

Изменения микроциркуляции в легких у пациентов, перенесших COVID-19

В.П.Золотницкая , О.Н.Титова, Н.А.Кузубова, О.В.Амосова, А.А.Сперанская

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Резюме

Наиболее уязвимой тканью при воздействии вируса SARS-CoV-2 является эндотелий. Системная дисфункция эндотелия, развитие эндотелита обуславливает основные проявления заболевания и системное нарушение микроциркуляции в различных органах. Наиболее ярко клиническая картина проявляется при поражении микроциркуляторного звена легких, являясь мотивацией для выполнения однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) легких с целью выявления нарушений микроциркуляции. **Целью** работы явилась оценка изменений в микроциркуляторном русле легких у пациентов без заболеваний органов дыхания в анамнезе, перенесших COVID-19, на разных сроках от начала заболевания. **Материалы и методы.** Проанализированы данные ОФЭКТ, выполненные у пациентов ($n = 136$) с доказанной перенесенной с мая 2020 по июнь 2021 г. коронавирусной инфекцией разной степени тяжести. **Результаты.** У всех обследованных выявлены изменения микроциркуляции в легких в постковидном периоде (ПКП). Степень выраженности нарушений микроциркуляции имела достоверную зависимость ($r_s = 0,76$; $p = 0,01$) от степени поражения легочной паренхимы и среднюю корреляционную зависимость ($r_s = 0,48$; $p = 0,05$) от сроков ПКП и степени остаточных изменений по данным компьютерной томографии (КТ) ($r_s = 0,49$; $p = 0,01$). На всех этапах ПКП у пациентов с сохраняющимися клиническими жалобами наблюдались изменения в микроциркуляторном звене легких, что может свидетельствовать о развитии васкулита. Несмотря на положительный регресс изменений, к 3–6-му месяцу ПКП по данным КТ у 30–36 % пациентов развивается фиброз легких. Подобные изменения выявлены у 19,1 % обследованных. **Заключение.** У всех обследованных в ПКП, независимо от степени тяжести по данным КТ, выявляются нарушения микроциркуляции. Прогрессирующее снижение микроциркуляции в нижних отделах легких, появление локальных зон гипоперфузии с критически низким накоплением радиофармпрепарата, длительное время сохраняющиеся участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», ретикулярные изменения и развитие тракционных бронхоэктазов, снижение диффузионной способности легких и альвеолярного объема могут свидетельствовать о формировании фиброзных изменений с последующим исходом в вирус-ассоциированное интерстициальное заболевание легких.

Ключевые слова: вирус SARS-CoV-2, дисфункция эндотелия, микроциркуляция, однофотонная эмиссионная компьютерная томография легких.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансовая поддержка исследования отсутствовала.

Добровольное информированное согласие. Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Лучевые методы диагностики применялись строго по показаниям и назначению лечащего врача, больными или их законными представителями подписывалось информированное согласие на проведение исследования.

Для цитирования: Золотницкая В.П., Титова О.Н., Кузубова Н.А., Амосова О.В., Сперанская А.А. Изменения микроциркуляции в легких у пациентов, перенесших COVID-19. *Пульмонология*. 2021; 31 (5): 588–597. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-588-597

Changes in pulmonary microcirculation after COVID-19

Valentina P. Zolotnitskaya , Olga N. Titova, Nataliya A. Kuzubova, Olga V. Amosova, Aleksandra A. Speranskaya

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation: ul. L’va Tolstogo 6–8, Saint-Petersburg, 197089, Russia

Abstract

The endothelium is a tissue most vulnerable to the SARS-CoV-2 virus. Systemic endothelial dysfunction leads to the development of endothelitis which causes the main manifestations of the disease and systemic disturbance of microcirculation in various organs. Pulmonary microcirculatory damage, the most striking clinical manifestation, was the reason to perform SPECT to detect microcirculation disorders. **Aim.** To assess microcirculatory changes in the lungs of patients who had no previous respiratory diseases and had a COVID-19 infection at different times from the onset of the disease. **Methods.** SPECT data were analyzed in 136 patients who had a proven coronavirus infection of varying severity from May 2020 to June 2021. **Results.** All patients showed changes in microcirculation in the lungs in the post-COVID period. The severity of microcirculation disorders had a significant correlation ($r_s = 0.76$; $p = 0.01$) with the degree of damage to the pulmonary parenchyma and an average correlation ($r_s = 0.48$; $p = 0.05$) with the timing of the post-COVID period and the degree of residual lesions on CT ($r_s = 0.49$; $p = 0.01$). The examined patients with persistent clinical complaints had pulmonary microcirculatory lesions, which may indicate the development of vasculitis, at all stages of the post-COVID period. Despite regression of the lesions confirmed by CT in 3 to 6 months after the acute COVID-19 infection, specialists from Russian and other countries report that 30–36% of patients develop pulmonary fibrosis. Similar changes were identified in 19.1% of the examined patients in our study. **Conclusion.** Microcirculation disorders are detected in all patients in the post-COVID period, irrespective of the severity according to CT. Progressive decrease in microcirculation in the lower parts of the lungs, local zones of hypoperfusion with the critically low accumulation of radiopharmaceuticals, persistent areas of compaction of the lung tissue (so-called “ground glass”), reticular changes, and the development of traction bronchiectasis, a decrease in the diffusion capacity of the lungs and alveolar volume may indicate fibrotic lesions with subsequent development of virus-associated interstitial lung disease.

Key words: SARS-CoV-2 virus, endothelial dysfunction, microcirculation, single-photon emission computed tomography of the lungs.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no funding.

Voluntary informed consent. This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki by the World Medical Association. Radiation diagnostic methods were used strictly according to the indications and prescription of the attending physician; the patients or their legal representatives signed an informed consent/to participate in the study.

For citation: Zolotnitskaya V.P., Titova O.N., Kuzubova N.A., Amosova O.V., Speranskaya A.A. Changes in pulmonary microcirculation after COVID-19. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (5): 588–597 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-588-597

Развитие заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2, во многом объясняется «входными воротами» этого вируса и последствиями его внедрения в клетки органов и тканей. Основным рецептором для проникновения вируса в клетку является ангиотензин-превращающий фермент-2 (АПФ-2). Белок клеточной мембраны АПФ-2 представлен в клетках большинства органов — альвеолярного эпителия, особенно на альвеолах 2-го типа, эпителия слизистой оболочки носа, ротовой полости, носоглотки, кардиомиоцитах, экспрессируется в бронхах (клетки Клара), эпителия желудка, тонкой кишки, эпидермиса (базальный слой), эпителия почек и даже на клетках некоторых структур мозга [1–5]. Это в значительной степени объясняет проявления COVID-19, связанные с дисфункцией этих органов и тканей. АПФ-2 — не единственный белок клеточной мембраны, необходимый для внедрения вируса. Возможно участие других рецепторов (белков) клеточной мембраны. Так, в работе *M.Hoffmann et al.* [6] показано, что сериновая протеаза TMPRSS2, представленная на мембране клетки, выступает в качестве корецептора для вируса. Этот фермент расщепляет спайковый белок SARS-CoV-2, облегчая проникновение в клетку и активацию вируса. В литературе обсуждаются и другие клеточные рецепторы для SARS-CoV-2. Способностью соединяться со спайковым белком вируса обладает внеклеточная матриксная металлопротеиназа CD147, также известная как базигин [6]. Кроме того, в качестве возможного рецептора для вируса SARS-CoV-2 рассматривается дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4, CD26), поскольку этот белок является «входными воротами» для некоторых других коронавирусов [7].

Эндотелий — одна из основных зон, в наибольшей степени страдающая от действия вируса SARS-CoV-2, приводящего к повреждению, дисфункции, а также периваскулярному воспалению, которое еще в большей степени усиливает повреждение эндотелия сосудов [8–10]. Появление васкулита опосредует формирование нескольких патологических направлений — синтез нейтрофилов и повреждение эндотелия их ферментами и активными формами кислорода; цитокины (фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкины (IL)-1 β , -6–10), колониестимулирующий фактор гранулоцитов, моноцитарный хемотаксический протеин-1 активируют и повреждают эндотелиоциты. На развитие дисфункции и повышение проницаемости эндотелия оказывают влияние активация гиалуронидаз, нарушающих структуру гликокаликса, и активация ангиогенеза [11–13]. Дисфункция эндотелия, а также периваскулярное воспаление сопровождается развитием васкулита, повышением проницаемости стенки сосуда, изменением сосудисто-

тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, что приводит к развитию тромбозов *in situ* [14, 15].

В настоящее время компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки отводится решающая роль в диагностике поражения легких, вызванных вирусом SARS-CoV-2, т. к. по ее данным выявляются характерные особенности лучевой семиотики заболевания, оцениваются рентгеноморфологические изменения легочной паренхимы в ходе лечения и отдаленные проявления заболевания [16–19]. Изменения микроциркуляции оцениваются рентгенологическими методами опосредованно как в острую фазу болезни, так и при выявлении отдаленных проявлений. Оптимальным для оценки изменений микроциркуляции в легких пациентов с COVID-19 является выполнение однофотонной эмиссионной томографии легких (ОФЭКТ). В условиях инфекционного стационара и с учетом тяжести состояния пациентов эти исследования не проводятся в острую фазу болезни. Однако у больных, перенесших COVID-19, можно оценить отдаленные результаты влияния вируса на состояние сосудистой системы легких в разные сроки постковидного периода (ПКП), что представляется актуальным, т. к. может оказать влияние на последующую лечебную тактику и прогноз исхода заболевания.

Целью работы явилась оценка изменений в микроциркуляторном русле легких пациентов без заболеваний органов дыхания в анамнезе, перенесших COVID-19, на разных сроках от начала заболевания.

Материал и методы

Проанализированы данные ОФЭКТ пациентов ($n = 136$: 66 мужчин, 70 женщин; средний возраст — $56,8 \pm 17,4$ года), направленных на обследование для оценки изменений кровообращения в легких после перенесенной доказанной новой коронавирусной инфекции (НКИ) с мая 2020 по июнь 2021 гг. Амбулаторно поступили 59 пациентов, из стационара — 77. **Критерием включения** в исследование явилось наличие заболевания COVID-19, **критерием исключения** — наличие сопутствующих заболеваний дыхательных путей (хроническая обструктивная болезнь легких, интерстициальная патология, новообразования). Дополнительным критерием включения являлось наличие одышки, не связанной с другими заболеваниями, которая сохранялась > 6 мес. после «выздоровления». По результатам мультиспиральной КТ (МСКТ) пациенты были разделены на 4 группы согласно точной шкале оценки объема поражения легочной паренхимы — I ($n = 28$), II ($n = 40$), III ($n = 42$) и IV ($n = 26$) степени. По срокам ПКП пациенты поступали на обследование через 1, 2, 3, 6, 9 и 11 мес.

после «выздоровления». Через 1–9 мес. на обследование поступили 93,4 % пациентов.

Результаты ОФЭКТ сопоставлялись с данными КТ легких. Основной задачей радиологического исследования легких являлась оценка степени изменений микроциркуляции в легких на фоне перенесенной НКИ.

Радиологическое исследование (ОФЭКТ) проводилось на двухдетекторной гамма-камере *Philips Forte 2005* (*Philips*, США). Пациенту в положении сидя внутривенно вводился радиофармацевтический препарат (РФП) в дозе 1–1,5 мБк на 1 кг массы тела. Обследование проводилось в положении лежа, с набором 500 000 импульсов на каждую проекцию, время обследования – 10–11 мин по программе *Lung Spect*, в положении детекторов 180°, орбита эллиптическая, 32 азимута, 40 с на 1 угол, матрица 128 × 128 пикселей. Двухдетекторное сканирование позволяло получить полипозиционную 3-плоскостную реконструкцию. Обработка исследования проводилась с использованием программы обработки *Autospect*, высокочастотный фильтр *Furye*, трансформации *Hanning Analytic*, коэффициент отсечения – 0,8–0,9 см⁻¹ или *Batterword*, коэффициент отсечения – 0,5 см⁻¹. Для автоматической обработки информации сцинтиграфического исследования использовалась компьютерная программа «Анализатор изображений перфузионной сцинтиграфии легких (*Lung Scint Analyser*)»*, позволяющая получать информацию по обширности, точной локализации нарушений и количественной оценке изменений (степень изменения кровотока, %_{долж.}). Расчет показателей накопления РФП проводился в 50 участках каждого легкого. При анализе результатов компьютерной обработки учитывалась интенсивность накопления γ-квантов РФП на сцинтиграмме, при удалении от нормы снижение отмечалось синим

цветом, а повышение – красным (табл. 1–3). Границы нормы приняты в пределах 0,85–1,15. Показатель 0,3–0,7 рассматривался в качестве гипоперфузии, ≥ 1,3 – гиперперфузии. Значения < 0,3 принимались как дефект накопления.

Лучевые методы диагностики применялись строго по показаниям и назначению лечащего врача; больными или их законными представителями подписывалось информированное согласие на проведение исследования.

Обработка результатов исследования проводилась с использованием программы *Statistica 10*. Характеристики обследованных групп проанализированы методами описательной статистики и представлены как среднее арифметическое выборки (M), m – ошибка среднего. Анализ взаимосвязей между показателями проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s), при $r_s > 0,7$ связь оценивалась как сильная, при $r_s 0,3–0,7$ – средней силы и как слабая – при $r_s < 0,3$.

Результаты

Пациенты, перенесшие инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2 в легкой форме ($n = 28$), поступали на обследование в разные сроки ПКП с жалобами на непродуктивный кашель, слабость и одышку при физической нагрузке, при этом структурных нарушений в паренхиме легких по данным МСКТ не выявлялось. В период болезни антикоагулянтную терапию пациенты не получали. В раннем ПКП (1 мес. после «выздоровления») у пациентов с легким течением заболевания ($n = 8$) показатели микроциркуляции составляли пределы нормы ($95,1 \pm 1,3$ %). Аналогичные показатели микроциркуляции выявлялись у па-

Таблица 1
Компьютерный расчет изменений микроциркуляции по программе *Lung Scint Analyser*
Table 1
Computer calculation of changes in microcirculation using the *Lung Spect* program Analyser

Правое легкое							Левое легкое					
	0,634	0,625	0,606	0,883	1,084		1,124	0,931	0,549	0,579	0,710	
	0,761	0,495	0,634	0,810	0,963		1,157	0,826	0,526	0,400	0,526	
	0,486	0,522	0,638	0,722	0,775		1,089	0,808	0,568	0,376	0,411	
	0,475	0,600	0,644	0,634	0,537		0,743	0,788	0,667	0,532	0,388	
	0,585	0,703	0,690	0,633	0,485		0,592	0,894	0,841	0,737	0,483	
	0,624	0,713	0,795	0,672	0,524		0,546	1,161	1,022	0,937	0,662	
	0,746	0,745	0,805	0,569	0,531		0,508	0,922	1,121	1,147	0,922	
	0,958	0,957	1,036	0,593	0,618		0,530	0,578	0,912	1,236	1,080	
	1,277	1,152	1,230	0,863	0,917		0,485	0,536	0,732	1,026	0,913	
	1,393	1,067	1,176	1,052	1,208		0,595	0,749	0,915	0,954	0,879	
Среднее	0,794	0,768	0,825	0,753	0,764	0,808	0,737	0,819	0,785	0,792	0,698	0,766
Максимальное	1,393	1,152	1,230	1,052	1,208	1,393	1,157	1,161	1,121	1,236	1,080	1,236
Минимальное	0,475	0,495	0,606	0,569	0,485	0,475	0,485	0,536	0,526	0,376	0,388	0,376

* Золотницкая В.П., Тишков А.В., Амосов В.И. Способ количественного определения накопления радиофармпрепарата при радионуклидном исследовании перфузии легких. Патент 2629044 РФ. Опубл. 24.08.17, Бюл. 24. Доступно на: https://www.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&rn=316&DocNumber=2629044&TypeFile=html

Таблица 2
Компьютерная обработка результатов однофотонной эмиссионной компьютерной томографии легких через 2 мес. после «выздоровления»

Table 2
Computer processing of the results of single-photon emission computed tomography of the lungs, 2 months after “recovery”

Правое легкое							Левое легкое					
	0,790	0,839	1,183	0,737	0,701		1,072	1,071	0,927	0,623	0,674	
	0,832	1,274	1,281	0,995	0,704		0,998	1,194	1,074	0,870	0,746	
	0,953	1,227	1,227	1,216	1,132		0,958	1,214	1,204	1,006	0,834	
	1,314	1,272	1,220	1,152	1,203		0,857	1,042	1,257	1,159	0,741	
	1,216	1,325	1,274	1,161	1,066		0,815	0,755	1,168	1,272	0,789	
	1,341	1,456	1,250	1,153	1,029		0,915	0,654	0,851	1,189	0,900	
	1,315	1,155	0,955	1,082	0,896		0,921	0,741	0,556	0,792	0,869	
	0,931	0,606	0,484	0,608	0,683		0,906	0,836	0,619	0,541	0,715	
	0,569	0,402	0,353	0,395	0,573		0,903	0,933	0,714	0,437	0,501	
	0,637	0,581	0,548	0,524	0,717		1,163	1,089	0,804	0,473	0,377	
Среднее	0,990	1,014	0,977	0,902	0,870	0,9512	0,951	0,953	0,917	0,836	0,715	0,8748
Максимальное	1,341	1,456	1,281	1,216	1,203	1,4562	1,163	1,214	1,257	1,272	0,900	1,2720
Минимальное	0,569	0,402	0,353	0,395	0,573	0,3532	0,815	0,654	0,556	0,437	0,377	0,3779

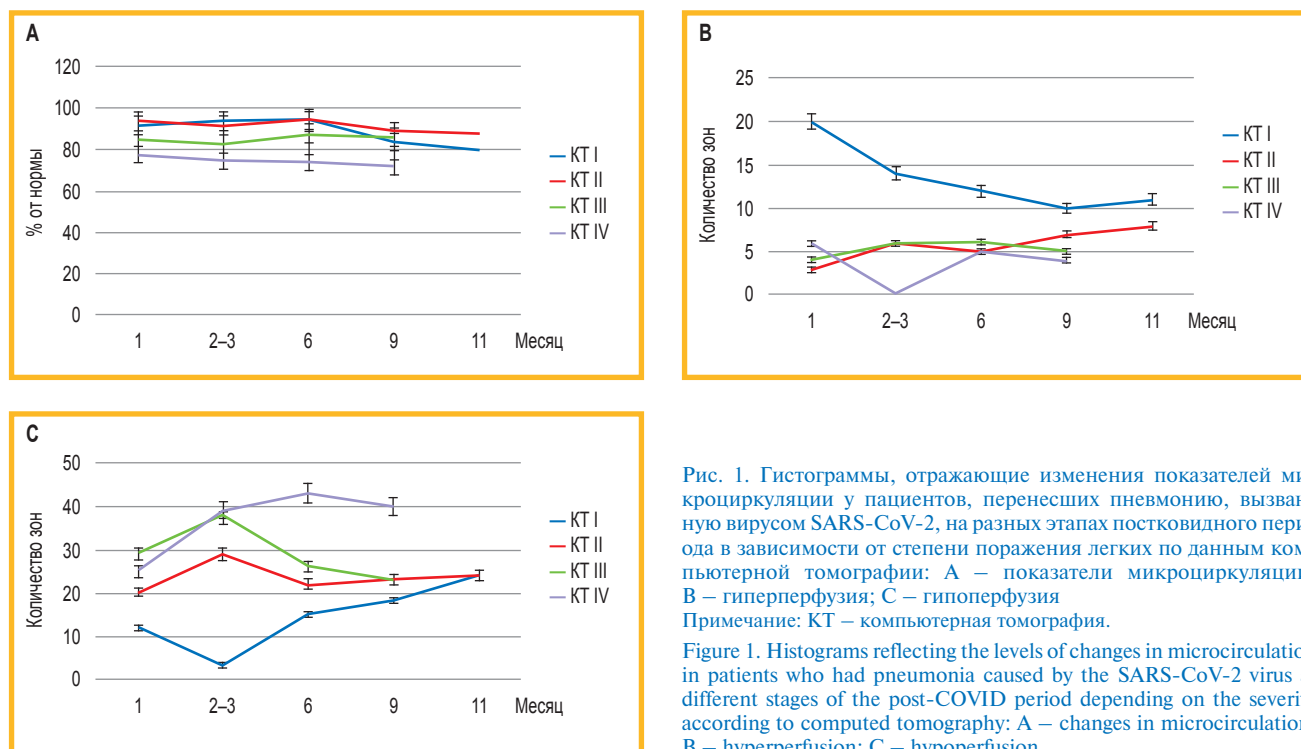
Таблица 3
Компьютерная обработка результатов однофотонной эмиссионной компьютерной томографии легких через 3 мес. после «выздоровления»

Table 3
Computer processing of the results of single-photon emission computed tomography of the lungs, 3 months after “recovery”

Правое легкое						Левое легкое						
	0,557	0,428	0,815	0,745	0,926		1,126	1,242	0,882	0,381	0,593	
	0,582	0,453	0,771	0,757	0,553		1,127	1,294	0,853	0,608	0,786	
	0,806	0,940	0,938	1,016	0,836		1,117	1,167	1,240	0,996	0,824	
	0,985	0,960	0,958	1,061	0,937		0,795	1,069	1,186	1,062	0,733	
	0,932	1,036	1,110	1,058	0,822		0,644	0,672	1,062	1,078	0,782	
	1,143	1,226	1,188	0,994	0,635		0,568	0,400	0,681	0,980	0,808	
	1,311	1,250	1,191	0,901	0,513		0,504	0,300	0,341	0,683	0,849	
	0,812	0,876	0,814	0,651	0,438		0,526	0,317	0,307	0,507	0,805	
	0,657	0,607	0,459	0,410	0,408		0,623	0,448	0,402	0,508	0,880	
	0,432	0,518	0,307	0,541	0,682		1,078	0,814	0,563	0,603	0,501	
Среднее	0,822	0,829	0,855	0,813	0,675	0,7994	0,811	0,772	0,752	0,741	0,756	0,7669
Максимальное	1,311	1,250	1,191	1,061	0,937	1,3118	1,127	1,294	1,240	1,078	0,880	1,2948
Минимальное	0,432	0,428	0,307	0,410	0,408	0,3076	0,504	0,300	0,307	0,381	0,501	0,3006

циентов ($n = 7$), обследованных через 2–3 мес. после «выздоровления» ($94,3 \pm 2,4 \%$). В раннем ПКП при выполнении ОФЭКТ у большинства пациентов при легком течении COVID-19 отмечено максимальное количество зон гиперперфузии (коэффициент накопления $> 1,5$), располагающихся в легочной ткани без изменений по данным КТ ($r_s = 0,97$; $p < 0,001$), что может быть объяснено развитием внутрилегочного шунтирования. При увеличении сроков ПКП у обследованных пациентов клинические проявления перенесенного заболевания уменьшались, по данным КТ-исследования полностью исчезали изменения в паренхиме легких. При проведении радиологическо-

го исследования в зонах гиперперфузии качественно отличался процент накопления РФП ($132,2 \pm 11,3 \%$), что приближается к показателям нормы, к 3-му месяцу у наблюдаемых достоверно снижалось и количество зон гипоперфузии (рис. 1). При обследовании пациентов ($n = 5$) через 6 мес. общие показатели микроциркуляции и количество зон гиперперфузии достоверно не отличались от показателей раннего ПКП, при этом уровень накопления РФП повышался ($156,4 \pm 10,7 \%$), и увеличивалось количество зон гипоперфузии (коэффициент $< 0,7$). У пациентов с сохраняющимися клиническими жалобами, без изменений в паренхиме легких по данным КТ, через 9 ($n = 4$) и 11 ($n = 4$) мес.



отмечено снижение микроциркуляции до $85,7 \pm 2,4$ и $81,4 \pm 2,1$ % соответственно. Снижение общего кровотока происходило на фоне снижения количества участков гиперперфузии, и наоборот, увеличения количества зон гипоперфузии (см. рис. 1В, С). В связи с незначительным числом пациентов, обследованных через 9–11 мес. после «выздоровления», уверенно свидетельствовать о прогрессирующих изменениях микроциркуляторного звена преждевременно. На данный период можно лишь отметить общую тенденцию к снижению микроциркуляции с сохраняющимися клиническими проявлениями.

У лиц, перенесших в легкой форме инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2, выявлялись изменения микроциркуляции, характерные для проявлений васкулита, т. е. участки сниженной перфузии, однако нарушений кровотока, свидетельствующих о тром-

боэмболии легочной артерии (треугольной формы дефектов перфузии), не отмечено.

На рис. 2 представлено наблюдение пациента Е. 44 лет. Пациент переболел COVID-19 в легкой форме в мае 2020 г. (I степень по данным КТ, поражение – 11 % в правом легком; 8 % – в левом). Антикоагулянтную терапию не получал. В настоящий момент (через 11 мес. после «выздоровления») отмечаются одышка при незначительной физической нагрузке, повышенная утомляемость. По данным КТ изменений в паренхиме легких не выявляется (см. рис. 2А, В); по данным ОФЭКТ (см. рис. 2В) определяется диффузное снижение микроциркуляции на протяжении легочных полей, подтвержденное компьютерным расчетом изменений перфузии в 50 участках правого и левого легких по передней проекции. Средний показатель микроциркуляции составил $77\%_{\text{долж.}}$

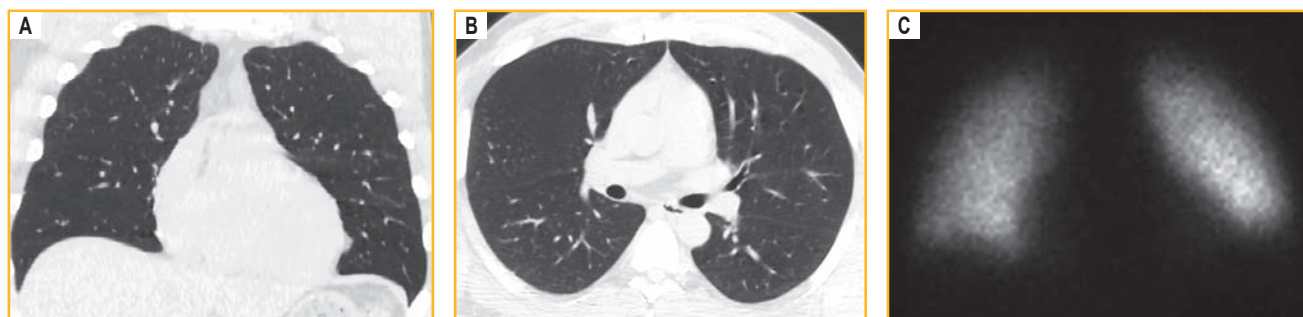


Рис. 2. Изменения, выявленные у пациента Е. 44 лет с легким течением COVID-19 через 11 мес. от начала заболевания: А, В – компьютерная томограмма органов грудной клетки. Изменений в легочной паренхиме не выявлено; С – данные однофотонной эмиссионной компьютерной томографии легких. Выявляется диффузно-неравномерное снижение перфузии на протяжении легочных полей с максимальными изменениями кровотока в проекции верхних долей легких

Figure 2. Changes detected in a patient with a mild course of COVID-19 after 11 months from the onset of the disease: А, В, chest CT scan. No changes in the pulmonary parenchyma were found; С, data of single-photon emission computed tomography of the lungs. There is an uneven diffuse decrease in perfusion throughout the pulmonary fields with maximum changes in blood flow in the projection of the upper lobes of the lungs

определяются множественные участки гипоперфузии (отмечено синим цветом в табл. 1) с минимальным накоплением РФП в правом легком — 45 % от нормы, в левом легком — 56 %, локальных зон гиперперфузии не выявляется), т. е. наблюдается стабильная картина изменений микроциркуляции в легких.

У пациентов, перенесших COVID-19, с поражением легких II степени распространенности по данным КТ, при выполнении ОФЭКТ легких на всех этапах ПКП через 1 ($n = 8$), 2–3 ($n = 11$), 6 ($n = 8$), 9 ($n = 7$) и 11 ($n = 5$) мес. после «выздоровления» не отмечено достоверной разницы ($p > 0,05$) в снижении показателей общего кровотока в сравнении с лицами, у которых COVID-19 протекал легко (см. рис. 1А), однако установлена достоверная разница ($p < 0,05$) в количестве зон гипер- и гипоперфузии и их увеличение к 3-му месяцу ПКП (см. рис. 1В, С). К 6-му месяцу количество зон гиперперфузии (с коэффициентом накопления $> 1,5$), располагающихся в участках неизменной легочной ткани, т. е. в хорошо вентилируемых участках легких, оставалось на том же уровне, а количество зон гипоперфузии (с коэффициентом накопления $< 0,7$) у обследованных пациентов достоверно ($p < 0,05$) снижалось, эти показатели сохранялись до 11 мес.

У перенесших COVID-19 с поражением легких III степени ($n = 16$) на ранних этапах ПКП (≤ 3 мес.) сохранялось достоверное снижение ($p < 0,05$) микроциркуляции в легких, а к 6-му месяцу ПКП ($n = 15$) отмечалась тенденция к увеличению общего кровотока, коррелирующая ($r_s = 0,66$; $p = 0,01$) с увеличением количества участков с накоплением РФП с нормальными значениями (коэффициент — $0,85–1,15$) и выше (максимальное накопление — $146,1 \pm 18,3$ %) (см. рис. 1В) и снижением количества зон гипоперфузии ($r_s = 0,57$; $p < 0,05$) (см. рис. 1С). Эта тенденция сохранялась у пациентов ($n = 11$) и через 9 мес. после «выздоровления».

При крайне тяжелом течении заболевания (IV степень распространенности по данным КТ) ($n = 26$) на всех этапах ПКП, начиная с 1-го месяца «выздоровления», наблюдалось общее снижение микроциркуляции (< 80 %_{дож.}). Если у пациентов через 1 мес. после «выздоровления» отмечались зоны гипер- и гипоперфузии, количественно достоверно не отличающиеся ($p > 0,05$) от таковых при II и III степени поражения по данным КТ, то к 3-му месяцу выявлялось достоверное ($p < 0,05$) увеличение зон гипоперфузии, качественно отличающихся от таковых при более легком течении заболевания, т. е. коэффициент накопления РФП достигал значений $< 0,5$. Эта тенденция сохранялась и через 6 и 9 мес. ПКП (см. рис. 1С), более того, увеличивалось количество участков легких с коэффициентом накопления $\leq 0,3$, что расценивалось как дефекты накопления РФП. Количество зон гиперперфузии к 3-му месяцу ПКП также достоверно ($p < 0,05$) снижалось. К 6-му месяцу отмечалось их увеличение, однако накопление в них РФП существенно отличалось, локальных зон накопления РФП с коэффициентом $\geq 1,5$ не выявлено.

Таким образом, отмечена достоверная зависимость степени выраженности нарушений микроциркуляции

($r_s = 0,76$; $p = 0,01$) от степени поражения легочной паренхимы и средней корреляционной зависимости ($r_s = 0,48$; $p = 0,05$) — от сроков ПКП и степени остаточных изменений по данным КТ ($r_s = 0,49$; $p = 0,01$). К 6-му месяцу ПКП наблюдалась некая граница, когда, по-видимому, начинали происходить необратимые изменения в сосудистом русле легких. Если у пациентов с распространенностью заболевания II степени по данным КТ микроциркуляция начинала восстанавливаться, то при поражении III степени восстановление микроциркуляции происходило медленнее, количество зон гиперперфузии снижалось, а в единичных зонах гипоперфузии снижалось также накопление РФП (коэффициент $< 0,4–0,3$), что может свидетельствовать о формировании локальных зон пневмосклероза, при котором требуется дальнейшее наблюдение. При распространенности заболевания IV степени по данным КТ выявлено не только малое количество зон гиперперфузии, но и достоверно ($p < 0,05$) большее количество участков с критически сниженным кровотоком, причем их число увеличивалось в период от 3 до 9 мес. ПКП.

Особую настороженность вызывали пациенты, перенесшие COVID-19 в тяжелой форме, у которых максимальные изменения выявлены в нижних долях легких. При обследовании пациентов ($n = 26$) в динамике через 2, 3 и 6 мес. после «выздоровления» отмечено достоверное ($p < 0,05$) снижение микроциркуляции. У этих же пациентов выявлено повышение уровня фибриногена, что коррелировало в высокой степени ($r_s = 0,76$; $p = 0,01$) со снижением микроциркуляции в легких. При первичном обращении (2 мес. после «выздоровления») показатели микроциркуляции в нижних отделах легких составляли < 60 %. Более того, при контрольном обследовании (через 3 и 6 мес.) они продолжали снижаться до $44,3 \pm 3,2$ % за счет увеличения зон с крайне низким накоплением РФП (коэффициент $\leq 0,4$). При анализе комплексного исследования функции внешнего дыхания отмечено снижение диффузионной способности легких и уменьшение альвеолярного объема.

Клиническое наблюдение

Пациент Ш. 57 лет. Перенес COVID-19 в тяжелой форме (III степень распространенности по данным КТ) (рис. 3А). Больной поступил на лучевое обследование через 2 мес. после «выздоровления» (см. рис. 3А, В, табл. 2) с жалобами на одышку смешанного характера, общую слабость, сухой надсадный кашель, потливость. Показатель фибриногена — $4,6$ мг / л, уровень D-димера — 490 нг / мл. По данным ОФЭКТ легких выявлены нарушения микроциркуляции с преимущественным расположением в нижних долях легких. Через 3 мес. после «выздоровления» пациент поступил на повторное радиологическое обследование с сохраняющимися жалобами на одышку и слабость; показатель D-димера составлял 620 нг / мл. Больной направлен для исключения тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии. По данным ОФЭКТ, дефектов микроциркуляции треугольной формы не выявлено, увеличились изменения микроциркуляции (см. рис. 3С), причем наибольший прирост изменений отмечен в нижних отделах легких, что подтверждается количественным расчетом с помощью компьютерной программы *Lung Scint Analyser* (см. табл. 3).

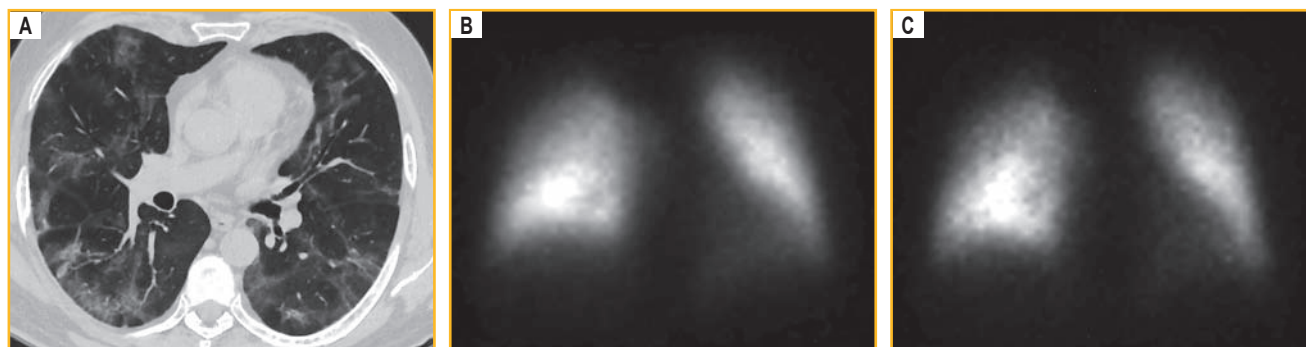


Рис. 3. Данные больного Ш. 57 лет. Болеет COVID-19 в тяжелой форме (III степень поражения легких) в декабре 2020 г.: А — данные компьютерной томографии (множественные участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» и зоны консолидации); В — однофотонная эмиссионная компьютерная томография (выполнена через 2 мес. после «выздоровления»). Прямая проекция. Определяется диффузное средней степени выраженности снижение микроциркуляции во всех отделах легких); С — однофотонная эмиссионная компьютерная томография (выполнена через 3 мес. после «выздоровления»). Прямая проекция. Отрицательная динамика. Увеличение диффузных изменений микроциркуляции, преимущественно в нижних долях легких)

Figure 3. Data of patient Sh. 57 years old. He had severe COVID-19 in December 2020 (III degree of lung damage according to computed tomography): A, computed tomography data (multiple areas of compaction of lung tissue, i.e. “ground glass”, and consolidation zones); B, single-photon emission computed tomography (performed 2 months after the “recovery”. Frontal view. A diffuse moderate decrease in microcirculation in all parts of the lungs is determined); C, single-photon emission computed tomography (performed 3 months after the “recovery”. Frontal view. Aggravation. Increased diffuse changes in microcirculation, mainly in the lower lobes of the lungs)

Снижение микроциркуляции в нижних отделах легких является характерной сцинтиграфической картиной при развитии интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ). Прогрессирующее снижение микроциркуляции в нижних отделах, появление локальных зон гипоперфузии с критически низким накоплением РПФ, в течение длительного времени сохраняющиеся

участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», ретикулярные изменения и развитие тракционных бронхоэктазов (рис. 4), снижение диффузионной способности легких и альвеолярного объема могут свидетельствовать о формировании фиброзных изменений с последующим исходом в вирус-ассоциированное ИЗЛ.

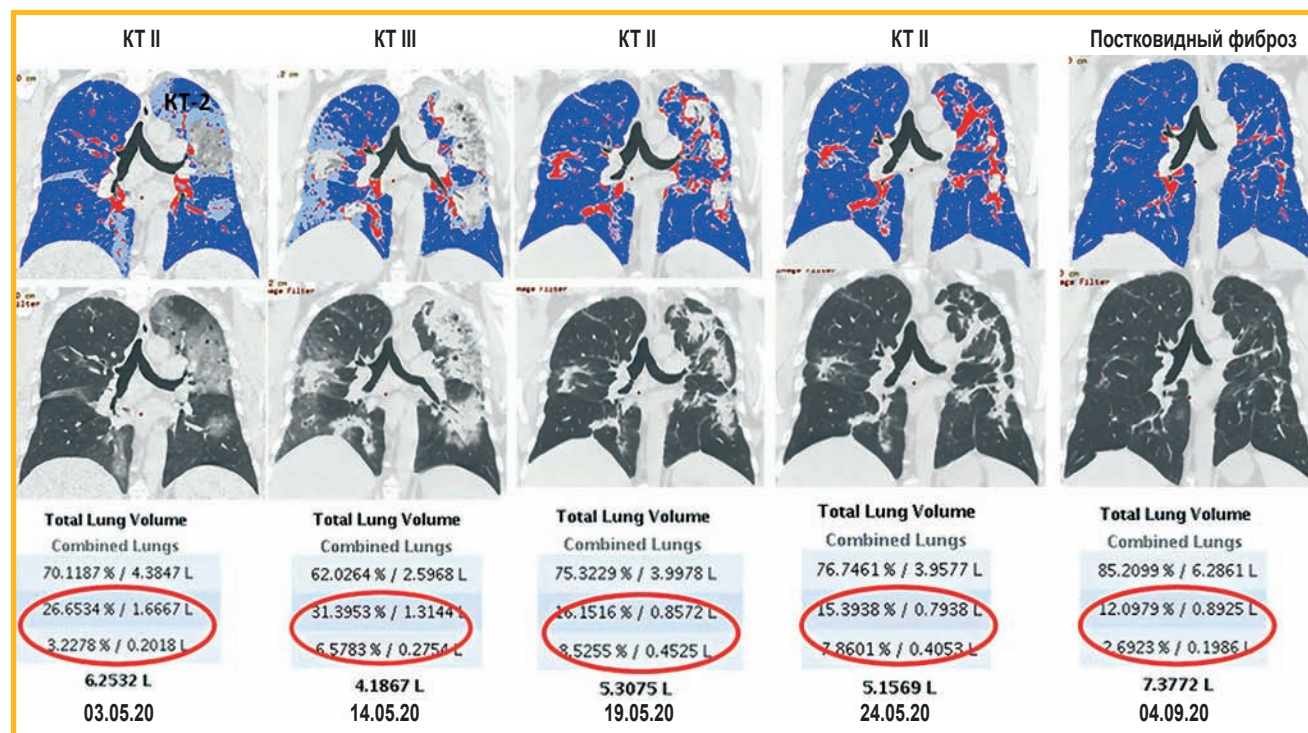


Рис. 4. Этапы формирования фиброзных изменений у пациента с COVID-19-ассоциированным поражением легких: 03.05.20 (II степень распространенности процесса) — 26,6 % поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии; 14.05.20 — нарастание изменений до 40 % (31,6 % — «матовое стекло» и ретикуляция + 6,5 % — консолидация); 19.05.20 и 24.05.20 — постепенный регресс, но с сохранением через 4 мес. от начала заболевания (04.09.20) двусторонних интерстициальных изменений — формирование фиброза (12,9 % сохраненного объема легочной ткани)

Figure 4. Stages of development of fibrotic lesions in a patient with COVID-19 associated lung damage: May 03, 2021 (II degree — 26.6% of lung tissue damage according to computed tomography); May 14, 2021 — an increase of the lesions up to 40% (31.6% — “ground glass” and reticulation + 6.5% — consolidation); May 19, 2021, and May 24, 2021 — gradual regression, but with bilateral interstitial changes after 4 months from the onset of the disease (September 04, 2020) — formation of fibrosis (12.9% of the retained lung tissue volume)

Обсуждение

У всех обследованных пациентов с сохраняющимися клиническими жалобами на всех этапах ПКП наблюдались изменения в микроциркуляторном звене легких, характерные для проявлений васкулита [20, 21], несмотря на положительный регресс изменений к 3–6-му месяцу ПКП по данным КТ, отмечаемый в работах, проведенных в крупных исследовательских центрах [16–19].

В работах P.F.Sun et al., J.C.Ngai et al., D.S.Hui et al. отмечено, что при COVID-19 легкого и особенно тяжелого течения следует быть внимательными в отношении развития легочного фиброза, который через 3 и 6 мес. после инфицирования выявляется у 36 и 30 % больных соответственно [22–24]. Характерные лучевые признаки развития легочного фиброза — снижение микроциркуляции в нижних отделах легких, появление локальных зон гипоперфузии с критически низким накоплением РФП, длительное время сохраняющиеся участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», ретикулярные изменения и развитие тракционных бронхоэктазов отмечены в 19,1 % случаев.

НКИ может непосредственно способствовать развитию фиброза в легких за счет как минимум 3 механизмов:

- 1-й — нуклеокапсидный белок SARS-CoV-1 непосредственно усиливает сигнал трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), который является мощным профибротическим стимулом. Неизвестно, может ли SARS-CoV-2 иметь такую особенность, однако его нуклеокапсидный белок более чем на 90 % аналогичен белку SARS-CoV-1 [25];
- 2-й — коронавирус способен индуцировать снижение клиренса АПФ-2 в легких, что приводит к нарушению регуляции TGF- β и фактора роста соединительной ткани (*connective tissue growth factor* — CTGF) [26];
- 3-й механизм обусловлен влиянием провоспалительных цитокинов, в т. ч. IL-1, TNF, которые являются сильными индукторами синтеза гиалуроновой кислоты-2 (HAS2), CD31⁺ в эндотелии, молекул адгезии (EPCAM⁺) в альвеолах, рекрутируются и делятся фибробласты [27, 28].

В сыворотке крови у пациентов при тяжелом течении COVID-19 отмечается значительное повышение уровня цитокинов Th1 и Th2. Цитокины Th2-типа оказывают противовоспалительное действие, а IL-10 является ингибитором синтеза цитокинов. Эти цитокины Th2-типа, такие как IL-4, IL-6 и IL-13, стимулируют В-лимфоциты для продуцирования иммуноглобулина, а также стимулируют синтез коллагена фибробластов. Следовательно, неблагоприятная реакция цитокинов Th2 на стимуляцию фиброза значительно усиливается и риск легочного фиброза у пациентов с тяжелой формой COVID-19 повышается [29].

Заключение

По результатам исследования сделаны следующие выводы:

- у всех обследованных в ПКП пациентов, независимо от степени тяжести по данным КТ, выявляются нарушения микроциркуляции;
- прогрессирующее снижение микроциркуляции в нижних отделах легких, появление локальных зон гипоперфузии с критически низким накоплением РФП, длительное время сохраняющиеся участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», ретикулярные изменения и развитие тракционных бронхоэктазов, снижение диффузионной способности легких и альвеолярного объема могут свидетельствовать о формировании фиброзных изменений с последующим исходом в вирус-ассоциированное ИЗЛ.

Литература

1. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L.C. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* 2004; 203 (2): 631–637. DOI: 10.1002/path.1570.
2. Chen L., Li X., Chen M. et al. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc. Res.* 2020; 116 (6): 1097–1100. DOI: 10.1093/cvr/cvaa078.
3. Bombardini T., Picano E. Angiotensin-converting enzyme 2 as the molecular bridge between epidemiologic and clinical features of COVID-19. *Can. J. Cardiol.* 2020; 36 (5): 784.e1–784.e2. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.03.026.
4. Li X.C., Zhang J., Zhuo J.L. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacol. Res.* 2017; 125 (Pt A): 21–38. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.06.005.
5. Zhang H., Penninger J.M., Li Y. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (4): 586–590. DOI: 10.1007/s00134-020-05985-9.
6. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020; 181 (2): 271–280.e278. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
7. Raj V.S., Mou H., Smits S.L. et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature.* 2013; 495 (7440): 251–254. DOI: 10.1038/nature12005.
8. Huertas A., Montani D., Savale L. et al. Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (1): 2001634. DOI: 10.1183/13993003.01634-2020.
9. Петрищев Н.Н., Халепов О.В., Вавиленкова Ю.А., Власов Т.Д. COVID-19 и сосудистые нарушения (обзор литературы). *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2020; 19 (3): 90–98. DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98.
10. Teuwen L.A., Geldhof V., Pasut A., Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20 (7): 389–391. DOI: 10.1038/s41577-020-0343-0.
11. Xu P., Zhou Q., Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann. Hematol.* 2020; 99 (6): 1205–1208. DOI: 10.1007/s00277-020-04019-0.
12. Воробьев П.А., Момот А.П., Зайцев А.А. и др. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при инфекции COVID-19. *Терапия.* 2020; (5): 25–34. DOI: 10.18565/therapy.2020.5.25-34.
13. Галстян Г.М. Коагулопатия при COVID-19. *Пульмонология.* 2020; 30 (5): 645–657. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657.
14. Hunt B., Retter A., McClintock C. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. *Thrombosis UK.* March 25, 2020. Available at: <https://thrombosisuk.org/downloads/T&H%20and%20COVID.pdf>

15. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (2): 120–128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
16. Устюжанин Д.В., Белькинд М.Б., Гаман С.А. и др. КТ-картина коронавирусной болезни: результаты по итогам работы COVID-центра на базе НМИЦ кардиологии. *Российский электронный журнал лучевой диагностики.* 2020; 10 (2): 27–38. DOI: 10.21569/2222-7415-2020-10-2-27-38.
17. Agricola E., Beneduce A., Esposito A. et al. Heart and lung multimodality imaging in COVID-19. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2020; 13 (8): 1792–1808. DOI: 10.1016/j.jcmg. 2020.05.017.
18. Shi H., Han X., Jiang N. et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20 (4): 425–434. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4.
19. Петриков С.С., Попова И.Е., Муслимов Р.Ш. и др. Возможности компьютерной томографии в оценке степени поражения легких у больных COVID-19 в условиях динамического наблюдения. *Российский электронный журнал лучевой диагностики.* 2020; 10 (2): 14–26. DOI: 10.21569/2222-7415-2020-10-2-14-26.
20. Martini R. The compelling arguments for the need of microvascular investigation in COVID-19 critical patients. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2020; 75 (1): 27–34. DOI: 10.3233/CH-200895.
21. Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L. et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol.* 2020; 7 (8): e575–582. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7.
22. Sun P., Qie S., Liu Z. et al. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A single arm meta-analysis. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (6): 612–617. DOI: 10.1002/jmv.25735.
23. Ngai J.C., Ko F.W., Ng S.S. et al. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology.* 2010; 15 (3): 543–550. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01720.x.
24. Hui D.S., Joynt G.M., Wong K.T. et al. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors. *Thorax.* 2005; 60 (5): 401–409. DOI: 10.1136/thx.2004.030205.
25. Tilocca B., Soggiu A., Sanguinetti M. et al. Comparative computational analysis of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein epitopes in taxonomically related coronaviruses. *Microbes. Infect.* 2020; 22 (4–5): 188–194. DOI: 10.1016/j.micinf.2020.04.002.
26. Zuo W., Zhao X., Chen Y.G. SARS coronavirus and lung fibrosis. In: Lal S. (ed.). *Molecular biology of the SARS-coronavirus.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2010: 247–258. DOI: 10.1007/978-3-642-03683-5_15.
27. Bell T.J., Brand O.J., Morgan D.J. et al. Defective lung function following influenza virus is due to prolonged, reversible hyaluronan synthesis. *Matrix Biol.* 2019; 80: 14–28. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.06.006.
28. Wang J., Wang B.J., Yang J.C. et al. [Research advances in the mechanism of pulmonary fibrosis induced by coronavirus disease 2019 and the corresponding therapeutic measures]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2020; 36 (8): 691–697. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200307-00132 (in Chinese).
29. He X., Zhang L., Ran Q. et al. Integrative bioinformatics analysis provides insight into the molecular mechanisms of 2019-nCoV. *MedRxiv.* 2020 [Preprint. Posted: February 05, 2020]. DOI: 10.1101/2020.02.03.20020206.
30. of COVID-19. *Can. J. Cardiol.* 2000; 36 (5): 784.e1–784.e2. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.03.026.
31. Li X.C., Zhang J., Zhuo J.L. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacol. Res.* 2017; 125 (Pt A): 21–38. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.06.005.
32. Zhang H., Penninger J.M., Li Y. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (4): 586–590. DOI: 10.1007/s00134-020-05985-9.
33. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020; 181 (2): 271–280.e278. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
34. Raj V.S. Mou H., Smits S.L. et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature.* 2013; 495 (7440): 251–254. DOI: 10.1038/nature12005.
35. Huertas A., Montani D., Savale L. et al. Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (1): 2001634. DOI: 10.1183/13993003.01634-2020.
36. Petrishchev N.N., Khalepo O.V., Vavilenkova Yu.A., Vlasov T.D. [COVID-19 and vascular disorders (literature review)]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya.* 2020; 19 (3): 90–98. DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98 (in Russian).
37. Teuwen L.A., Geldhof V., Pasut A., Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20 (7): 389–391. DOI: 10.1038/s41577-020-0343-0.
38. Xu P., Zhou Q., Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann. Hematol.* 2020; 99 (6): 1205–1208. DOI: 10.1007/s00277-020-04019-0.
39. Vorob'ev P.A., Momot A.P., Zaytsev A.A. et al. [Disseminated intravascular blood coagulation syndrome in case of COVID-19 infection]. *Terapiya.* 2020; (5): 25–34. DOI: 10.18565/therapy.2020.5.25-34 (in Russian).
40. Galstyan G.M. [Coagulopathy in COVID-19]. *Pul'monologiya.* 2020; 30 (5): 645–657. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657 (in Russian).
41. Hunt B., Retter A., McClintock C. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. *Thrombosis UK.* March 25, 2020. Available at: <https://thrombosisuk.org/downloads/T&H%20and%20COVID.pdf>
42. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (2): 120–128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
43. Ustjuzhanin D.V., Bel'kind M.B., Gaman S.A. et al. [CT findings of coronavirus disease: results by experience of the COVID-center in the National Medical Research Center of Cardiology]. *Rossiyskiy elektronnyy zhurnal luchevoj diagnostiki.* 2020; 10 (2): 27–38. DOI: 10.21569/2222-7415-2020-10-2-27-38 (in Russian).
44. Agricola E., Beneduce A., Esposito A. et al. Heart and lung multimodality imaging in COVID-19. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2020; 13 (8): 1792–1808. DOI: 10.1016/j.jcmg. 2020.05.017.
45. Shi H., Han X., Jiang N. et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20 (4): 425–434. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4.
46. Petrikov S.S., Popova I.E., Muslimov R.Sh. et al. [Computer tomography in assessing and monitoring the degree of lung injury due to COVID-19]. *Rossiyskiy elektronnyy zhurnal luchevoj diagnostiki.* 2020; 10 (2): 14–26. DOI: 10.21569/2222-7415-2020-10-2-14-26 (in Russian).
47. Martini R. The compelling arguments for the need of microvascular investigation in COVID-19 critical patients. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2020; 75 (1): 27–34. DOI: 10.3233/CH-200895.
48. Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L. et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol.* 2020; 7 (8): e575–582. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7.
49. Sun P., Qie S., Liu Z. et al. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A single arm meta-analysis. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (6): 612–617. DOI: 10.1002/jmv.25735.

Поступила: 07.07.21
Принята к печати: 13.09.21

References

1. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L.C. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* 2004; 203 (2): 631–637. DOI: 10.1002/path.1570.
2. Chen L., Li X., Chen M. et al. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc. Res.* 2020; 116 (6): 1097–1100. DOI: 10.1093/cvr/cvaa078.
3. Bombardini T., Picano E. Angiotensin-converting enzyme 2 as the molecular bridge between epidemiologic and clinical features

23. Ngai J.C., Ko F.W., Ng S.S. et al. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology*. 2010; 15 (3): 543–550. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01720.x.
24. Hui D.S., Joynt G.M., Wong K.T. et al. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors. *Thorax*. 2005; 60 (5): 401–409. DOI: 10.1136/thx.2004.030205.
25. Tilocca B., Soggiu A., Sanguinetti M. et al. Comparative computational analysis of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein epitopes in taxonomically related coronaviruses. *Microbes. Infect.* 2020; 22 (4–5): 188–194. DOI: 10.1016/j.micinf.2020.04.002.
26. Zuo W., Zhao X., Chen Y.G. SARS coronavirus and lung fibrosis. In: Lal S. (ed.). *Molecular biology of the SARS-coronavirus*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2010: 247–258. DOI: 10.1007/978-3-642-03683-5_15.
27. Bell T.J., Brand O.J., Morgan D.J. et al. Defective lung function following influenza virus is due to prolonged, reversible hyaluronan synthesis. *Matrix Biol.* 2019; 80: 14–28. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.06.006.
28. Wang J., Wang B.J., Yang J.C. et al. [Research advances in the mechanism of pulmonary fibrosis induced by coronavirus disease 2019 and the corresponding therapeutic measures]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2020; 36 (8): 691–697. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200307-00132 (in Chinese).
29. He X., Zhang L., Ran Q. et al. Integrative bioinformatics analysis provides insight into the molecular mechanisms of 2019-nCoV. *MedRxiv*. 2020 [Preprint. Posted: February 05, 2020]. DOI: 10.1101/2020.02.03.20020206.

Received: July 07, 2021

Accepted for publication: September 13, 2021

Информация об авторах / Author Information

Золотническая Валентина Петровна — д. б. н., старший научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-63-13; e-mail: zolotnitskaja68@yandex.ru (SPIN-код: 9168-0286; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7982-3805>)

Valentina P. Zolotnitskaya, Doctor of Biology, Senior Researcher, Research Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-63-13; e-mail: zolotnitskaja68@yandex.ru (SPIN-code: 9168-0286; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7982-3805>)

Титова Ольга Николаевна — д. м. н., профессор, директор Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-68-40; e-mail: titova-on@mail.ru (SPIN-код: 4801-4985; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>)

Olga N. Titova, Doctor of Medicine, Professor, Director of Research Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-68-40; e-mail: titova-on@mail.ru (SPIN-code: 4801-4985; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>)

Кузубова Наталья Анатольевна — д. м. н., заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-66-06; e-mail: kuzubova@mail.ru (SPIN-код: 4461-0180; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>)

Nataliya A. Kuzubova, Doctor of Medicine, Deputy Director for Research, Research Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-66-06; e-mail: kuzubova@mail.ru (SPIN-code: 4461-0180; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>)

Амосова Ольга Викторовна — ординатор кафедры рентгенологии и радиационной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-63-01; e-mail: amosova-ol@mail.ru (SPIN-код: 9577-4967; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-7435>)

Olga V. Amosova, Resident of the Department of Radiology and Radiation Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-63-01; e-mail: amosova-ol@mail.ru (SPIN-code: 9577-4967; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-7435>)

Сперанская Александра Анатольевна — д. м. н., профессор кафедры рентгенологии и радиационной медицины с рентгенологическим и радиологическим отделениями Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-63-03; e-mail: a.spera@mail.ru (SPIN-код: 8245-2730; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8322-4509>)

Aleksandra A. Speranskaya, Doctor of Medicine, Professor, Department of Radiology and Radiation Medicine with X-ray and Radiological Departments, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-63-03; e-mail: a.spera@mail.ru (SPIN-code: 8245-2730; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8322-4509>)

Участие авторов

Золотническая В.П. — написание текста

Титова О.Н., Кузубова Н.А., Золотническая В.П. — концепция и дизайн исследования

Золотническая В.П., Амосова О.В., Сперанская А.А. — сбор и обработка материала

Кузубова Н.А., Золотническая В.П. — статистическая обработка; редактирование текста

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, ответственны за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Zolotnitskaya V.P. — writing the text

Titova O.N., Kuzubova N.A., Zolotnitskaya V.P. — study concept and design

Zolotnitskaya V.P., Amosova O.V., Speranskaya A.A. — collection and processing of the material

Kuzubova N.A., Zolotnitskaya V.P. — statistical analysis; text editing

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication, are responsible for the integrity of all parts of the article.