

НАРУШЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В ЛЕГКИХ ПО ДАННЫМ ПЕРФУЗИОННОЙ ОФЭКТ У ПАЦИЕНТОВ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ

Золотницкая В.П., Амосов В.И., Титова О.Н., Агафонов А.О., Амосова О.В.

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России. г. Санкт-Петербург, Россия.

Учитывая влияние вируса SARS-CoV-2 на сосудистую систему легких, проявляющееся развитием эндотелиита, васкулита, тромбозов и коагулопатий, одним из ведущих направлений лучевого обследования может стать исследование микроциркуляции методом ОФЭКТ.

Цель исследования. Оценить изменения в микроциркуляторном русле легких у пациентов, перенесших COVID-19, в разные сроки от начала заболевания.

Материалы и методы. Проанализированы данные ОФЭКТ-исследований 170 пациентов с перенесенной коронавирусной инфекцией разной тяжести течения с мая 2020 года по июнь 2021 года. Были сопоставлены результаты ОФЭКТ, КТ, ФВД, показатели уровня Д-димера, фибриногена.

Результаты. У всех пациентов были выявлены изменения микроциркуляции в легких в постковидном периоде. Степень выраженности нарушений микроциркуляции имела достоверную зависимость ($p < 0,05$, $r = 0,76$) от степени поражения легочной паренхимы и среднюю корреляционную зависимость ($r = 0,51$) от сроков постковидного периода. У пациентов с хроническими заболеваниями легких микроциркуляция снижалась до критических цифр, общий уровень снижения – до 30% и более по сравнению с доковидным периодом ($p = 0,034$). Признаки ТЭЛА/микротромбозов достоверно чаще ($p < 0,05$, $r = 0,82$) встречались у больных с более тяжелым течением заболевания. Выявление мелких, субсегментарного уровня, дефектов микроциркуляции треугольной формы, с частично восстановленным кровотоком, коррелировало в высокой степени ($r = 0,84$) с повышением уровня фибриногена ($4,6 \pm 1,8$ мг/л) и указывало на последствия перенесенной ТЭЛА, а повышение уровня Д-димера (1750 ± 215 нг/мл) с наличием треугольной формы дефектов накопления РФП коррелировало в высокой степени ($r = 0,88$) с ТЭЛА.

Выводы. Нарушения микроциркуляции в легких сохраняются длительное время. Они выявляются у больных не зависимо от тяжести течения патологического процесса, увеличиваются при динамическом исследовании; дефицит перфузии зависит от степени поражения легочной паренхимы. У пациентов, перенесших COVID-19 с развитием тромбозов, выявляются признаки перенесенной ТЭЛА и формируются зоны локального пневмосклероза.

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

Контактный автор: Золотницкая В.П., e-mail: zolotnitskaja68@yandex.ru

Для цитирования: Золотницкая В.П., Амосов В.И., Титова О.Н., Агафонов А.О., Амосова О.В. Нарушения микроциркуляции в легких по данным перфузионной ОФЭКТ у пациентов в постковидном периоде. REJR 2021; 11(2):8-18. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-8-18.

Статья получена: 09.06.21

Статья принята: 25.06.21

DISORDERS OF MICROCIRCULATION IN THE LUNGS ACCORDING TO PERFUSION SPECT DATA IN PATIENTS IN POST COVID-19 CONDITION

Zolotnitskaya V.P., Amosov V.I., Titova O.N., Agafonov A.O., Amosova O.V.

I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University. Saint Petersburg, Russia.

Considering the influence of the SARS-CoV-2 virus on the pulmonary vascular system, manifested by the development of endotheliitis, vasculitis, thrombosis and coagulopathies, one of the leading directions of radiological examination may be the study of microcirculation by SPECT.

Purpose. To assess changes in the microvasculature of the lungs of patients who have undergone COVID infection at different times from the onset of the disease.

Material and methods. SPECT data were analyzed in 170 patients with previous coronavirus infection from May 2020 to June 2021 of varying severity. The results of SPECT, MSCT, FVD and coagulation hemostasis (D-dimer, fibrinogen) were compared.

Results. All patients were found to have changes in microcirculation in the lungs in the post-coid period. The severity of microcirculation disorders had a significant dependence ($p < 0.05$, $r = 0.76$) on the degree of damage to the pulmonary parenchyma and an average correlation dependence ($r = 0.51$) on the timing of the postcoid period. Signs of PE / microthrombosis changes were significantly more frequent ($p < 0.05$, $r = 0.82$) in patients with a more severe course of the disease. In patients with CLD, microcirculation decreased to critical levels, the overall level of decrease was up to 30% or more compared to the dock period ($p = 0.034$). The detection of small subsegmental level of triangular microcirculation defects, with partially restored blood flow, correlated to a high degree ($r = 0.84$) with an increase in the level of fibrinogen ($4.6 + 1.8$ mg / l) and indicated the consequences of PE, and an increase in the level of D-dimer ($1750 + 215$ ng / ml) with the presence of a triangular shape of defects in the accumulation of radiopharmaceuticals correlated to a high degree ($r = 0.88$) with PE.

Conclusion. Disorders of microcirculation in the lungs persist for a long time. They are detected in patients, regardless of the severity of the course of the pathological process, they increase during a dynamic study in patients, the deficit of perfusion depends on the degree of damage to the pulmonary parenchyma. The SARS-CoV-2 virus has a detrimental effect on the state of blood circulation in patients with chronic lung diseases. In patients who have undergone COVID-19 with the development of thrombosis, signs of postponed pulmonary embolism are revealed and zones of local pneumosclerosis are formed.

Keywords: SARS-CoV-2 virus, endothelial dysfunction, microcirculation, single-photon emission computed tomography.

Corresponding author: Zolotnitskaia V.P. e-mail: zolotnitskaja68@yandex.ru

For citation: Zolotnitskaya V.P., Amosov V.I., Titova O.N., Agafonov A.O., Amosova O.V. Disorders of microcirculation in the lungs according to perfusion SPECT data in patients in post COVID-19 condition. REJR 2021; 11(2):8-18. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-8-18.

Received: 09.06.21

Accepted: 25.06.21

В настоящее время постковидный синдром внесён в Международную классификацию болезней (МКБ-10) в формулировке «Post-COVID-19 condition». По данным ВОЗ до 20% людей, перенёвших коронавирусную инфекцию, страдают от долгосрочных симптомов, длящихся до 12 недель и, в 2,3% случаев, дольше [1]. Пациенты отмечают такие оста-

точные явления инфекции SARS-CoV-2, как утомляемость (53,1%), одышка (43,4%), боль в суставах (27,3%), боль в груди (21,7%), кашель (15,4%) [2, 3]. Снижение качества жизни, оцениваемое по визуальной аналоговой шкале EuroQol, отмечено у 44,1% пациентов. По данным Huang, C. et al. [4] примерно через 6 месяцев после заболевания у 50% пациентов при выполнении КТ органов груд-

ной полости выявляется «матовое стекло» и тракционные бронхоэктазы. Компьютерная томография играет важнейшую роль в диагностике пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2 [5-9]. Однако, учитывая влияние вируса на сосудистую систему легких, проявляющееся развитием эндотелиита, васкулита, тромбозов и коагулопатий [10 - 16], одним из ведущих направлений лучевого обследования может стать исследование микроциркуляции у пациентов в постковидном периоде методом ОФЭКТ.

Цель исследования.

Оценить изменения в микроциркуляторном русле легких у пациентов, перенесших COVID-19, в разные сроки от начала заболевания.

Материалы и методы.

В нашей работе были проанализированы данные ОФЭКТ-исследований, выполненных 170 пациентам, направленным на обследование для оценки изменений кровообращения в легких после доказано перенесенной коронавирусной инфекции, с мая 2020 года по июнь 2021 года. 135 пациентов ранее не имели заболеваний легких, 24 пациента имели хроническую обструктивную болезнь легких и 11 пациентов – интерстициальные заболевания. Амбулаторно поступили 77 пациентов, из стационара – 93. Средний возраст составил 57,6±17,9 лет; мужчин было 79, женщин – 91. Согласно визуальной эмпирической шкале оценки объема поражения легочной паренхимы по результатам МСКТ больные разделены на 4 группы: КТ-1 – 32; КТ-2 – 49; КТ-3 – 54; КТ-4 – 35 пациентов. Критерием включения в работу было заболевание COVID-19.

У всех пациентов оценивались результаты комплексного лучевого исследования: рентгенологическое исследование органов грудной клетки, компьютерная томография (МСКТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), а также показатели вентиляционной функции легких, результаты лабораторных исследований – Д-димер (маркер гиперкоагуляции) и другие показатели коагуляционного гемостаза (фибриноген, протромбиновый индекс).

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

Основной задачей радиологического исследования легких у больных являлось выявление тромбоза эмболии мелких ветвей легочной артерии, в том числе скинтиграфиче-

ских признаков перенесенной ТЭЛА или thrombosis in situ, а также выявление степени изменений микроциркуляции на фоне перенесенной коронавирусной инфекции.

ОФЭКТ проводили на двухдетекторной гамма-камере Philips Forte 2005 (USA). Пациенту в положении сидя внутривенно вводили радиофармацевтический препарат (РФП) в дозе 1,0-1,5 мБк на 1 кг веса. Обследование проводили в положении лежа в течение 10-12 минут по программе Lung Spect, в положении детекторов 180 градусов, орбита эллиптическая, 32 азимута, 40 секунд на угол. Обработка исследования проводилась с использованием высокочастотного фильтра Furge, трансформации по методу Henning. Для автоматической обработки информации скинтиграфического исследования использовали компьютерную программу «Анализатор изображений перфузионной скинтиграфии легких (LungScintAnalyser)» [17], позволяющую получать информацию о степени изменения кровотока в % к норме. Расчет показателей накопления радиофармпрепарата проводился в 50 участках каждого легкого. При анализе результатов компьютерной обработки учитывалась интенсивность накопления γ -квантов радиофармпрепарата на скинтиграмме при удалении от нормы: снижение отмечалось синим цветом, а повышение – красным. Границы нормы в пределах от 0,85 до 1,15, гипоперфузия – от 0,3 до 0,7, гиперперфузия – от 1,3 и выше. Значения меньше 0,3 принимались как дефект накопления.

Были сопоставлены результаты ОФЭКТ-исследований пациентов с хроническими заболеваниями легких до заболевания COVID-19 и после, а также проанализированы результаты исследований по развитию осложнений: ТЭЛА мелких ветвей/ thrombosis in situ, поствоспалительный пневмосклероз. Скитиграфические признаки ТЭЛА мелких ветвей – треугольной формы дефекты перфузии сегментарного уровня; скитиграфические признаки микротромбоза – треугольной формы дефекты перфузии субсегментарного уровня; перенесенной ТЭЛА – треугольной формы дефекты перфузии сегментарного/субсегментарного уровня с частично восстановленным кровотоком. В легочной паренхиме выявлялись участки консолидации легочной ткани неправильной треугольной формы, широким основанием прилежащие к костальной плевре. Скитиграфические признаки поствоспалительного пневмосклероза – дефекты перфузии линейной и неправильной формы. Изменения микроциркуляции в легких сопоставлялись с ре-

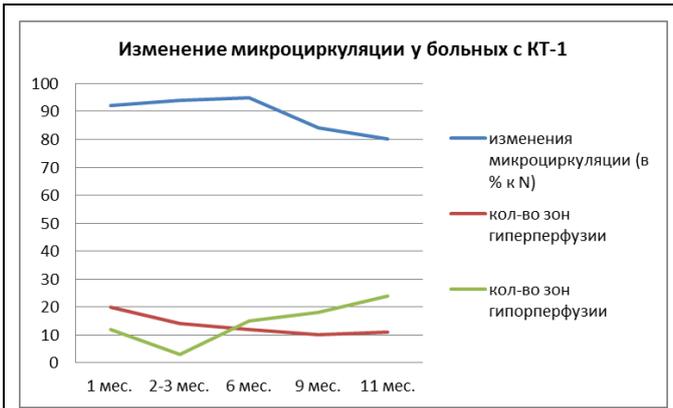


Рис. 1 (Fig. 1)

Рис. 1. Диаграмма.

Отражены изменения показателей микроциркуляции у пациентов, перенесших пневмонию в легкой форме, вызванную вирусом SARS-CoV-2, на разных этапах постковидного периода.

Fig. 1. Diagram.

Histogram reflecting the level of changes in microcirculation indices in patients who underwent mild pneumonia caused by the SARS-CoV-2 virus at different stages of the postcoid period.

результатами МСКТ.

Статистический анализ. Обработка результатов исследования проводилась с использованием программы Statistica-10. Для проверки распределения переменных на нормальность использовался критерий Шапиро-Уилка. Различия между группами оценивались с помощью метода Вилкоксона-Манна-Уитни. Частотные события оценивались с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Полученные результаты считались статистически значимыми на уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение.

При обследовании пациентов с клиническими признаками «постковидного синдрома» и без патологии органов дыхания по данным радиологического исследования были выявлены изменения микроциркуляции в легких у всех обследуемых, не зависимо от тяжести течения заболевания. Однако показатели изменений кровообращения имели отличия (рис. 1). У пациентов, перенесших инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2, в легкой форме, мы выявляли изменения микроциркуляции, характерные для проявлений васкулита, т.е. характерные участки сниженной перфузии. Показатели микроциркуляции в раннем постковидном периоде находились в пределах нормы (95,2+1,4%), однако имело место чередование зон гипо- и гиперперфузии, а с 6-го месяца постковид-

ного периода микроциркуляция снижалась до 80,5+2,3%. Снижение общего кровотока происходило на фоне увеличения количества зон гипоперфузии и снижения количества участков гиперперфузии, что указывает на снижение компенсаторного внутрилегочного шунтирования крови. Учитывая, что число пациентов, обследованных через 11 месяцев от начала болезни, было небольшим (n=4), уверенно говорить об однозначном снижении микроциркуляции не представляется возможным. На данный период времени можно лишь отметить общую тенденцию к снижению микроциркуляции у наблюдаемых пациентов.

У пациентов, перенесших данное инфекционное заболевание в более тяжелой форме, мы выявляли существенные изменения кровотока, причем эти изменения нарастают при наблюдении в динамике.

Клиническое наблюдение: пациент Н., 59 лет, болел в декабре 2020 г. COVID-19 в тяжелой форме (КТ-4) (рис. 1 а). Поступил с жалобами на быструю утомляемость, одышку при незначительной физической нагрузке, сохраняющийся сухой кашель, потливость по ночам. Через 3 месяца после «выздоровления» при выполнении ФВД – рестриктивные изменения: DL- 67%, VA- 78,9%; МОС25 – 44,8%. Уровень Д-димера – 590 нг/мл, фибриноген – 4,7 мг/л. При проведении ОФЭКТ через 2 месяца от начала заболевания выявлялись диффузные нарушения микроциркуляции, наиболее значимые изменения отмечались в нижних отделах легких, с минимальным уровнем накопления 35% от нормы. Через 2 месяца при повторном обследовании изменения микроциркуляции прогрессировали (рис. 2 а, б), увеличилось количество зон с низким накоплением радиофармпрепарата (30-40% от нормы), причем наибольший прирост изменений наблюдается в нижних отделах легких, что подтверждается результатами расчета изменений микроциркуляции с помощью компьютерной программы LungScintAnalyser (рис. 2 г, д).

При анализе клинико-лабораторных данных было отмечено, что спровоцированное вирусом SARS-CoV-2 поражение легких, с последующим исходом в вирус-ассоциированные интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ), было отмечено у 18,5% (25 пациентов), что подтверждалось результатами функционального исследования легких: снижением диффузионной способности легких, уменьшением альвеолярного объема и сохраняющимися изменениям в паренхиме легких с формированием зон пнев-

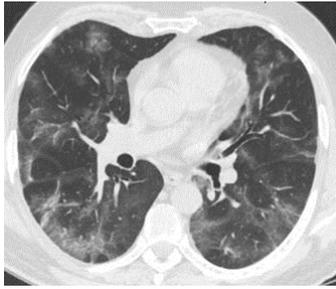


Рис. 2 а (Fig. 2 а)

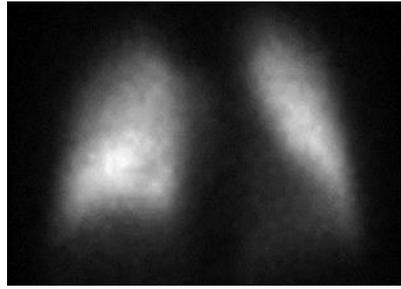


Рис. 2 б (Fig. 2 б)

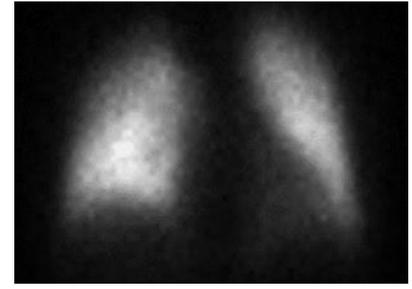


Рис. 2 в (Fig. 2 с)

	правое						левое					
	0,790249	0,839545	1,183264	0,737997	0,701187		1,072685	1,071023	0,92719	0,623023	0,674142	
	0,832365	1,274762	1,281512	0,995554	0,704133		0,998681	1,194189	1,074234	0,870699	0,74669	
	0,953196	1,227808	1,227999	1,216957	1,132309		0,958959	1,214125	1,20489	1,006538	0,834375	
	1,314286	1,272419	1,220218	1,152299	1,20385		0,857107	1,042338	1,257462	1,159419	0,741981	
	1,216752	1,325709	1,274725	1,161709	1,066443		0,815464	0,755503	1,168462	1,27204	0,789746	
	1,341326	1,456278	1,250398	1,153471	1,029972		0,915508	0,654841	0,851341	1,189292	0,900902	
	1,315622	1,155373	0,955109	1,082476	0,896535		0,920092	0,741525	0,556559	0,792879	0,869732	
	0,931304	0,606823	0,484378	0,608496	0,683598		0,906475	0,836481	0,619419	0,54162	0,715705	
	0,569228	0,40278	0,353218	0,395505	0,573152		0,903821	0,93352	0,71426	0,43793	0,501531	
	0,637258	0,581291	0,548979	0,524957	0,717245		1,163798	1,089865	0,804569	0,473361	0,377949	
среднее	0,990159	1,014279	0,977798	0,902942	0,870842	0,95124	0,951259	0,953341	0,917839	0,83668	0,715276	0,874879
макс	1,341326	1,456278	1,281512	1,216957	1,20385	1,456278	1,163798	1,214125	1,257462	1,27204	0,900902	1,27204
мин	0,569228	0,40278	0,353218	0,395505	0,573152	0,353218	0,815464	0,654841	0,556559	0,43793	0,377949	0,377949

Рис. 2 г (Fig. 2 д)

	правое легкое						левое легкое					
	0,557301	0,428959	0,815534	0,745364	0,926852		1,126573	1,242125	0,882155	0,381915	0,593946	
	0,582996	0,45365	0,771909	0,757526	0,55348		1,127826	1,294836	0,853659	0,608894	0,786213	
	0,806878	0,940133	0,93885	1,016517	0,836134		1,117288	1,167942	1,240895	0,996899	0,824859	
	0,985433	0,960102	0,958421	1,061404	0,937788		0,795389	1,069552	1,186541	1,062816	0,733228	
	0,932658	1,036489	1,110571	1,058655	0,822631		0,644872	0,672897	1,06247	1,078873	0,782172	
	1,143691	1,226358	1,188034	0,994496	0,635387		0,568719	0,400932	0,681882	0,980114	0,808889	
	1,311831	1,250452	1,191761	0,901206	0,513805		0,50489	0,30063	0,341865	0,683057	0,849516	
	1,188543	0,876014	0,814094	0,651959	0,438169		0,526913	0,317699	0,307679	0,507326	0,805075	
	0,99486	0,607127	0,459381	0,410177	0,408632		0,623741	0,448834	0,402871	0,508641	0,880609	
	0,901206	0,594129	0,307679	0,541845	0,68252		1,175658	0,814198	0,563208	0,603922	0,501531	
среднее	0,94054	0,837341	0,855623	0,813915	0,67554	0,824592	0,821187	0,772964	0,752322	0,741246	0,756604	0,768865
макс	1,311831	1,250452	1,191761	1,061404	0,937788	1,311831	1,175658	1,294836	1,240895	1,078873	0,880609	1,294836
мин	0,557301	0,428959	0,307679	0,410177	0,408632	0,307679	0,50489	0,30063	0,307679	0,381915	0,501531	0,30063

Рис. 2 д (Fig. 2 е)

Рис. 2. Пациент Н., 59 лет. Болел COVID-19 в тяжелой форме (КТ-4).

а – КТ, аксиальная плоскость. Множественные участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» и зоны консолидации. б – ОФЭКТ легких через 2 месяца после «выздоровления», прямая проекция. Определяется диффузное снижение микроциркуляции (средней степени выраженности) во всех отделах легких. в – ОФЭКТ легких через 4 месяца после «выздоровления», прямая проекция. Отрицательная динамика: увеличение диффузных изменений микроциркуляции, преимущественно в нижних долях легких. г – Компьютерная обработка результатов ОФЭКТ легких через 2 месяца после «выздоровления» (средние значения микроциркуляции – 95% к норме справа, 87% – слева). д – Компьютерная обработка результатов ОФЭКТ легких через 4 месяца после «выздоровления» (средние значения микроциркуляции – 82,4% к норме справа, 76,8% – слева).

Fig. 2. Patient N., 59 years old, was ill with severe COVID-19 (CT-4).

а – СТ, axial slice. Multiple areas of "ground glass" compaction of lung tissue and consolidation zones. б – SPECT study performed 2 months after "recovery". Direct projection. Determined by a diffuse moderate decrease in microcirculation in all parts of the lungs. в – SPECT study performed 4 months after "recovery". Direct projection. Negative dynamics. An increase in diffuse changes in microcirculation, mainly in the lower lobes of the lungs. д – Computer processing of the results of SPECT of the lungs 2 months after "recovery" (mean values of microcirculation – 95% to the norm on the right; 87% – on the left). е – Computer processing of the results of SPECT of the lungs 4 months after "recovery" (mean values of microcirculation – 82.4% to the norm on the right; 76.8% – on the left).

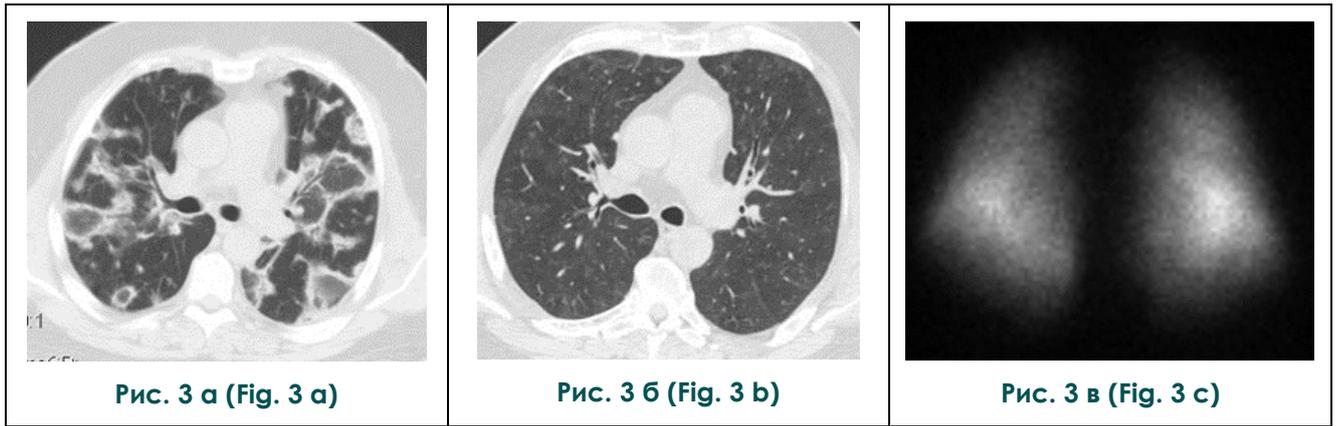


Рис. 3 а (Fig. 3 a)

Рис. 3 б (Fig. 3 b)

Рис. 3 в (Fig. 3 c)

	Левое легкое						Правое легкое					
	0,358595	0,277197	0,706472	0,86227	0,808808		0,617483	0,753846	0,818855	0,34539	0,558455	
	0,363698	0,285036	0,688441	0,780179	0,723443		0,556522	0,667814	0,70552	0,56898	0,628272	
	0,464021	0,633167	0,685752	0,616717	0,552101		0,528814	0,735302	1,002497	0,885736	0,619774	
	0,553543	0,67551	0,649013	0,617544	0,532488		0,628242	0,729614	0,922406	0,828932	0,539873	
	0,645823	0,798015	0,749771	0,717563	0,566731		0,623077	0,789252	0,945542	0,848803	0,605328	
	0,894915	0,966623	0,893876	0,782171	0,681514		0,653695	0,728644	0,940591	1,0072	0,713778	
	0,933387	0,78271	0,894716	0,83227	0,723737		0,722005	0,71874	0,845596	0,907772	0,903874	
	0,524386	0,508811	0,657368	0,788176	0,810881		0,727177	0,636106	0,724345	0,660756	0,70669	
	0,3	0,418891	0,569115	0,670442	0,684		0,620144	0,666804	0,672079	0,540097	0,471474	
	0,37284	0,436842	0,637907	0,78176	0,622764		0,663158	0,733951	0,736792	0,531127	0,424206	
среднее	0,541121	0,57828	0,713243	0,744909	0,670647	0,64964	0,634031	0,716007	0,831422	0,712479	0,617172	0,702223
макс	0,933387	0,966623	0,894716	0,86227	0,810881	0,966623	0,727177	0,789252	1,002497	1,0072	0,903874	1,0072
мин	0,3	0,277197	0,569115	0,616717	0,532488	0,277197	0,528814	0,636106	0,672079	0,34539	0,424206	0,34539

Рис. 3 г (Fig. 3 d)

Рис. 3. Пациент Д., 53 года. Болел COVID-19 в тяжелой форме (КТ-4).

а – КТ на 10 день заболевания, аксиальная плоскость. б – КТ через 2 месяца после начала заболевания, аксиальная плоскость. в – ОФЭКТ легких через 3 месяца от начала заболевания, сцинтиграмма по задней проекции. г – Компьютерная обработка результатов ОФЭКТ легких через 3 месяца после выздоровления (средние значения микроциркуляции – 70% к норме справа, 64% – слева). Определяется значительное количество участков с гипоперфузией – от 27% от нормы до 69% от нормы.

Fig. 3. Patient D., 53 years old, was ill with severe COVID-19 (CT-4).

a – CT of the lungs, axial section, performed on day 10 of the disease. b – CT of the lungs, axial section, performed 2 months after the onset of the disease. c – SPECT of the lungs, performed 3 months after the onset of the disease, scintigram on the posterior projection. d – Computer processing of the results of SPECT of the lungs 3 months after recovery (mean values of microcirculation – 70% to the norm on the right; 64% – on the left). A significant number of areas with hypoperfusion from 27% of the norm to 69% of the norm are determined.

москлероза и дисковидных ателектазов.

При анализе изменений микроциркуляции в легких на разных сроках постковидного периода у пациентов, перенесших COVID-19 с разной степенью тяжести, были получены данные, указывающие на прогрессирование нарушения перфузии ($p < 0,05$) у больных с вирус-ассоциированными ИЗЛ, причем наибольшие изменения выявлялись в нижне-средних отделах легких, что является характерной сцинтиграфической картиной при развитии ИЗЛ.

Кроме этого, у всех пациентов отмечалось повышение уровня фибриногена, что

коррелировало в высокой степени ($r = 0,76$) со снижением микроциркуляции в легких. Значимые нарушения микроциркуляции в сочетании с нарушениями коагуляционного гемостаза, без признаков ТЭЛА, могут быть объяснены развитием васкулита [18, 19].

Клиническое наблюдение: пациент Д., 53 лет, болел в январе в тяжелой форме (КТ-4).

Поступил на обследование через 3 месяца после «выздоровления» с жалобами на слабость и одышку. При выполнении ФВД отмечалось снижение проходимости мелких бронхов: МОС25 – 42,3%. Увеличен показа-

тель фибриногена до 4,8 мг/л. Других значимых клинико-лабораторных изменений не выявлено. По данным КТ (рис. 3 а, б) отмечается положительная динамика, практически с полным регрессом зон консолидации и «матового стекла». При выполнении ОФЭКТ (рис. 3 в) выявлены нарушения микроциркуляции в обоих легких, преимущественно диффузного характера. При проведении компьютерного расчета изменений (рис. 3 г) выявлено значимое снижение перфузии, определяется значительное количество участков с гипоперфузией от 27% от нормы до 69% от нормы.

Степень выраженности нарушений микроциркуляции имела достоверную зависимость ($p < 0,05$, $r = 0,76$) от степени поражения легочной паренхимы и среднюю корреляционную зависимость ($r = 0,51$) от сроков постковидного периода.

В проведенном исследовании у 107 пациентов (62,9%) на фоне текущего васкулита, что подтверждалось результатами компьютерного расчета дефицита перфузии, мы выявляли признаки ТЭЛА (микротромбозов), проявляющиеся треугольной формой дефектами перфузии сегментарного и субсегментарного уровня. Выявление треугольной

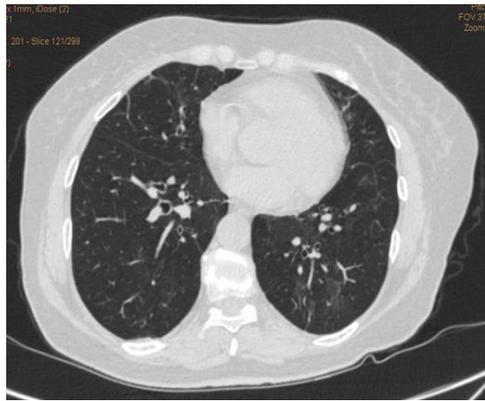


Рис. 4 а (Fig. 4 а)

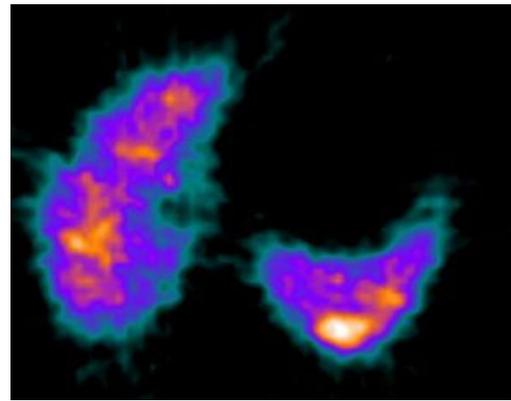


Рис. 4 б (Fig. 4 б)

Правое легкое					Левое легкое				
0,562057	0,645833	0,62602	0,997224	1,125237	0,89599	0,87687	1,002987	0,995741	0,96741
0,747155	0,541964	0,738643	0,850876	1,021759	0,669249	0,523341	0,621963	1,061813	1,119658
0,621072	0,64802	0,76847	0,732962	0,737326	0,520347	0,40741	0,480625	0,873853	0,964966
0,803951	0,778641	0,857645	0,66367	0,498866	0,610189	0,438826	0,473568	0,715215	0,92805
0,89061	0,853631	0,800236	0,529117	0,444225	0,783294	0,594788	0,516054	0,721127	0,89786
0,925278	0,910884	0,82559	0,513837	0,575069	0,769092	0,792465	0,593314	0,754384	0,830769
1,01121	1,056805	0,949286	0,543239	0,670309	0,684296	0,709961	0,602121	0,771424	0,867761
1,102719	1,413427	1,182706	0,624405	0,792725	0,674788	0,523999	0,47583	0,729149	0,83411
1,22903	1,80029	1,48414	0,773613	0,939607	0,586345	0,510217	0,511932	0,733177	0,858091
1,58414	1,359877	1,282068	1,062978	1,002384	0,699431	0,668419	0,739161	1,22903	1,201832
среднее	0,947722	1,000937	0,95148	0,729192	0,882017	0,689302	0,60463	0,601756	0,858491
				0,780751				0,947051	0,740246

Рис. 4 в (Fig. 4 в)

Рис. 4. Пациентка П., 75 лет. Болела COVID-19 в среднетяжелой форме (КТ-3).

а – КТ через 3 месяца от начала заболевания, аксиальная плоскость. Определяются остаточные изменения: единичные зоны «матового стекла». б – ОФЭКТ легких через 3 месяца от начала заболевания, аксиальная плоскость. Выявлен локальный участок гиперперфузии (указан стрелкой). в – Компьютерная обработка результатов ОФЭКТ легких через 3 месяца после выздоровления (средние значения микроциркуляции – 88% к норме справа, 74% – слева). Определяется значительное количество участков с гипоперфузией (40-69% от нормы).

Fig. 4. Patient P., 75 years old. She was sick in moderate-severe form, CT-3.

а – CT of the lungs, axial section, performed 3 months after the onset of the disease. Residual changes are determined – single zones of "frosted glass". б – SPECT of the lungs, performed 3 months after the onset of the disease. Axial slice. Identified a local area of hyperperfusion (indicated by an arrow) в – Computer processing of the results of SPECT of the lungs of direct projection 3 months after recovery (mean values of microcirculation – 88% to the norm on the right; 74% – on the left). A significant number of areas with hypoperfusion are determined (40-69% of the norm).

формы дефектов накопления РФП коррелировало ($r=0,88$) с повышением уровня Д-димера ($1750+215$ нг/мл). Выявление мелких, субсегментарного уровня, треугольной формы дефектов микроциркуляции, с частично восстановленным кровотоком, коррелировало в высокой степени ($r=0,84$) с повышением уровня фибриногена ($4,6+1,8$ мг/л).

Признаки ТЭЛА/микротромбозов/ посттромбоэмболических изменений достоверно чаще ($p<0,05$, $r=0,8$) встречались у больных с более тяжелым течением заболевания. Этому способствует длительная иммобилизация пациентов, наличие сопутствующих заболеваний (заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет), а также изменение сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, что сопровождается активацией фибринолиза, о чем свидетельствует увеличение в крови продукта протео-

тромбоцитов ($100-150 \cdot 10^9/\text{л}$) у значительной части (70-90%) больных, поступающих в стационар в тяжелом состоянии, не приводящее к развитию кровотечений [21], а у 2% заболевших может отмечаться развитие геморрагии [22].

В нашей работе мы сопоставили изменения микроциркуляции в легких у пациентов, перенесших COVID-19 с хроническими заболеваниями легких (ХОБЛ 3ст (GOLD 2020)), интерстициальными заболеваниями легких (саркоидоз 2 ст., $n=2$; неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП), $n=3$) и у пациентов без патологии органов дыхания. Для анализа состояния кровообращения в легких было взято по 5 пациентов из каждой группы, перенесших пневмонию в тяжелой форме (КТ-4), средний возраст $52,3+3,4$ года. Больные с хроническими заболеваниями легких находились по основному заболеванию в состоянии ремиссии длительное время. Проводилось плановое радиологическое обследование. Был проведен расчет нарушений перфузии до заболевания и через 9 месяцев после «выздоровления». У пациентов без патологии органов дыхания состояние микроциркуляции в легких принималось за 100%.

Нами выявлено достоверно значимое снижение микроциркуляции ($p=0,034$) у пациентов с хроническими заболеваниями легких (рис. 5). По данным КТ прогрессирования основного заболевания не было. По данным ФВД отмечено снижение диффузионной способности легких (на $19,2+2,9\%$). Но наиболее значимое увеличение нарушений микроциркуляции мы наблюдали в зонах изначально сниженного кровотока (рис. 6), где микроциркуляция снизилась до 30% и более. Кроме этого, количество таких зон увеличилось (рис. 6 д).

В нашем материале представлены предварительные результаты о влиянии вируса SARS-CoV-2 на состояние кровообращения у больных с хроническими заболеваниями легких. Они показывают общую тенденцию влияния заболевания на микроциркуляторную функцию легких. Скорее всего, этому способствуют изменения, происходящие в сосудистой стенке при развитии основного заболевания – повреждение макрофагальными гранулемами, экспрессия факторов роста (TGF- β , PDGF, VEGF-A). Это приводит к бесклеточному фиброзу и полной облитерации просвета сосуда, развитию патологического ангиогенеза и васкулогенеза. На фоне хронической гипоксемии увеличивается секреция факторов вазоконстрикции (эндотелин-1), снижается образование NO и увеличива-

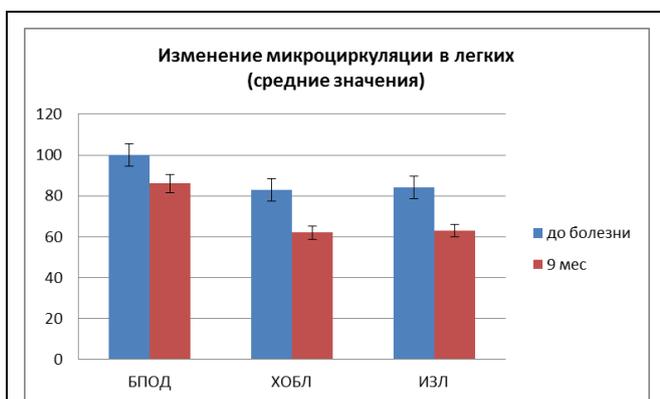


Рис. 5 (Fig. 5)

Рис. 5. Диаграмма.

Изменение средних значений микроциркуляции в обоих легких у разных больных через 9 месяцев постковидного периода.

Fig. 5. Diagram.

Histograms reflecting the change in the mean values of microcirculation in both lungs in different patients after 9 months postcovid period.

лиза фибрина – D-димера [11, 12, 20].

У 6-ти пациентов были выявлены признаки кровоизлияний, что проявлялось мелкими локальными участками гиперперфузии (рис. 4 б). Больные предъявляли жалобы на общую слабость и одышку. В анализах крови отмечено сохранение низкого уровня тромбоцитов (менее 100 тыс./мкл).

Полученные данные, в целом, соответствуют данным мировой литературы о развитии тромбоцитопении. Авторы отмечали в своей работе умеренное снижение числа

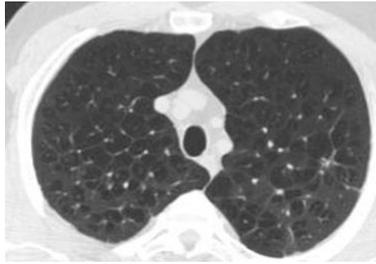


Рис. 6 а (Fig. 6 а)

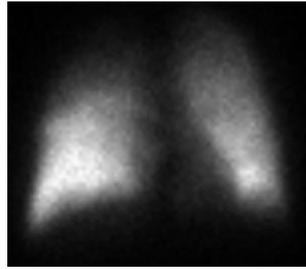


Рис. 6 б (Fig. 6 б)

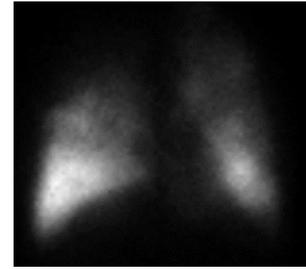


Рис. 6 в (Fig. 6 с)

13.05.2019 г.										
Правое легкое					Левое легкое					
0,014184	0,324275	1,012235	1,157183	0,891208	0,432957	0,991895	1,042942	0,70954	0,041166	
0,109987	0,522936	0,619764	0,784599	1,350904	1,044459	0,703623	0,751143	1,214264	0,373932	
0,260628	0,464007	0,421922	0,572182	1,257983	1,097914	0,537116	0,488721	0,741972	0,771358	
0,362281	0,383976	0,353949	0,466456	0,831653	0,796878	0,427994	0,491303	0,670815	0,899204	
0,410094	0,401063	0,349507	0,449837	0,701407	0,713684	0,568858	0,580226	0,764687	0,865431	
0,488253	0,43031	0,457403	0,47686	0,796929	0,769866	0,875284	0,73161	0,784822	0,945513	
0,633389	0,53083	0,542811	0,593138	0,776003	0,591499	0,808941	0,874884	0,838804	0,961538	
0,988879	0,858871	0,71802	0,739507	0,917539	0,773348	0,667089	1,002525	1,099229	1,294635	
2,409855	1,841864	1,071651	0,672578	1,11708	0,832932	0,714978	1,168567	1,538016	1,929726	
4,794245	2,114274	0,677683	0,540014	1,162098	0,264356	0,292152	0,561478	1,6279	2,61978	
среднее	1,04718	0,787241	0,622494	0,645235	0,98028	0,816486	0,731789	0,658793	0,76934	0,999005
мин	0,014184	0,324275	0,349507	0,449837	0,701407	0,014184	0,264356	0,292152	0,488721	0,670815

Рис. 6 г (Fig. 6 д)

19.05.2021										
Правое легкое					Левое легкое					
0,015957	0,598732	1,272431	0,939278	0,308665	0,862782	1,077618	0,783047	0,497445	0,025729	
0,222503	0,737683	0,690118	0,698357	0,847993	1,25261	0,656212	0,720712	1,206835	0,247863	
0,402957	0,485111	0,39758	0,539425	1,063684	0,97955	0,439033	0,482479	0,768476	0,49539	
0,341036	0,343596	0,295246	0,43982	0,679814	0,736237	0,391458	0,47093	0,615978	0,558024	
0,292723	0,306553	0,272864	0,327188	0,517273	0,666789	0,550602	0,481216	0,60221	0,696228	
0,362303	0,354535	0,358641	0,305233	0,482274	0,768834	0,814117	0,55739	0,579555	0,742788	
0,370247	0,444116	0,505058	0,406003	0,380542	0,491564	0,533333	0,656793	0,603144	0,751224	
0,703892	0,667503	0,558302	0,434805	0,536622	0,743817	0,428364	0,651145	0,718534	0,910531	
2,013333	1,278707	0,566364	0,365981	0,933309	1,329317	0,777754	0,877489	1,066375	1,454313	
3,532374	0,858886	0,289921	0,284969	0,617402	0,54268	0,591063	0,822317	1,52677	2,286081	
среднее	0,825733	0,607542	0,520652	0,474106	0,636758	0,612958	0,837418	0,625956	0,650352	0,818532
мин	0,015957	0,306553	0,272864	0,284969	0,308665	0,015957	0,491564	0,391458	0,47093	0,497445

Рис. 6 д (Fig. 6 е)

Рис. 6. Пациент М., 49 лет. Диагноз ХОБЛ 3 ст., ремиссия. Переболел COVID-19 в тяжелой форме (КТ-4). Плановое радиологическое обследование.

а – КТ от 2019 г., аксиальная плоскость. До заболевания COVID-19. Панацинарная эмфизема. Аналогичные структурные изменения в паренхиме легких выявлены в мае 2021 года. б, г – Сцинтиграмма легких в передней проекции и количественный расчет изменений микроциркуляции от 13 мая 2019 года (до COVID-19) соответственно. Выявлены значительные локальные изменения микроциркуляции. в, д – Сцинтиграмма легких в передней проекции и количественный расчет изменений микроциркуляции от 19 мая 2021 года (через 9 месяцев после COVID-19). Отрицательная динамика: выявляется еще более значимое снижение микроциркуляции в зонах гипоперфузии (снижение до 30% по сравнению с предыдущим исследованием).

Fig. 6. Patient M., 49 years old. COPD diagnosis 3 tbsp. The state of remission. Had been ill with COVID-19 in a severe form (CT-4). Routine radiological examination.

а – CT, axial slice. Panacinar emphysema. Study 2019 Before the disease. Similar structural changes in the lung parenchyma were identified in May 2021. б, д – Scintigram of the lungs in the anterior projection and quantitative calculation of changes in microcirculation from May 13, 2019 (before COVID-19). Revealed significant local changes in microcirculation. с, д – Lung scintigram in the anterior projection and quantitative calculation of changes in microcirculation from May 19, 2021 (after 9 months COVID-19). Negative dynamics. Even more significant decrease in microcirculation in the areas of hypoperfusion is revealed (a decrease of up to 30% in comparison with the previous study).

ется риск тромбообразования, что способствует развитию «thrombosis in situ» [23, 24].

Таким образом, можно предположить, что у пациентов, перенесших COVID-19, происходят системные нарушения микроциркуляции.

Заключение.

Нарушения микроциркуляции в легких сохраняются длительное время и выявляются у больных, вне зависимости от тяжести течения патологического процесса. Выявленные изменения увеличиваются при динамическом исследовании. Дефицит перфузии за-

висит от степени поражения легочной паренхимы. У пациентов, перенесших COVID-19 с развитием тромбозов, выявляются признаки перенесенной ТЭЛА и формируются зоны локального пневмосклероза.

Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Список литературы:

1. Ani Nalbandian, Kartik Sehgal, Aakriti Gupta et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*. 2021; 27: 601-615. DOI:10.1038/s41591-021-01283-z
2. Carfi A., Bernabei, R., Landi, F. & Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *J. Am. Med. Assoc.* 2020; 324, 603-605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603.
3. Chopra, V., Flanders, S. A. & O'Malley, M. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann. Intern. Med.* 2020. DOI:10.7326/M20-5661.
4. Huang, C. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021; 397: 220-232 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
5. Устюжанин Д.В., Белькинд М.Б., Гаман С.А., Шария М.А., Терновой С.К. КТ-картина коронавирусной болезни: результаты по итогам работы COVID-центра на базе НМИЦ кардиологии. *REJR*. 2020; 10 (2): 27-38.
6. Agricola E., Beneduce A., Esposito A., Ingallina G., Palmumbo D., Palmisano A., Ancona F., Baldetti L., Pagnesi M., Melisurgo G., Zangrillo A., De Cobelli F. Heart and lung multimodality imaging in COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020; 13 (8): 1792-1808. DOI:10.1016/j.jcmg. 2020.05.017.
7. Shi H., Han X., Jiang N., Cao Y., Alwalid O., Gu J., Fan Y., Zheng C. 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.
8. 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. *REJR*. 2020; 10 (2): 14-26.
9. Сперанская А.А. Лучевые проявления новой коронавирусной инфекции COVID-19. Лучевая диагностика и терапия. 2020; 11 (1): 18-25.
10. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol*. 2020; 21: 1-3. DOI:10.1038/s41577-020-0343-0.
11. 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; 18. DOI:10.1183/13993003.01634-2020.
12. Петрищев Н. Н., Халепю О. В., Вавиленкова Ю. А., Власов Т. Д. COVID-19 и сосудистые нарушения (обзор литературы). Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020; 19 (3): 90-98.
13. Галстян Г.М. Коагулопатия при COVID-19. Пульмонология. 2020; 30 (5): 645-657.
14. Hunt B et al. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. March 25, 2020.
15. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M et al., Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; (383): 120-128. DOI:10.1056/NEJMoa2015432.
16. 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.
17. Золотницкая В.П., Тишков А.В., Амосов В.И. Способ количественного определения накопления радиофармпрепарата при радионуклидном исследовании перфузии легких. патент RUS № 262044, 24.08.2017 г.
18. 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.
19. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, Chang CH, Zhang H, Bahel P, Baluha A, Bar N, Bona RD, Burns AJ, Dela Cruz CS, Dumont A, Halene S, Hwa J, Koff J, Menninger H, Neparidze N, Price C, Siner JM, Tormey C, Rinder HM, Chun HJ, Lee AI. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol*. 2020; 7 (8): e575-e582. DOI:10.1016/S2352-3026(20)30216-7.
20. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020; 7 (6): e438-e440. DOI:10.1016/S2352-3026(20)30145-9.
21. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, Kucher N, Studt JD, Sacco C, Alexia B, Sandri MT, Barco S. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020; 191: 9-14. DOI:10.1016/j.thromres.2020.04.024.
22. 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.

23. Леонова Е.И., Шмелев Е.И., Шергина Е.А. Жесткость сосудистой стенки у лиц с интерстициальными заболеваниями легких. Пульмонология. 2019; 29 (5): 582-589. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-582-589

24. Танченко О.А., Нарышкина С.В. Клинико-

функциональные особенности артериальной ригидности при сочетанно й кардиопульмональной патологии (обзор литературы). Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018; (67): 83-92. DOI:10.12737/article_5a9f2b6c723c93.71757652.

References:

1. Ani Nalbandian, Kartik Sehgal, Aakriti Gupta et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*. 2021; 27: 601-615. DOI:10.1038/s41591-021-01283-z
2. Carfi A., Bernabei, R., Landi, F. & Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *J. Am. Med. Assoc.* 2020; 324, 603-605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603.
3. Chopra, V., Flanders, S. A. & O'Malley, M. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann. Intern. Med.* 2020. DOI:10.7326/M20-5661.
4. Huang, C. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021; 397: 220-232 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
5. Ustjuzhanin D.V., Bel'kind M.B., Gaman S.A., Sharija M.A., Ternovoj S.K. CT of COVID: the results of work based on COVID-centre NMIC of cardiology. *REJR*. 2020; 10 (2): 27-38 DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-2-27-38 (in Russian).
6. Agricola E., Beneduce A., Esposito A., Ingallina G., Palumbo D., Palmisano A., Ancona F., Baldetti L., Pagnesi M., Melisurgo G., Zangrillo A., De Cobelli F. Heart and lung multimodality imaging in COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020; 13 (8): 1792-1808. DOI:10.1016/j.jcmg. 2020.05.017.
7. Shi H., Han X., Jiang N., Cao Y., Alwalid O., Gu J., Fan Y., Zheng C. 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.
8. Petrikov S.S., Popova I.E., Muslimov R.Sh. i dr. Possibilities of CT in assessment of degree of lung damage in COVID-19 during the dynamic follow-up. *REJR*. 2020; 10 (2): 14-26 DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-2-14-26 3 (in Russian).
9. Speranskaja A.A. Radiology of new COVID-19 infection. *Radiology and radiotherapy*. 2020; 11 (1): 18-25 DOI:10.22328/2079-5343-2020-11-1-18-25 (in Russian).
10. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol*. 2020; May 21:1-3. DOI:10.1038/s41577-020-0343-0.
11. 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; Jun 18. DOI:10.1183/13993003.01634-2020.
12. Petrishhev N. N., Halepo O. V., Vavilenkova Ju. A., Vlasov T. D. COVID-19 i cosudistye narusheniya (obzor literatury). *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija*. 2020; 19 (3): 90-98 DOI:10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98 (in Russian).
13. Galstjan G.M. Koagulopathy in COVID-19. *Pulmonology*. 2020; 30 (5): 645-657 DOI:10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657 (in Russian).
14. Hunt B et al. Practical guidance for the prevention of

- thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. March 25, 2020. Published on
15. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M et al., Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; (383): 120-128. DOI:10.1056/NEJMoa2015432.
16. 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.
17. Zolotnickaja V.P., Tishkov A.V., Amosov V.I. Method of qualitative assessment of tracer accumulation within the radionuclide lung examination. Patent RUS №262044, 24.08.2017 (in Russian).
18. 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.
19. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, Chang CH, Zhang H, Bahel P, Baluha A, Bar N, Bona RD, Burns AJ, Dela Cruz CS, Dumont A, Halene S, Hua J, Koff J, Menninger H, Neparidze N, Price C, Siner JM, Tormey C, Rinder HM, Chun HJ, Lee AI. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol*. 2020; 7 (8): e575-e582. DOI:10.1016/S2352-3026(20)30216-7.
20. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020; 7 (6): e438-e440. DOI:10.1016/S2352-3026(20)30145-9.
21. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, Kucher N, Studt JD, Sacco C, Alexia B, Sandri MT, Barco S. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020; 191: 9-14. DOI:10.1016/j.thromres.2020.04.024.
22. 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.
23. Leonova E.I., Shmelev E.I., Shergina E.A. Arterial stiffness in patients with interstitial lung diseases. *PULMONOLOGIYA*. 2019; 29 (5): 582-589 DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-582-589] (in Russian).
24. Tanchenko O.A., Naryshkina S.V. Clinical and functional particularities of arterial stiffness under concomitant cardiopulmonary pathology (review). *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2018; (67): 83-92 DOI:10.12737/article_5a9f2b6c723c93.71757652] (in Russian).