J Nucl Med. 2019; 60(suppl.1): 1065-1065.

Davison C.M., O'Brien J.T. A comparison of FDG-PET and blood flow SPECT in the diagnosis of neurodegenerative dementias: A systematic review. Int J Geriatr Psychiatry. 2014; 29(6): 551-561.

Gotthardt M., et al. Imaging of inflammation by PET, conventional scintigraphy, and other imaging techniques. Journal of Nuclear Medicine Technology. 2013; 41(3): 157-169.

Heiss W.D. Radionuclide imaging in ischemic stroke. J Nucl Med. 2014; 55(11): 1831-1841.

Hollenbach M., Hoffmeister A., Rosendahl J., Mossner J. Importance of functional diagnostics in gastroenterology. Der Internist. 2018; 59(1): 25-37.

Klok F.A. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res 2020; 191: 145-147.

Konstantinides S.V et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2020; 41(4): 543-603.

Leppan O. et al. ATP depletion in macrophages in the core of advanced rabbit atherosclerotic plaques in vivo. Atherosclerosis. 2006; 188(2): 323-330.

Levsky J.M. et al. Coronary computed tomography angiography versus radionuclide myocardial perfusion imaging in patients with chest pain admitted to telemetry: A randomized trial. Ann. Intern. Med. American College of Physicians 2015; 163(3): 174-183.

Liu C. et al. 18F-FDG PET/CT and Serial Chest CT Findings in a COVID-19 Patient With Dynamic Clinical Characteristics in Different Period. *Clin Nucl Med*. 2020; 45(6): 495-496. <https://doi.org/10.1097/rlu.0000000000003068>

Masdeu J.C. Assessment of brain SPECT Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 1996; 46(1): 278-285.

McDermott S. et al. Comparison of the 18 F-FDG avidity at PET of benign and malignant pure ground-glass opacities: a paradox? *Clin. Radiol*. 2019; 74(3): 187-195.

Momin M.A., Abdullah M.N.A., Reza M.S. Comparison of relative renal functions calculated with 99mTc-DTPA and 99mTc-DMSA for kidney patients of wide age ranges. *Physica Medica*. 2018; 45: 99-105.

Naghavi M. et al. From Vulnerable Plaque to Vulnerable Patient. *Circulation*. 2003; 108(14): 1664-1672.

Papathanasiou N.D. et al. 18F-Fludeoxyglucose PET/CT in the evaluation of large-vessel vasculitis: diagnostic performance and correlation with clinical and laboratory parameters. *Br J Radiol*. 2012; 85(1014): e188-e194.

Sabharwal N.K., Lahiri A. Role of myocardial perfusion imaging for risk stratification in suspected or known coronary artery disease. *Heart* 2003; 89(11): 1291-1297.

Schmidt D. et al. Confirmation rate of blinded (99m)Tc-SPECT compared to neurochemical dementia biomarkers in CSF in patients with Alzheimer disease. *J Neural Transm*. 2010; 117(9): 1111-1114.

Slart R.H.J.A. et al. FDG-PET/CT(A) imaging in large vessel vasculitis and polymyalgia rheumatica: joint procedural recommendation of the EANM, SNMMI, and the PET Interest Group (PIG), and endorsed by the ASNC. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2018; 45(7): 1250-1269.

Varga Z. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395(10234): 1417-1418.

Yang Y.H. et al. Autoantibodies against human epithelial cells and endothelial cells after severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus infection. *J Med Virol* 2005; 77(1): 1-7.

Yen T.C., Yeh S.H. Marfan syndrome with myocarditis demonstrated by 99mTc-HMPAO-labelled wbc and 201-Tl scintigraphy: Report of three cases in a chinese family. *Nucl Med Commun*. 1993; 14(8): 712-716.

Yeo J.M. et al. Systematic review of the diagnostic utility of SPECT imaging in dementia. *Eur Arch Psychiatry Clin. Neurosci*. 2013; 263(7): 539-552.

Zhang P. et al. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. *Bone Res*. 2020; 8(1): 1-8.

Zou S., Zhu X. FDG PET/CT of COVID-19. *Radiology*. 2020; 200770. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200770>

Глава 22

Диагностика поражений легких при COVID-19 с использованием магнитно-резонансной томографии (Лесняк В.Н., Журавлева В.А., Аверьянов А.В.)

Коллективный опыт диагностики поражения легких во время пандемии COVID-19 свидетельствует о решающей роли компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР), ставшей «золотым стандартом» как для выявления пневмонии, так и детальной оценки распространенности поражения и мониторинга эффективности проводимой терапии (Yan L., Liming X., 2020; Jieyun Z. et al., 2020; Abbara S., Sanjeev B., 2020).

КТ-проявления поражения легких при COVID-19 к настоящему моменту детально изучены: наиболее часто обнаруживаются множественные фокусы повышения плотности легочной паренхимы по типу «матового стекла» субплевральной или перибронховаскулярной локализации, в части случаев сопровождающиеся ретикулярными изменениями в виде утолщения междольковых перегородок и внутридолькового интерстиция, вплоть до формирования феномена «булыжной мостовой» (Zheng Y. et al., 2020; Carotti M. et al., 2020; Prokop M., 2020).

При легком течении заболевания могут регистрироваться солитарные фокусы «матового стекла», либо немногочисленные очажки перибронхиальной локализации. При прогрессировании процесса зоны «матового стекла» трансформируются в участки консолидации, которые при неблагоприятном течении заболевания вовлекают большие объемы легочной ткани, особенно в базальных сегментах нижних долей, вплоть до субтотального и тотального поражения легких.

В целом радиологический симптомокомплекс пневмоний, вызванных COVID-19 не является уникальным и близок к другим вирусным поражениям легких, например, вирусом гриппа или цитомегаловирусом (Shionoya Y. et al., 2020).

У большинства пациентов поражения легочной ткани подвергаются обратному развитию без каких-либо последствий. *Лишь в случаях обширного поражения на месте зон консолидации может ожидать формирование интерстициального фиброза*, что сходно по течению с интерстициальными пневмониями при гриппе H1N1 (Xing Z. et al., 2020).

Несмотря на высокую диагностическую ценность КТВР в выявлении паренхиматозных и интерстициальных изменений в легких, общеизвестно, что данный метод основан на использовании ионизирующего излучения, связан с достаточно высокой лучевой нагрузкой, особенно

при частых повторных исследованиях, как в случае COVID-19, поэтому стремление к снижению дозовых нагрузок через применение методов диагностики, не использующих ионизирующего излучения, не теряет актуальности.

В этом смысле определенные надежды могут быть возложены на магнитно-резонансную томографию (МРТ), как на метод, обладающий высокой тканевой чувствительностью и широкими возможностями выявления различных патологических изменений в тканях.

Пилотное исследование, имевшее целью оценку возможностей МРТ легких в диагностике пневмоний, вызванных новой коронавирусной инфекцией, было выполнено в первую волну пандемии весной 2020 г.

Обследовались пациенты, поступившие в ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, перепрофилированного в центр лечения COVID-19 на 400 коек в период с апреля по июнь 2020 г. В исследование были включены взрослые пациенты обоих полов, любых возрастов.

Исключались пациенты с тяжелой дыхательной недостаточностью, требующие кислородной поддержки. Обследование проводилось с использованием методов КТВП и МРТ.

Во всех случаях диагноз был подтвержден с помощью анализа нозофарингеальных мазков методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Компьютерная томография выполнялась на КТ-сканнерах Toshiba Aquilion 64 (Япония), Philips Ingenuity 128 (Нидерланды) и Siemens Somatom Definition Edge (Германия).

МРТ исследование проводилось на аппарате GE Discovery MR750w 3.0T (США).

Кабинеты КТ и МРТ находились в зоне инфекционного заражения – «красной зоне», оценка результатов исследования осуществлялась вне её, в «зеленой зоне».

Набор МРТ импульсных последовательностей (ИП) включал следующие программы: для получения T2-взвешенных изображений (T2 ВИ) применяли T2 SS-FSE, T2 FS PROPELLER; T1-взвешенных изображений (T1 ВИ) – T1 LAVA (IN PHASE, OUT PHASE, WATER, FAT), диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) – DWI.

Сбор данных проводился в фазу выдоха (без респираторной синхронизации) или с использованием навигатора и датчика дыхания (последнее применялось у пациентов с отдышкой и трудностями сдерживания кашлевого рефлекса).

КТ во всех случаях выполнялась в день госпитализации, МРТ – в первый или второй день пребывания в стационаре.

Во всех случаях клиническое состояние пациентов коррелировало с рентгенологическими данными (у 10 больных было констатировано состояние средней тяжести и только в одном случае клиническое состояние пациента было расценено как тяжелое).

КТ-стадирование выявляемых изменений было произведено по следующей классификации. Стадия КТ – 1 соответствовала зонам уплотнения по типу «матового стекла» (вовлечение паренхимы легкого $\leq 25\%$), стадия КТ – 2 выставлялась при наличии зон уплотнения по типу «матового стекла» (вовлечение паренхимы легкого 25–50%) с единичными участками консолидации, стадия КТ – 3 – при наличии зон уплотнения по типу «матового стекла», зон консолидации (вовлечение паренхимы легкого 50–75%), КТ – соответствовала диффузному уплотнению легочной ткани по типу «матового стекла» и консолидации в сочетании с ретикулярными изменениями (вовлечение паренхимы легкого $\geq 75\%$), а также присоединению двустороннего гидроторакса (*Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19). Рекомендации, 2020*).

Обследовано 17 пациентов с поражениями легких, вызванными коронавирусной инфекцией COVID-19 с использованием КТВР и МРТ, мужчин среди них было 8, женщин – 9, в возрасте от 41 до 83 лет, средний возраст обследованных пациентов составил 59 лет. Респираторная синхронизация потребовалась в 5 случаях из 17; 7 пациентов не смогли во всех случаях уверенно выполнять команды по задержке дыхания, несмотря на отсутствие одышки в покое, в силу чего на МР-томограммах констатировано присутствие артефактов, связанных с динамической нерезкостью разной степени выраженности, наличие которых в большинстве случаев все же позволило интерпретировать полученные изображения. Длительность исследования зависела от состояния больного, которая обуславливала использование полного или редуцированного пакета программ сканирования, и составляла от 15 до 50 минут.

Сопоставление результатов КТВР и МРТ осуществлялась путем синхронного просмотра изображений, сопоставленных по полю обзора и анатомическим ориентирам или локализации отдельных патологических изменений.

Сопоставление данных КТВР и T2 ВИ.

Синхронное сравнение данных КТВР и МРТ изображений выявило в 100% случаев (у всех 17 пациентов) полное соответствие размеров, количества и положения зон снижения воздушности легочной ткани по типу матового стекла и зон консолидации (рис. 22.1). При этом уровень сигнала от участков консолидации был несколько большим, чем от зон матового стекла (рис. 22.2). Линейные и ретикулярные изменения уверенно выявлялись у 8 пациентов (в 47,1% случаев) визуализировались изменения междолькового, внутридолькового интерстиция, интерстициальной ткани по ходу сосудов (рис. 22.3). Свободная жидкость в плевральных полостях в умеренном и минимальном количестве по данным T2 ВИ МРТ выявлялась у 13 (76,5%) пациентов, изменения всегда регистрировались с двух сторон. Объем жидкости, как правило, коррелировал со степенью поражения легочной паренхимы.

Использование T2ВИ продемонстрировало заметное преимущество в выявлении малых гидротораксов в сравнении с данными КТВР (рис. 22.4). Уверенно визуализировались медиастинальные и внутрилегочные лимфатические узлы. Во всех случаях их размеры не превышали 1,5 см.

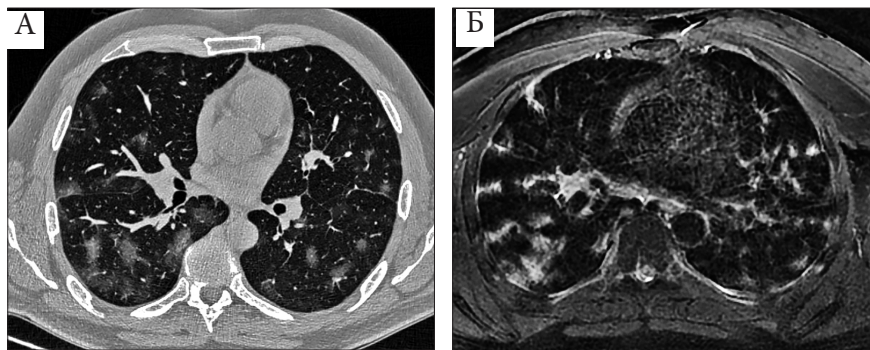
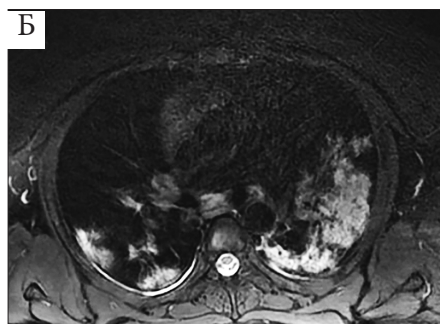
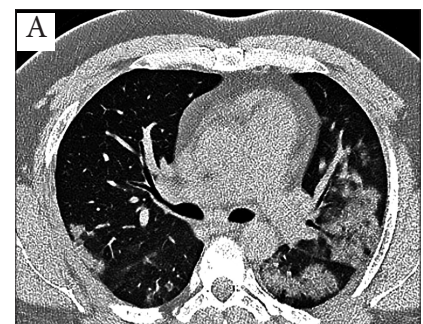


Рис. 22.1. Пациент 53 лет.

Выявляются множественные участки «матового стекла», расположенные во всех долях, преимущественно перибронховаскулярно, с нечеткими контурами – стадия КТ 2 (А); аналогичные по размерам, количеству и локализации гиперинтерсивные участки визуализируются на T2-сканах, полученных с помощью импульсной последовательности PROPELLER FS (Б); на T1-ВИ описанные выше изменения практически не видны (В)



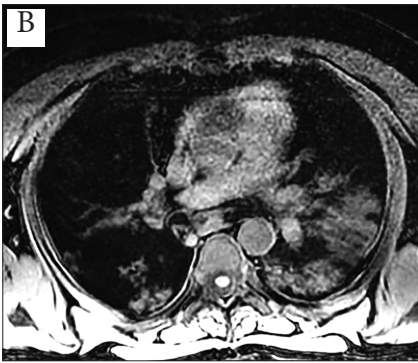


Рис. 22.2. Пациент 28 лет. По данным КТBP в левом легком выявляются обширные зоны консолидации сливного характера, на фоне которых видны воздушные полоски бронхов («положительная бронхограмма»). Меньшие по размерам зоны уплотнения легочной ткани визуализируется в кортикальном слое правого легкого (А); на T2, выполненных с применением импульсного режима PROPELLER FS зонам консолидации соответствуют гиперинтенсивные участки, полностью совпадающие по размерам и локализации с данными, полученными при КТBP (Б); на T1-ВИ зоны поражения отображаются участками средней интенсивности сигнала несколько меньшего размера по сравнению с КТBP и T2- ВИ

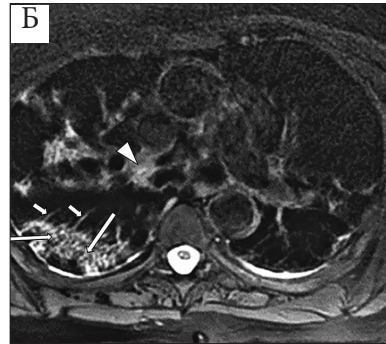
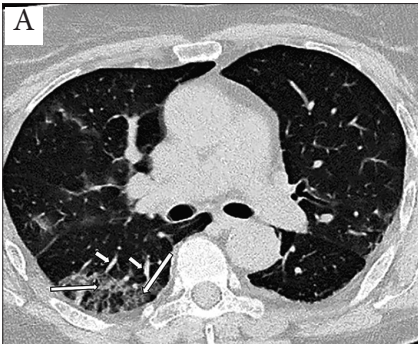


Рис. 22.3. Пациентка 51 год. По данным КТBP в Sбправого легкого визуализируется обширная зона матового стекла, переходящая в консолидацию, на фоне которой регистрируются ретикулярные изменения, представленные утолщенным внутридольковым интерстицием, что хорошо видно как на КТBP срезах, так и на T2-ВИ – стрелки (А,Б). Кроме того, T2 ВИ позволяют уверенно выявлять утолщения интерстиция по ходу сосудов, отдельных междольковых перегородок – короткие стрелки. T2-последовательности дают возможность четко дифференцировать увеличенные лимфатические узлы – треугольная стрелка (Б). T1- ВИ не позволяет визуализировать в полной мере как изменения в паренхиме, так и интерстициальные проявления поражения легких (В)

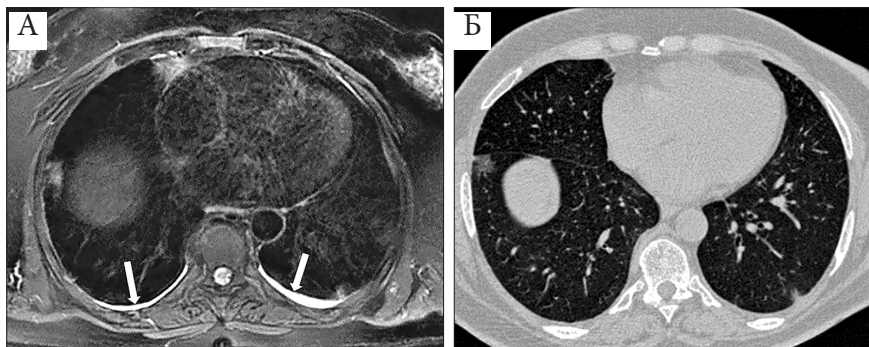


Рис. 22.4. T2 ВИ МРТ имеет заметные преимущества в сравнении с КТВР в выявлении небольших объемов жидкости в плевральных полостях. Малый двусторонний гидроторакс у пациентки Б. 69 лет (стадия КТ 1) уверенно выявляется на T2 МРТ – стрелки (А) и практически не отображается на КТВР срезах (Б)

Сопоставление данных КТВР и T1 ВИ.

На T1 ВИ сканах зоны матового стекла либо не визуализировались, либо были представлены меньшими по площади по сравнению с данными КТВР в сопоставимых зонах и определялись как участки незначительного повышения уровня сигнала, хуже отображались также ретикулярные изменения (рис. 22.1). В 12 случаях (70,6%) участки консолидации полностью соответствовали или приближались по характеристикам (размеры, локализация) к изменениям на КТВР. При этом стоит отметить, что выполнение T1 ВИ out phase приводило к более четкому отображению зон консолидации по сравнению с T1 ВИ in phase (рис. 22.2).

Вместе с тем, использование T1 ВИ не позволяет достоверно выявлять изменения интерстиция легочной ткани, в части случаев удастся уловить лишь отдельные элементы утолщенных междольковых перегородок или перибронховаскулярного интерстиция, тогда как утолщенные внутримальковые ретикулярные элементы не отображались вовсе. У 4 пациентов на фоне участков консолидации были зарегистрированы очаги повышенного сигнала на T1 ВИ с жироподавлением, размерами от 0,3 см до 1,7 см, местами сливного характера, что в сопоставлении с данными T2 ВИ, позволило предположить наличие паренхиматозных кровоизлияний (рис. 22.5).

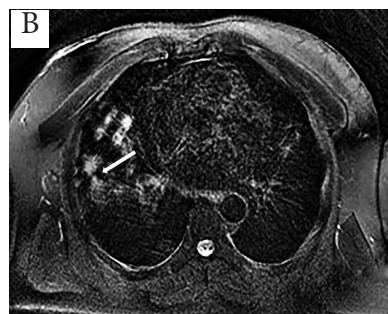
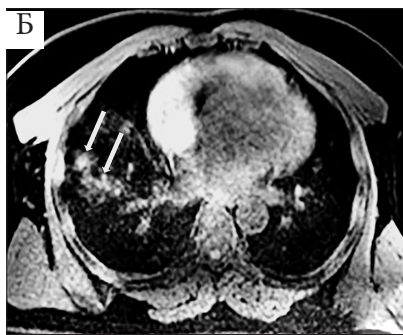
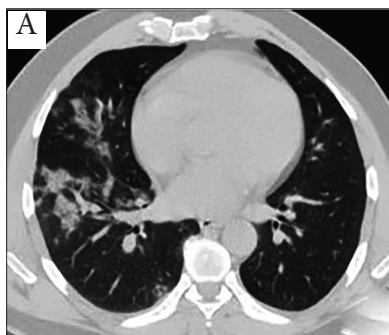


Рис. 22.5. Пациент 56 лет, тяжелое течение COVID-19.

При КТВР констатировано наличие множественных среднего размера зон консолидации в различных сегментах легких, преимущественно перибронховаскулярной и субплевральной локализации (А).

При МРТ в нижней доле правого легкого наряду с гиперинтенсивными зонами по T2 (В, стрелка) выявлялись разнокалиберные очаги повышенного сигнала на T1-ВИ (Б). Обнаруженные изменения расценены как альвеолярные геморрагии

Сопоставление данных КТВР и ДВИ.

При использовании ДВИ (в 4 случаях) обнаруживались ограниченные участки повышения сигнала, соответствующие на КТВР локализации крупных зон консолидации, с гиперинтенсивным сигналом на ДВИ с высоким b-фактором (800 мм/с), что соответствовало высокому ответному сигналу на картах измеряемого коэффициента диффузии; полученный результат отображал так называемый эффект просвечивания (shine out), характерный для воспалительных изменений в паренхиматозных тканях.

Кратко возможности использованных импульсных последовательностей при выявлении изменений в легких у пациентов с вирусными пневмониями COVID-19 представлены в таблице 22.1.

Таблица 22.1

Возможности отдельных импульсных последовательностей в оценке проявлений вирусных пневмоний

<i>Признак</i>	<i>MPT импульсные последовательности</i>
«Матовое стекло»	T2 FS PROPELLER ах – данные сопоставимы с полученной информацией при КТВР T1 LAVA – «матовое стекло» выявляется лишь в части случаев DWI информативность снижена, «матовое стекло» не визуализируется
Ретикулярный паттерн	T2 FS PROPELLER ах – данные сопоставимы с результатами КТВР в 70,5% случаев T1 LAVA – иногда отображаются утолщенные междольковые перегородки, измененный внутридольковый интерстиций не виден DWI информативность снижена, ретикулярные изменения не визуализируются в полном объеме
Консолидация	T2 FS PROPELLER ах – данные аналогичны полученной информацией при КТВР T1 LAVA – данные аналогичны КТВР в 76,4% пациентов DWI – степень выраженности процесса зависит от давности воспалительных изменений
Выпот в плевральной полости	T2 FS PROPELLER ах более чувствительна к выявлению «малых» гидротораксов по сравнению с КТВР
Лимфаденопатия	T2 FS PROPELLER более чувствительна к выявлению нормальных и измененных лимфатических узлов средостения и корней легких
Альвеолярные геморрагии	T1 LAVA в сопоставлении с данными T2 ВИ позволяет визуализировать продукты биодеградация гемоглобина в отличие от КТВР

Примечание. MPT-магнитно-резонансная томография, КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; T2 FS PROPELLER, T1 LAVA, DWI – программы для получения MPT изображений.

Несмотря на широкие возможности в отображении тканевых характеристик, коллективный опыт применения МРТ при диффузных паренхиматозных поражениях легких пока невелик, в диагностике пневмоний, вызванных COVID-19, имеется лишь на основе единичных клинических примеров.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой чувствительности T2 ВИ в выявлении зон консолидации и «матового стекла», сопоставимой в целом с данными КТВР, что объясняется высокой интенсивностью сигнала в тканях с повышенным содержанием жидкости (отек, воспаление), причем как в альвеолярных, так и интерстициальных пространствах. В данном исследовании для получения T2 ВИ использовались две импульсные последовательности, основанные на различных принципах сбора данных.

Технология получения изображений с половинным Фурье преобразованием, основанная на принципе симметрии k-пространства (в нашем случае ее название T2 SS-FSE), позволяла обследовать довольно большой объем ткани за короткий временной интервал (до 20 секунд), что было полезным при исследовании пациентов в тяжелом состоянии (*Questions and Answers in MRI Website*). Вместе с тем данная методика имеет значимый недостаток: результирующее изображение представляется несколько расплывчатым, что связано с несовершенной симметрией k-пространства, в результате чего выявление основных симптомов пневмонии – «матового стекла», консолидации и ретикулярных изменений – уступало данным, полученным при КТВР.

Другой примененный вариант построения T2 ВИ – это метод сбора данных вращающимся способом вокруг центра k-пространства (T2 FS PROPELLER), его использование, с одной стороны, приводит к удлинению времени сбора данных, а с другой – значительно увеличивает детализацию изображения (*Biederer J. et al., 2012*).

В ходе сравнительного анализа T2 PROPELLER и КТВР отмечалось практически полное сопоставление размеров, количества и положения зон снижения воздушности легочной ткани по типу «матового стекла» и консолидации, удовлетворительная визуализация ретикулярных изменений – утолщенного перивазального интерстиция, междольковых перегородок и внутридольковых перегородок в пределах зон «матового стекла».

К преимуществам T2 ВИ следует отнести лучшую визуализацию свободной жидкости в плевральных полостях в умеренном и минимальном количестве: при описании КТВР «малый» гидроторакс отмечен только в 5 случаях из 13, диагностированных на МРТ. Также стоит отметить высокую степень дифференцировки лимфатических узлов по сравнению с данными КТВР исследований.

Для получения T1 ВИ использовалась импульсная последовательность T1 LAVA Flex – технология трехмерной визуализации, основанная на явлении химического сдвига, при которой

в одной импульсной последовательности и за одну задержку дыхания представляется возможным получить несколько последовательностей: WATER (с подавлением сигнала от жировой ткани), FAT (отображение только жировой ткани), IN PHASE, OUT PHASE (Kołodziej M., 2017). К преимуществам данной последовательности мы относим время получения изображения – около 30 секунд. *Сравнительный анализ КТВР и T1 ВИ показал, что данная МРТ последовательность обладает низкой чувствительностью к визуализации ретикулярных изменений, инфильтративных изменений по типу «матового стекла» и лимфатических узлов, однако находят отображение участка консолидации.*

Перспективной в преодолении недостаточной чувствительности МРТ в отношении важных симптомов ковидного поражения легких выглядит технология, предложенная китайскими авторами (Yang S. et al., 2020). Они использовали сканирование на ультракоротком эхо-сигнале (ultrashort echo time MRI (UTE-MRI) и получили высокую конкордантность полученных КТВР и МРТ изображений, в том числе в отношении феномена «матового стекла».

Выявление легочных геморрагий у пациентов с вирусными пневмониями имеет большое значение как с точки зрения влияния на лечебную тактику, так и с прогностических позиций. МРТ обладает уникальной возможностью ранней диагностики легочных геморрагий, основываясь на специфических характеристиках сигнала – повышенного сигнала на T1 ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани и пониженного на T2 ВИ, что может соответствовать наличию внутриклеточного метгемоглобина в значимых количествах или повышенного сигнала на T2 ВИ, что свидетельствует о разрыве клеточных мембран и выходе метгемоглобина во внеклеточное пространство. Подобные изменения мы наблюдали у 3 пациентов.

Диффузионно-взвешенное изображения (DWI) – метод визуализации движения свободных молекул воды в тканях, использовался у 4 (23,5 %) пациентов. Метод уступал КТВР, T2 ВИ и T1 ВИ в выявлении основных симптомов пневмонии, однако может быть полезен для разграничения воспалительных и фиброзных изменений, оценки степени постпневмонического фиброза (Huh J., Kim K., 2017). У одного пациента методика ДВИ позволила уверенно дифференцировать воспалительные изменения прикорневой области от неопластического процесса.

Полученные результаты позволяют рекомендовать метод МРТ для использования в качестве основного, если невозможно выполнить КТВР, или дополнительного метода оценки поражения легочной паренхимы при вирусных, а возможно и при бактериальных пневмониях.

В условиях эпидемии COVID-19 или иных вирусных заболеваний метод МРТ может применяться также для скрининга пациентов с положительной ПЦР на вирус или при легком течении заболевания, в этом случае можно ограничиться лишь выполнением T2 ВИ, информативность которых максимально приближена к данным КТВР.

Скрининговое МРТ исследование, проведенное с использованием необходимых импульсных последовательностей, в настоящее время вполне сопоставимо по стоимости с выполнением КТ и при любых условиях намного информативнее стандартного рентгенологического исследования.

Трудно переоценить возможности метода в диагностике легочных геморрагий, своевременное выявление которых способно существенно повлиять на тактику лечения пациента.

Несмотря на то, что в последней версии «Временных методических рекомендациях Минздрава России по диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции от 01.10.2020 г.» МРТ не рекомендуется в качестве метода диагностики ковидного поражения легких, *мы считаем, что с учетом одного из основных преимуществ МРТ – отсутствия лучевой нагрузки – метод можно рекомендовать при подозрении легочное поражение у детей и беременных, а также при мониторинге состояния легочной ткани после перенесенной вирусной пневмонии, если пациент уже подвергался неоднократной лучевой нагрузке.* Кроме хорошо известных стандартных противопоказаний к МРТ (наличия металла в теле пациента, имплантов, не совместимых с магнитным полем и др.), к ограничениям метода следует отнести невозможность исследования больных с тяжелой дыхательной недостаточностью и пациентов на ИВЛ.

В условиях пандемии коронавируса COVID-19 метод КТВР занял ведущее место в диагностике и оценке степени поражения легочной ткани, а также при мониторинге эффективности проводимого лечения. В последние годы по мере оснащения ЛПУ России сложным диагностическим оборудованием, метод МРТ стал доступным не только в крупных медицинских центрах, но и в клиниках средней мощности, в том числе и в негосударственном секторе.

Применение метода МРТ легких у данной категории больных было направлено на улучшение диагностики поражения легочной паренхимы, а полученные результаты позволяют надеяться на расширение применения МРТ в пульмонологической практике, в том числе для целей дифференциальной диагностики.

Список литературы

Морозов Д.Н. Проценко С.В. Сметанина [и др.]. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов: препринт № ЦДТ – 2020 – II. Версия 2 от 17.04.2020 / сост. С. П. // Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». – Вып. 65. – М.: ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2020; 78 с.

Abbara S., Sanjeev B. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. Radiol Cardiothorac Imaging. 2020 Mar 25; 2(2): e200152.

Biederer J MRI of the lung (2/3). Why ... when ... how? Insights Imaging. 2012; 3: 355–371.

Carotti M, Salaffi F, Sarzi-Puttini P, et al. Chest CT features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: key points for radiologists. Radiol Med. 2020 Jun 4:1-11. doi: 10.1007/s11547-020-01237-4.

Huh J., Kim K., Diffusion-Weighted MR Enterography to Monitor Bowel Inflammation after Medical Therapy in Crohn's Disease: A Prospective Longitudinal Study Korean J Radiol. 2017 Jan-Feb; 18(1): 162–172.

Jieyun Z., Zhimei Z., Hongyuan L, CT imaging features of 4121 patients with COVID-19: A meta-analysis J Med Virol. 2020 Apr 29: 10.1002/jmv.25910.

Kołodziej M., Lung function imaging methods in Cystic Fibrosis pulmonary disease Respir Res. 2017; 18: 96. Published online 2017 May 17. doi: 10.1186/s12931-017-0578-x

Langenbach M., Hokamp N, Persigehl T., MRI Appearance of COVID-19 Infection Diagn Interv Radiol. 2020 Apr 30. doi: 10.5152/dir.2020.20152

Prokop M., CO-RADS – A categorical CT assessment scheme for patients with suspected COVID-19: definition and evaluation The «COVID-19 Standardized Reporting» Working Group of the Dutch Radiological Society Radiology. 2020 Apr 27: 201473.

Questions and Answers in MRI Website. Available from: <https://mriquestions.com/index.html>

Shionoya Y, Kasai L. et al. Cytomegalovirus Pneumonia with Progressive Lung Volume Loss Am J Case Rep. 2018; 19: 1393–1397.

Xing Z, Sun X, Xu L. et al. Thin-section Computed Tomography Detects Long-term Pulmonary Sequelae 3 Years after Novel Influenza A Virus-associated Pneumonia Chin Med J (Engl). 2015 Apr 5; 128(7): 902–908

Yan L., Liming X. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Role of Chest CT in Diagnosis and Management Am J Roentgenol. 2020 Jun; 214(6): 1280-1286.

Yang S, Zhang Y, Shen J, et al. Clinical Potential of UTE-MRI for Assessing COVID-19: Patient- And Lesion-Based Comparative Analysis J Magn Reson Imaging. 2020 Jun 3. doi: 10.1002/jmri.27208

Zheng Y., Zhang Y., Wang Y, et al. Chest CT Manifestations of New Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Pictorial Review. Eur Radiol. 2020 Mar 19;1-9. doi: 10.1007/s00330-020-06801-0.

Глава 23

Прогноз состояния легких пациентов, перенесших COVID-19

(Кармазановский Г.Г., Кондратьев Е.В., Замятина К.А., Сташкис В.И., Нуднов Н.В., Юдин А.Л., Маслов А.Л.)

На момент написания этой главы (октябрь 2020 года), в мире с начала пандемии COVID-19 зарегистрировано 39,8 миллионов случаев болезни, 27,3 миллиона пациентов уже выздоровели. И число выздоравливающих постоянно растет.

Так как болезнь достаточно «новая», последствия перенесенной инфекции и ее отсроченное влияние на организм пока не изучены.

Одним из важных вопросов является следующий: остаются ли после вирусной пневмонии, вызванной SARS-COV-2, необратимые изменения в легких? Что этому способствует (тяжесть перенесенного заболевания, возраст больного, присоединение вторичной инфекции на фоне вирусной пневмонии и т. д.)?

Во всем мире активно ведутся исследования для выявления предикторов необратимых, фиброзных, изменений в легких, в том числе диагностируемых по данным компьютерной томографии органов грудной клетки. Результаты пока неоднозначны.

По опыту НМИЦ хирургии им. А.В.Вишневского МЗ РФ тезис «лучше переболеть COVID-19 и получить иммунитет», получивший широкое распространение в начале пандемии нового коронавируса, является не верным. И на то есть причины, основанные на оценке исходов лечения 404 пациентов во время репрофилирования Центра в «Госпиталь COVID-19».

После троекратного отрицательного ПЦР-теста многие пациенты выписывались из стационара с практически нормальной структурой паренхимы легких (которая оценивалась в динамике течения заболевания по данным КТ).

Однако у части пациентов, перенесших заболевание в тяжелой форме и с выраженным поражением легких, превышающим 50% их объема (КТ-3 – КТ-4), на момент выписки из стационара сохранялись выраженные зоны консолидации и снижение воздушности легких по типу матового стекла (при отрицательном значении теста на ПЦР и клиническом выздоровлении) (рис. 23.1).

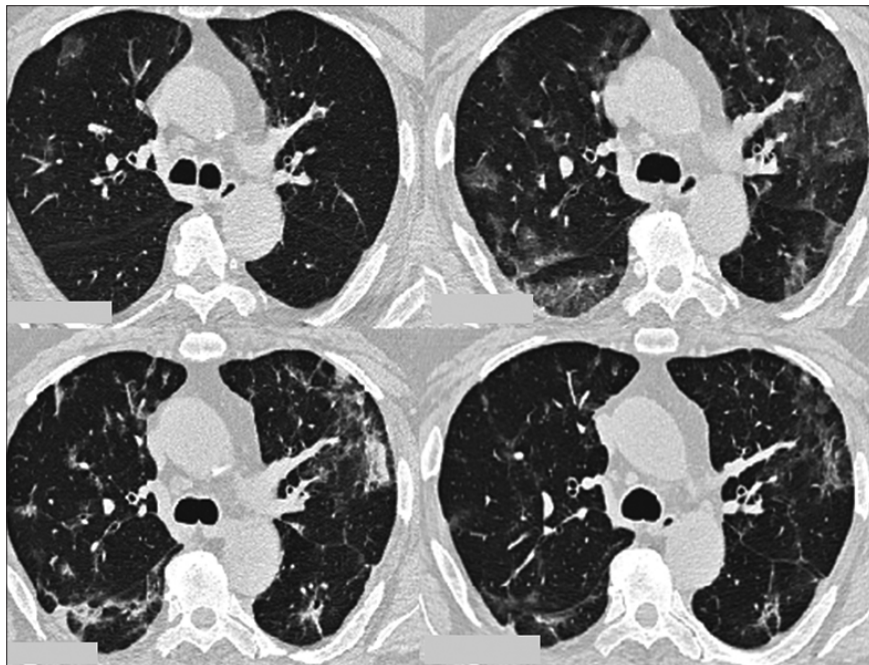


Рис. 23.1. КТ-исследования легких больного COVID-19 в динамике: Первое КТ-исследование выполнено 26.05.2020, второе – 1.06.2020, третье – 12.06.2020 и четвертое – 21.07.2020. На КТ-сканах финального исследования в легких сохраняются зоны консолидации, «матового стекла», признаки фиброзных изменений

По данным патоморфологических исследований легких пациентов, умерших от перенесенных интерстициальных пневмоний, известно, что *истинный фиброз ткани легкого, сопровождающийся в дальнейшем тяжелыми нарушениями их морфологии и функции, наступает спустя 6 месяцев после начала заболевания.*

Что произойдет с сохраняющимися зонами консолидации паренхимы легких пациентов, перенесших COVID-19, на данный момент достоверно не известно (так как это сопряжено с очень коротким пока периодом наблюдений).

Тем не менее, по данным некоторых клинических исследований и последующих наблюдений, проведенных в Китае и в Италии уже можно сделать первые предположения.

Deng L. et al. (2020), проанализировав КТ-исследования 15 пациентов, пишут о том, что продолжительность и исход восстановительного периода заболевания зависит от степени и объема поражения легочной ткани. При серьезных исходных изменениях в легких альвеолярные поражения не могут быть полностью восстановлены

и альвеолы не могут снова нормально функционировать, потому что интерстициальный элемент разрушается. Следовательно, COVID-19 вызывает разрушение альвеолярной структуры и фиброз легких.

Легочные изменения, соответствующие вирусной пневмонии, на исходных КТ-снимках некоторых больных могут полностью исчезнуть на контрольных сканах через 4 недели от начала симптомов заболевания. А у пациентов с множественными и обширными поражениями типа «матового стекла» на ранней стадии и консолидациями на прогрессирующей стадии, период выздоровления продлевается, и в области этих поражений в некоторых случаях появляется фиброз с вовлечением плевры и бронхов (*Deng L. et al., 2020*).

Учитывая небольшое количество случаев, описанных в статье *Deng L. et al. (2020)*, и то, что количество контрольных КТ-исследований и интервалы между ними были неодинаковыми, выводы авторов не стоит трактовать однозначно.

В другом китайском исследовании (33 пациента), описанном *Li W. et al. (2020)*, со средним временем наблюдения за динамикой изменений легких на КТ-сканах 20 ± 6 дней (от 12 до 32 дней), описывается 101 сферический очаг по типу «матового стекла». Отмечается полное исчезновение 14 (19,7%) из 71, прогрессирующих по объему поражения с момента первого КТ, очагов и 10 (33,3%) из 30 непрогрессирующих очагов на сканах последней, контрольной КТ. Из сохранившихся на финальной КТ поражений 31 имели смешанную структуру – «матовое стекло» и консолидацию или фиброз (40,2%), но большая часть, 46 очагов, представляли собой только «матовое стекло» (59,8%). То есть, наличие «матового стекла» прогрессирующего с ранней стадии заболевания в более обширные очаговые поражения и/или имеющие большую консолидацию, приводило к более серьезным альвеолярным и интерстициальным повреждениям и более долгому восстановительному периоду. Напротив, изначально чистые «матовые стекла», без прогрессирования и консолидации, по-видимому, легче рассасываются; поэтому большинство из них не развивались и имели меньше остаточных проявлений на сканах финального КТ-исследования.

Таким образом, с ранней стадии заболевания по динамике изменений на КТ-изображениях можно предположить длительность восстановительного периода и продолжительность рассасывания изменений в легких.

Wei J. et al. (2020) проанализировали КТ-сканы 59 пациентов, которым выполняли последующее наблюдение в течение одного месяца после выписки. Среднее время наблюдения за КТ составляло 31,5 дня (диапазон от 24 до 39 дней) после первичной госпитализации и 16,3 дня после выписки (диапазон от 7 до 25 дней).

Фиброз (по мнению авторов) определялся как фиброзные тяжи, грубая ретикулярная исчерченность и тракционные бронхоэктазы.

КТ-исследования у 23 (39%) пациентов показали остаточный фиброз, тогда как в 36 случаях (61%) не было признаков фиброза. В трех случаях было полное исчезновение изменений в легких. То есть, по данным этого исследования, *легочный фиброз может развиваться на ранней стадии у пациентов с COVID-19 после выписки из больницы.*

Antonio G.E. et al. (2003) изучали КТ–картину тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) (а как мы теперь знаем, возбудители этих заболеваний очень похожи по своему строению) и пришли к выводу, что *легочный фиброз может развиваться уже на ранней стадии у пациентов, перенесших SARS, которые были выписаны после лечения из стационара. А у пожилых пациентов, с более тяжелым течением заболевания, вероятность развития фиброза по данным КТ выше.*

В более крупном исследовании из 130 пациентов *Francone M. et al. (2020)*, при среднем времени наблюдения динамики легочных изменений по КТ 30,5 дней (от 24 до 38 дней) после первичной госпитализации и 15,8 дней после выписки (от 7 до 25 дней), делают аналогичный вывод – *пациенты с фиброзом, выявляемом на контрольной КТ легких, были старше (средний возраст 45,4 против 33,8 года), чем пациенты без фиброза.*

Yu M. et al. (2020) в своем исследовании, включающем 32 пациента, где последняя контрольная компьютерная томография показала фиброз у 14 пациентов (мужчин – 12, женщин – 2) и отсутствие фиброза у 18 пациентов (мужчин – 10, женщин – 8), установили, что по сравнению с группой без фиброза в группе с фиброзом пациенты были старше (средний возраст: 54,0 года по сравнению с 37,0 года, $p = 0,008$). Также в группе пациентов с фиброзом средний уровень С-реактивного белка (53,4 мг/л по сравнению с 10,0 мг/л у пациентов без фиброза, был существенно ниже, $p = 0,002$), и такая закономерность прослеживалась также и относительно уровня интерлейкина-6 (79,7 пг/л против 11,2 пг/л, $p = 0,04$). Отмечался более длительный срок госпитализации пациентов с фиброзом (19,5 дней против 10,0 дней, $p = 0,001$), проведения импульсной стероидной терапии (11,0 дней против 5,0 дней, $p < 0,001$) и противовирусной терапии (12,0 дней против 6,5 дней, $p = 0,012$). На первичных КТ симптом «булыжной мостовой» (57,1%) и фиброзные тяжи (50,0%) чаще встречались в группе пациентов с фиброзом. При динамических КТ-исследованиях такие изменения в легких как утолщение интерстиция (78,6%), воздушная бронхограмма (57,1%), симптом «булыжной мостовой» (85,7%), грубые ретикулярные изменения (28,6%), фиброзные тяжи (92,9%) и плевральный выпот (42,9%) были более распространены в группе пациентов с фиброзом. Поэтому авторы этой работы полагают, что *вероятность развития фиброза выше у пациентов с тяжелыми клиническими состояниями, особенно у пациентов с высокими*

воспалительными показателями (СРБ, интерлейкин-6). Утолщение интерстиция, симптом «бульжной мостовой», грубые ретикулярные изменения и фиброзные тяжи, проявляющиеся в процессе заболевания, могут быть предикторами легочного фиброза. Симптом «бульжной мостовой» и фиброзные тяжи могут предсказать формирование легочного фиброза на ранней стадии после клинического выздоровления.

Обобщения данных литературы по «предикторам» фиброза приведены в таблице 23.1.

Таблица 23.1

Обобщенные данные литературы по КТ-исследованиям у пациентов, переболевших COVID-19

Название статьи	Авторы	Результаты
Follow-up study of clinical and chest CT scans in confirmed COVID-19 patients, 2020	Deng L., Khan A., Zhou W. et al.	Продолжительность и исход восстановительного периода заболевания зависит от степени и объема поражения легочной ткани.
Outcome of Pulmonary Spherical Ground-glass Opacities on Ct in Patients With Coronavirus Disease 2019 (Covid-19): A Retrospective Analysis, 2020	Li W., Hu L., Huang J. et al.	Прогрессирующие с ранней стадии сферические «матовые стекла» обычно развивались в более обширные очаговые поражения и/или имели большую консолидацию, что приводило к более долгому восстановительному периоду.
Analysis of thin-section CT in patients with coronavirus disease (COVID-19) after hospital discharge, 2020	Wei J., Yang H., Lei P. et al.	Легочный фиброз может развиваться на ранней стадии у пациентов с COVID-19 после выписки из больницы.
Thin-section CT in patients with severe acute respiratory syndrome following hospital discharge: preliminary experience. Radiology 228(3) (2003), 810–815	Antonio G.E., Wong K.T., Hui D.S. et al.	Легочный фиброз может развиваться уже на ранней стадии у пациентов перенесших SARS и выписанных после лечения из стационара. А у пожилых пациентов с более тяжелым течением заболевания вероятность развития фиброза по данным КТ выше.
Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis, 2020	Francone M., Iafrate F., Masci G.M. et al.	Пациенты с фиброзом на контрольной КТ были старше, чем пациенты без фиброза

<p>Prediction of the Development of Pulmonary Fibrosis Using Serial Thin-Section CT and Clinical Features in Patients Discharged after Treatment for COVID-19 Pneumonia, 2020</p>	<p>Yu M., Liu Y., Xu D. et al.</p>	<p>Вероятность развития фиброза выше у пациентов с тяжелыми клиническими состояниями, особенно у пациентов с высокими показателями индикаторов воспаления (СРБ, интерлейкин-6). Утолщение интерстиция, симптом «бульжной мостовой», грубые ретикулярные изменения и фиброзные тяжи, проявляющиеся в процессе заболевания, могут быть предикторами легочного фиброза. Симптом «бульжной мостовой» и фиброзные тяжи могут предсказать формирование легочного фиброза на ранней стадии.</p>
---	------------------------------------	--

Согласно предварительному анализу КТ-исследований легких больных COVID-19, лечившихся в «ковидном госпитале» на базе НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского МЗ РФ, основанному на более продолжительных наблюдениях (более 5-6 месяцев), мы склоняемся к мнению, что при условии отсутствия присоединения вторичной инфекции у большинства выздоровевших пациентов изменения в легких бесследно рассасываются и фиброз не остается (рис. 23.2).

Данное оптимистичное предположение пока не имеет надежной доказательной базы, хотя, в какой-то мере подтверждается результатами исследований, выполненных в другом лечебном учреждении, и имеющимися в архиве изображений одного из соавторов этой главы (рис. 23.3).

На рисунке 23.3 Г видно, что изменения постепенно разрешаются и через 2 месяца от начала заболевания инфильтративные изменения отсутствуют, однако в их области имеется небольшое обогащение интерстициального компонента легочного рисунка.

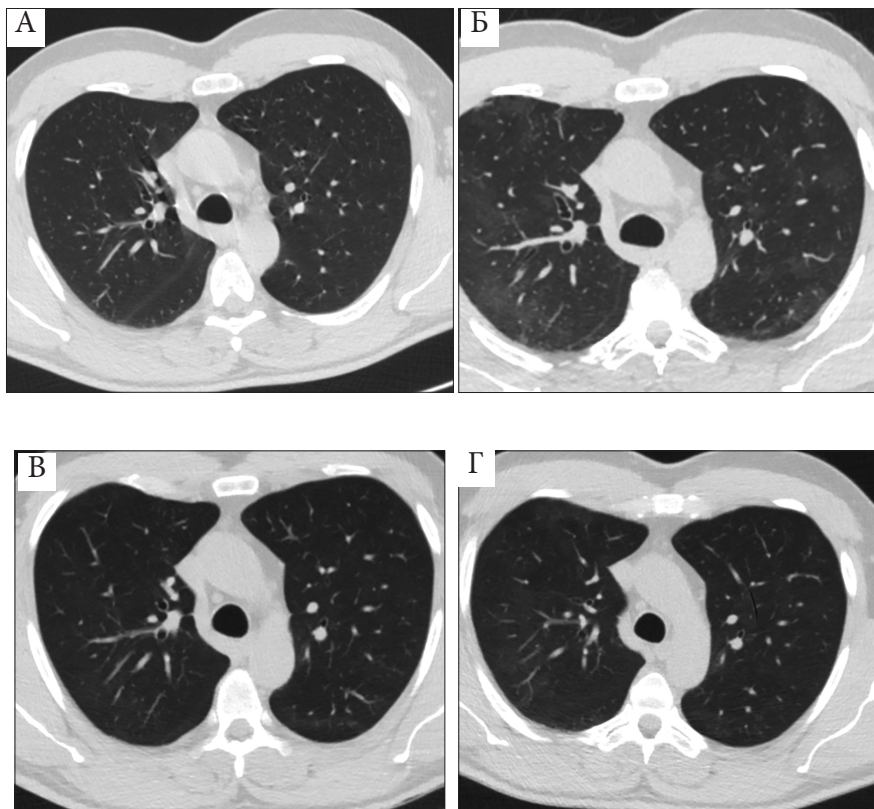


Рис.23.2. КТ легких пациента, перенесшего COVID-19 в динамике. А – за 5 месяцев до COVID-19; Б – после выписки из стационара; В – спустя 2 месяца после выписки из стационара; Г – спустя 4,5 месяца после выписки из стационара

С течением времени у пациентов продолжают процессы постепенного разрешения и рассасывания участков консолидации через тяжистые изменения и участки «матового стекла». То есть, происходит обратное развитие изменений в легких. И к 5-6 месяцу он проявлений заболевания изменения в легких полностью исчезают, даже у пациентов перенесших КТ-3 и КТ-4.

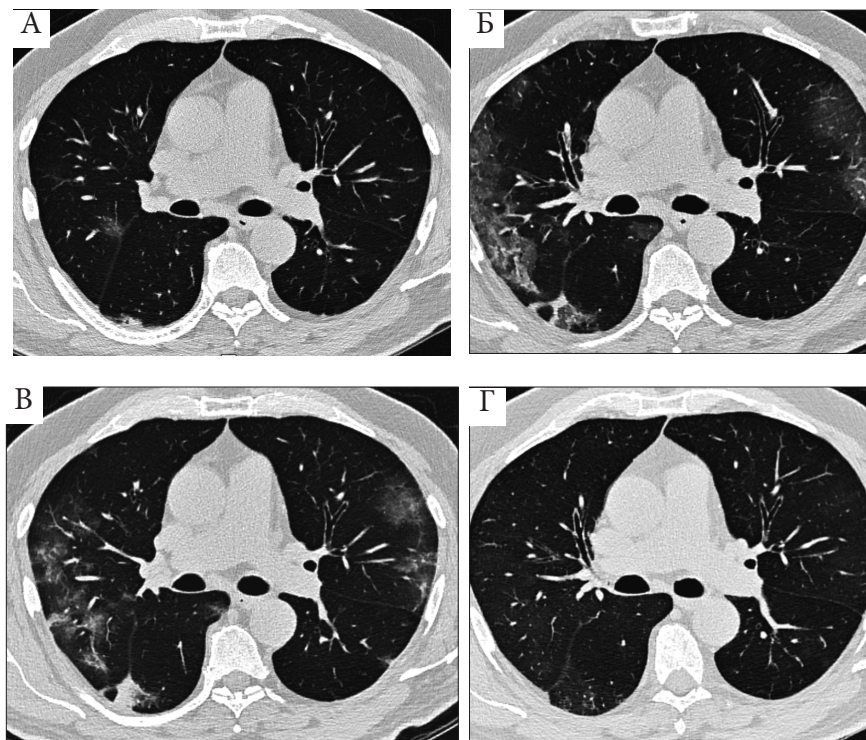
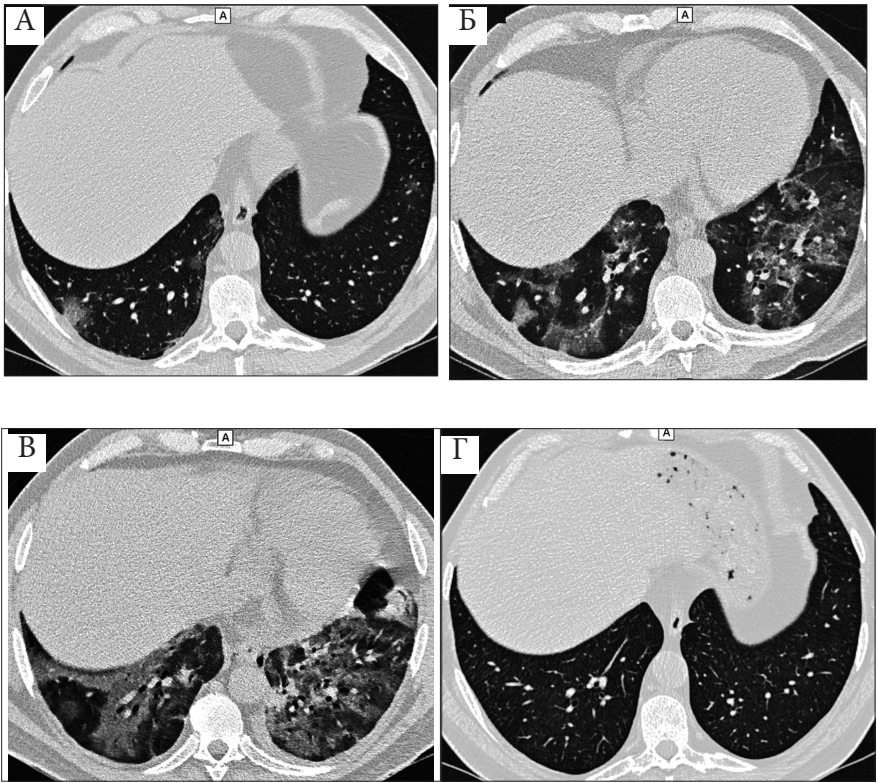


Рис. 23.3. КТ-исследования легких больного COVID-19 в динамике выполненные от начала заболевания: А – через 7 дней; Б – через 11 дней; В – через 17 дней; Г – через 2 месяца 15 дней.

На финальном исследовании зоны консолидации, «матового стекла» и признаки фиброзных изменений не определяются, сохраняется минимальное обогащение легочного рисунка

На рисунке 23.4 для наглядности представлены КТ изображения в аксиальной плоскости больного COVID-19 в динамике. Через 5 дней от начала заболевания объем изменений в легких соответствовал КТ-1, на 10 день от начала заболевания объем изменений увеличился до КТ-3. Изменения нарастали, на 16 день от начала заболевания объем изменений соответствовал КТ-4, преобладали участки по типу «матового стекла с ретикулярной исчерченностью». Все изменения в легких полностью разрешились через 4 месяца и 5 дней от начала заболевания.



*Рис.23.4. КТ картина изменений в легких в динамике у пациента с COVID-19.
 А – через 5 дней от начала заболевания; Б – через 10 дней от начала
 заболевания; В – через 16 дней от начала заболевания; Г – через 4 месяца
 5 дней от начала заболевания*

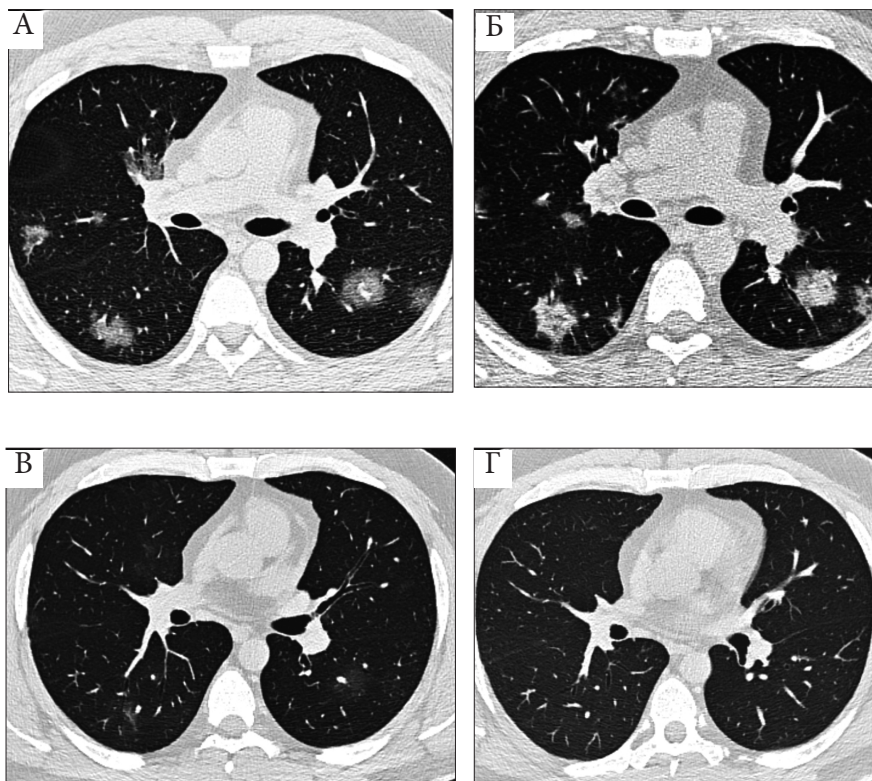


Рис. 23.5. КТ картина изменений в легких в динамике у пациента с COVID-19. А – через 4 дня от начала заболевания; Б – через 11 дней от начала заболевания; В – через 24 дня от начала заболевания; Г – через 5 месяцев 2 дня от начала заболевания

На рисунке 23.5 представлен пример динамики развития поражений в легких: «матовое стекло», консолидация и обратное их развитие через «матовое стекло» с полным разрешением (на контрольном КТ-исследовании через 5 месяцев).

На рисунке 23.6 представлен пример динамики развития поражений у больного COVID-19 (КТ-4, поражение более 75% легочной паренхимы), у которого развился ОРДС. Постепенное разрешение изменений через участки консолидации, тяжистые изменения и деформацию легочного рисунка, с полным разрешением всех патологических изменений на КТ-сканах исследования, выполненного через 5 месяцев.

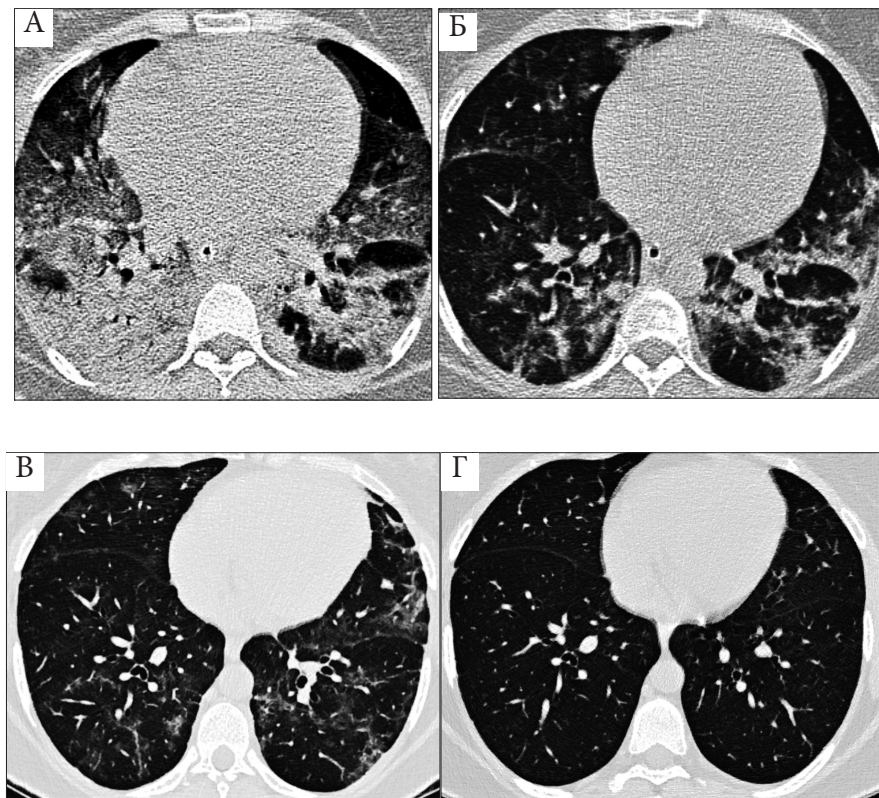


Рис.23.6. КТ картина изменений в легких в динамике у пациента с COVID-19. А – через 8 дней от начала заболевания; Б – через 16 дней от начала заболевания; В – через 24 дня от начала заболевания; Г – через 5 месяцев 22 дня от начала заболевания

В июне 2020 года, авторы этой главы, обсуждая вопрос, что же происходит в легких у тех, кто перенес COVID-19, пытались понять, остаточные проявления «матового стекла» или участки «консолидации легких» это признаки фиброзного (необратимого) или фиброзирующего (обратимого) процесса в легочной ткани.

Накапливаемые нами данные, получаемые по мере последующих обследований таких пациентов позволяют предположить, что на КТ-сканах в основе структурной трансформации компонентов (пикселей) с высокими значениями плотности, которая со временем становится отрицательной, все же лежат обратимые процессы. И основным из них является возвращение воздушности альвеол.

И это можно рассматривать как благоприятный прогностический признак. Однако следует помнить о возможности повторных заражений COVID-19 уже переболевшими. А это значит, что *цикличность заболевания может быть бесконечной*.

Какое деструктивное воздействие оказывает вирус SARS-CoV-2 на другие органы и ткани организма человека покажет время.

А пока остается одно – соблюдать меры профилактики и индивидуальной защиты. То есть, все то, что делалось и продолжает делаться с начала пандемии COVID-19.

Список литературы

Deng L., Khan A., Zhou W. et al. Follow-up study of clinical and chest CT scans in confirmed COVID-19 patients. Radiology of Infectious Diseases. Available online 17 July 2020 <https://doi.org/10.1016/j.jrid.2020.07.002>

Li W., Hu L., Huang J. et al. Outcome of Pulmonary Spherical Ground-glass Opacities on Ct in Patients With Coronavirus Disease 2019 (Covid-19): A Retrospective Analysis. Research Square. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-30665/v1>

Wei J., Yang H., Lei P. et al. Analysis of thin-section CT in patients with coronavirus disease (COVID-19) after hospital discharge. J Xray Sci Technol. 2020; 28(3): 383–389.

Antonio G.E., Wong K.T., Hui D.S. et al. Thin-section CT in patients with severe acute respiratory syndrome following hospital discharge: preliminary experience. Radiology. 2003; 228(3): 810–815.

Francone M., Iafrate F., Masci G.M. et al. Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis. European Radiology. July 2020. DOI: [10.1007/s00330-020-07033-y](https://doi.org/10.1007/s00330-020-07033-y)

Yu M., Liu Y., Xu D. et al. 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 Jun; 21(6): 746-755.

Заключение

Уважаемые читатели!

Книга, которую вы держите в руках, а, возможно, уже и прочитали, в основном, предназначена для лучевых диагностов и написана в помощь выявлению патологических изменений, вызываемых вирусом SARS-CoV-2, их дифференциации, оценке течения заболевания и его прогноза.

Из дискуссий, которые циркулируют в публичном поле, известно критичное отношение американских коллег к «избыточному увлечению» компьютерной томографией при COVID–19. Но по информации из того же публичного поля (англоязычные телерепортажи CNN и другие источники англоязычной информации) мы знаем о счетах за лечение новой коронавирусной инфекции в США, которые получают «необладатели» медицинских страховок (читай – бедное население), исчисляемые десятками и даже сотнями тысяч долларов. Естественно, что страховые компании всеми доступными средствами пытаются ограничить свои расходы, в том числе лоббируя «анти-томографические» кампании.

К счастью, официальная позиция в нашей стране иная. Мы все, участники данного проекта, следовали в своей работе директивным предписаниям и получили те данные, которые и вынесены на суд наших читателей.

Наивно полагать, что в книге опубликована «истина в последней инстанции». Даже в процессе написания глав этой книги наши представления и обобщения менялись по мере накопления данных о болезни и ее течении. Поэтому мы рассматриваем данную публикацию как первый этап нашей большой работы.

Исходя из структуры книги, мы назвали ее «монография», несмотря на то, что это большой коллективный труд. Формат монографии позволяет высказывать суждения, предположения, гипотезы, что недопустимо в «руководстве» или даже в «практическом пособии», которые для многих читателей являются справочной литературой. До статуса руководства эта книга должна еще «дорости».

Мы не предполагаем, что проблема COVID–19 исчезнет так же внезапно, как она проявилась во всех сферах жизнедеятельности – одновременно, по всей планете. Безусловно, и такое возможно, если следовать конспирологическим теориям заговоров.

Однако, если придерживаться эволюционной теории, на которой мы были воспитаны советской врачебной школой, то легко понять, что «этот вирус не появился внезапно и что он с нами навсегда». Его собратья, подобные ему и не очень, способствовали возникновению иммунной системы человека. Нереально представлять, что «порожде-

ние» способно уничтожить «творца». Скорее всего, с течением времени «будет найден» некий «компромисс». И человечество начнет сосуществовать с SARS-CoV-2 точно так же, как мы сосуществуем с вирусом, о котором вспоминаем лишь тогда, когда обнаруживаем на теле признаки опоясывающего лишая.

И потом, не надо забывать, что способность вирусов внедряться в клетку уже давно используется в научных исследованиях, например, при разработке таргетной терапии онкозаболеваний. Так что не так уж «плохи» вирусы сами по себе. Это как «злая собака» – для хозяина она прекрасный страж его имущества, а для вора – реальная опасность, и, уж тем более, когда собака не одна, а их целая свора.

Вот и нам следует научиться «свору новых коронавирусов», вызывающих пандемию, «рассекать» на отдельные безопасные кучки и, если не «приручить», то хотя бы «заставить» подчиняться правилам игры по законам функционирования иммунитета человека.

Поэтому, следуя извечному правилу: «На Бога надейся, но сам не плошай», будем соблюдать все меры предосторожности, а уж если не повезет – то станем лечить зараженных. И эта книга в помощь тем, кто возьмет на себя эту ответственную и благородную миссию.

Информация из этой монографии будет полезна не только лучевым диагностам. Почерпнуть полезное для себя смогут и пульмонологи, и реаниматологи, и терапевты. Кроме того, еще многое неизвестно о влиянии COVID-19 на другие органы и системы. А с последствиями новой коронавирусной инфекции, вероятно, будут сталкиваться также врачи различных специальностей. По-видимому, в будущем будут также активно обсуждаться и меры вторичной профилактики влияния COVID-19 на различные системы организма.

А молодым людям, поколению, подрастающему нам на смену, хочется сказать: «Вы живете в уникальное время. Время ломки стереотипов, глобальной перестройки всех систем и мировоззрений. Не отставайте в этом движении вперед, учитесь, набирайтесь опыта и помните, всякий опыт бесценен».

Монография

Кармазановский Г.Г., Нуднов Н.В.,
Юдин А.Л., Петриков С.С.

COVID–19: лучевая диагностика и мониторинг лечения

Отв. за выпуск А.А. Румынский
Оформление Л.П. Митич

Подписано в печать 10.09.2020. Формат 60x90/16.
Печать цифровая. Бумага офсетная. Печ. л. 10.
Тираж 1000 экз. Заказ №

ООО Издательство «Крафт+»
mnogoknig2011@yandex.ru