

УДК 616-005-07

<http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2021-12-4-65-73>© Золотницкая В.П., Амосов В.И., Сперанская А.А., Агафонов А.О.,
Литвинов А.П., Лыскова Ю.А., Амосова О.В., 2021 г.

ОДНОФОТОННАЯ ЭМИССИОННАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ

В. П. Золотницкая*, В. И. Амосов, А. А. Сперанская, А. О. Агафонов, А. П. Литвинов, Ю. А. Лыскова,
О. В. Амосова

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург,
Россия

Введение. Изучение остаточных проявлений заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2, представляется актуальным, так как имеет прогностическое значение.

Цель работы: оценить изменения в микроциркуляторном русле легких пациентов, ранее не имевших заболеваний легких и перенесших COVID-инфекцию.

Материалы и методы. Проанализированы результаты ОФЭКТ-исследований, выполненных 96 пациентам с доказанной перенесенной инфекцией разной тяжести течения.

Результаты. Выраженность нарушений микроциркуляции в легких пациентов в постковидном периоде зависела ($p < 0,05$, $r = 0,71$) от уровня поражения легочной паренхимы и от сроков постковидного периода ($r = 0,48$). Признаки тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА)/микротромбозов достоверно чаще ($p < 0,05$, $r = 0,8$) встречались у больных с более тяжелым течением заболевания.

Заключение. Нарушения микроциркуляции в легких сохраняются длительное время. В зонах легких, где выявлялась ТЭЛА, кровоток не восстанавливается и формируются зоны локального пневмосклероза. Компьютерная программа Lung Scint Analyser позволила количественно оценить степень изменений микроциркуляции.

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

*Контакт: Золотницкая Валентина Петровна, zolotnitskaja68@yandex.ru

© Zolotnitskaya V.P., Amosov V.I., Speranskaya A.A., Agafonov A.O.,
Litvinov A.P., Lyskova Yu.A., Amosova O.V., 2021

SPECT OF THE LUNGS IN PATIENTS WITH A NEW CORONAVIRUS INFECTION

Valentina P. Zolotnitskaya*, Viktor I. Amosov, Alexandra A. Speranskaya, Andrey O. Agafonov,
Andrey P. Litvinov, Yulia A. Lyskova, Olga V. Amosova

Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Introduction. The most striking manifestations of the disease caused by the SARS-CoV-2 virus are manifested in the microvasculature of the lungs. The study of the residual manifestations of the disease seems to be relevant, since it can affect the development of complications and its outcome.

Purpose of the work. 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, and who have not previously had respiratory diseases.

Material and methods. SPECT data were analyzed in 96 patients with proven coronavirus infection from May 2020 to April 2021 of varying severity. The results of SPECT, MSCT, FVD and coagulation hemostasis (D-dimer, fibrinogen, prothrombin index) were compared.

Results. All patients were found to have changes in microcirculation in the lungs in the postcoid period. The severity of microcirculation disorders had a significant dependence ($p < 0,05$, $r = 0,71$) on the degree of damage to the pulmonary parenchyma and an average correlation dependence ($r = 0,48$) on the timing of the postcoid period. Signs of PE/microthrombosis/post-thrombotic changes were significantly more frequent ($p < 0,05$, $r = 0,8$) in patients with a more severe course of the disease.

Conclusion. Disorders of microcirculation in the lungs are detected in patients, regardless of the severity of the pathological process. The method of automatic processing of the results of radiological studies of the lungs in comparison with the norm made it possible to quantitatively assess the degree of changes in microcirculation after pneumonia caused by the SARS-CoV-2 virus.

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

*Contact: Zolotnitskaya Valentina Petrovna, zolotnitskaja68@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Золотницкая В.П., Амосов В.И., Сперанская А.А., Агафонов А.О., Литвинов А.П., Лыскова Ю.А., Амосова О.В. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография легких у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию // *Лучевая диагностика и терапия*. 2021. Т. 12, № 3. С. 65–74, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2021-12-4-65-74>.

Conflict of interests: the authors stated that there is no potential conflict of interests.

Financing. The study was not sponsored.

For citation: Zolotnitskaya V.P., Amosov V.I., Speranskaya A.A., Agafonov A.O., Litvinov A.P., Lyskova Yu.A., Amosova O.V. Single photon emission computed tomography of the lungs in patients with a new coronavirus infection // *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2021. Vol. 12, No 3. P. 65–74, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2021-12-4-65-74>.

Введение. В настоящее время компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки отводится решающая роль в диагностике пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, так как она позволяет выявлять характерные особенности лучевой семиотики заболевания, оценивать рентгеноморфологические изменения легочной паренхимы в ходе лечения и отдаленные проявления заболевания [1, с. 27–38, 2, с. 1792–1808, 3, с. 425–434, 4, с. 14–26, 5, с. 18–25]. При этом изменения в микроциркуляторном звене оцениваются рентгенологическими методами опосредованно. Оптимальным для оценки изменений микроциркуляции в легких пациентов с COVID-инфекцией является выполнение однофотонной эмиссионной томографии легких (ОФЭКТ). Однако в условиях инфекционного стационара, с учетом тяжести заболевания, эти исследования не проводятся в острую фазу болезни. У больных, перенесших COVID-инфекцию, мы можем оценить отдаленные результаты влияния вируса на состояние сосудистой системы легких.

Наиболее подверженной тканью при воздействии вируса SARS-CoV-2 является эндотелий. Основное повреждающее воздействие на эндотелий оказывают цитокины TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, колониестимулирующий фактор гранулоцитов (КСФ-Г), моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1) [6, с. 389–391; 7, с. 21–38; 8, с. 586–590]. 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*» [9, с. 1–5; 10, с. 90–98]. Длительная иммобилизация и наличие сопутствующих заболеваний (сахарный диабет и др.) провоцируют развитие тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) [11, с. 25–34; 12, с. 645–657; 13, с. 1–6; 14, с. 120–128].

Дисбаланс коагуляционного гемостаза, угнетение тромбоцитопоэза в результате прямого действия SARS на клетки мегакариоцитарного ряда, влияние провоспалительных цитокинов; разрушение тромбоцитов иммунной системой; тромбоцитопения как результат потребления тромбоцитов в процессе тромбообразования вследствие развития множественного тромбоза сосудов и вовлечения тромбоцитов в этот процесс через стадию адгезии к эндотелию может приводить к развитию геморрагий [15, с. 1205–1208].

Таким образом, ожидаемые изменения в микроциркуляторном русле легких будут проявляться как васкулит, тромбозы и кровоизлияния.

Цель работы: оценить изменения в микроциркуляторном русле легких пациентов, перенесших COVID-инфекцию, в разные сроки от начала заболевания, и ранее не имевших заболеваний органов дыхания.

Материалы и методы. В нашей работе были проанализированы данные ОФЭКТ-исследований, выполненных 96 пациентам, направленных на обследование для оценки изменений кровообращения в легких после доказанной перенесенной коронавирусной инфекции с мая 2020 по апрель 2021 года. Из них амбулаторно поступили 36 пациентов, из стационара — 60. Средний возраст пациентов составил $47,1 \pm 16,8$ года. Мужчин было 37, женщин — 59. Согласно визуальной эмпирической шкале оценки объема поражения легочной паренхимы по результатам МСКТ больные разделены на 4 группы: в группу КТ1 вошли 17 человек, КТ2 — 30, КТ3 — 34, КТ4 — 15 человек. Критерием включения в работу было заболевание COVID-19. Критериями исключения из исследования были сопутствующие заболевания дыхательных путей (ХОБЛ, интерстициальная патология). Дополнительным критерием включения пациентов было наличие одышки, не связанной с другими заболеваниями, которая сохранялась более 6 месяцев после перенесения заболевания.

У всех пациентов оценивались результаты комплексного лучевого исследования — рентгенологического исследования органов грудной клетки, компьютерной томографии (МСКТ), ОФЭКТ, а также показатели вентиляционной функции легких, и результаты лабораторного теста — Д-димер (маркера активации гемокоагуляционных способностей крови) и другие показатели коагуляционного гемостаза (фибриноген, протромбиновый индекс).

Лучевые методы диагностики применялись строго по показаниям и по назначению лечащего врача, также больные или их законные представители подписывали информированное согласие на проведение исследования.

Основной задачей радиологического исследования легких у больных было выявление тромбозов легочной артерии мелких ветвей, в том числе скинтиграфических признаков перенесенной ТЭЛА или микротромбоза *in situ*; а также выявление сте-

пени изменений микроциркуляции на фоне перенесенной коронавирусной инфекции.

Радиологическое исследование (ОФЭКТ) проводили на двухдетекторной гамма-камере PhilipsForte 2005 (USA). Пациенту в положении сидя внутривенно вводили радиофармацевтический препарат (РФП) в дозе 1–1,5 мБк на 1 кг массы тела. Пациента обследовали в положении лежа в течение 10–12 минут по программе LungSpect, в положении детекторов 180°, орбита эллиптическая, 32 азимута, 40 секунд на угол. Двухдетекторное сканирование позволяло получить полипозиционную, трехплоскостную реконструкцию. Обработка исследования проводилась с использованием высокочастотного фильтра Fugue, трансформации по методу Henning или Batterword. Для автоматической обработки информации сцинтиграфического исследования использовали компьютерную программу «Анализатор изображений перфузионной сцинтиграфии легких» (Lung Scint Analyser) [16], позволяющую получать информацию по трем основным составляющим изменения кровообращения: обширности, точной локализации нарушений и гемодинамическом состоянии больного, а также выполнять количественную оценку изменений (степень 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 сцинтиграмме при удалении от нормы: снижение отмечалось синим цветом, а повышение — красным. Границы нормы приняты 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.

На основании результатов ОФЭКТ-исследований и клинических данных пациенты были разделены на 3 группы: пациенты с развитием бронхообструктивного синдрома; с развитием рестриктивных нарушений; смешанными нарушениями вентиляционной функции. Также были проанализированы результаты исследований по развитию осложнений: ТЭЛА мелких ветвей/микротромбоза *in situ*, поствоспалительного пневмосклероза. Сцинтиграфические признаки ТЭЛА мелких ветвей — треугольной формы дефекты перфузии сегментарного уровня; сцинтиграфические признаки микротромбоза — треугольной формы дефекты перфузии субсегментарного уровня; перенесенной ТЭЛА — треугольной формы дефекты перфузии сегментарного/субсегментарного уровня с частично восстановленным кровотоком. Сцинтиграфические признаки поствоспалительного пневмосклероза — дефекты перфузии линейной и неправильной формы. Изменения микроциркуляции в легких сопоставлялись с результатами МСКТ. При подозрении на ТЭЛА в легочной паренхиме выявлялись участки консолидации легочной ткани

неправильной треугольной формы, широким основанием прилежащие к костальной плевре.

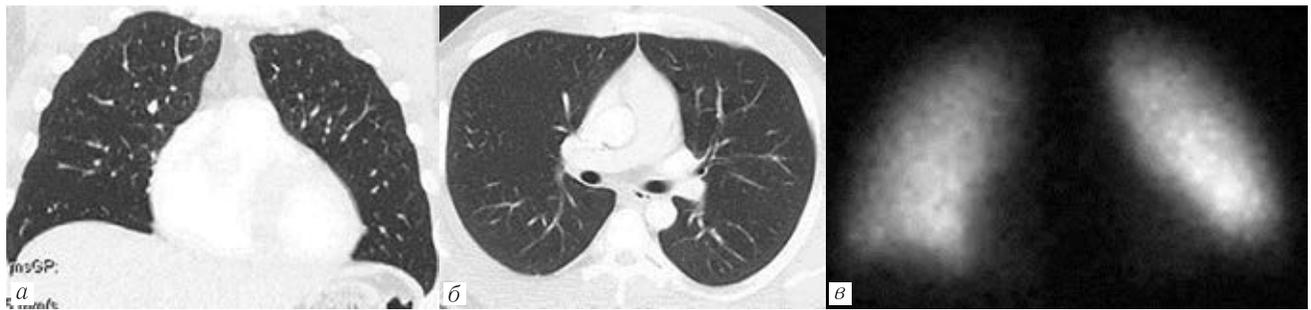
Статистический анализ. Обработка результатов исследования проводилась с использованием программы Statistica-10. Для проверки распределения переменных на нормальность использовался критерий Шапиро–Уилка. Различия между группами оценивались с помощью метода Вилкоксона–Манна–Уитни. Частотные события оценивались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

Результаты и их обсуждение. При анализе данных получены результаты, указывающие, что у всех пациентов были выявлены изменения микроциркуляции в легких в постковидном периоде. У пациентов, перенесших инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2 в легкой форме, мы в основном обнаруживали изменения микроциркуляции, характерные для проявлений васкулита, пост тромбоземболических изменений. На рис. 1 представлено наблюдение пациента Е., 44 лет. Пациент переболел COVID-19 в легкой форме (КТ-1, процент поражения — 11% в правом легком; 8% — в левом) в мае 2020 г. Антикоагулянтную терапию не получал. В настоящий момент (через 11 месяцев после «выздоровления») отмечает одышку при минимальной физической нагрузке, повышенную утомляемость. При проведении ФВД были получены результаты, указывающие на наличие скрытого бронхоспазма. При выполнении МСКТ изменений в паренхиме легких не выявляется (рис. 1, а, б). При проведении ОФЭКТ (рис. 1, в) выявлено диффузное снижение микроциркуляции на протяжении легочных полей с компьютерным расчетом изменений в 50 участках правого и левого легкого по передней проекции (рис. 1, г).

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

Наблюдение б-го Ш., 57 лет, болел в декабре 2020 г. COVID-19 в тяжелой форме (КТ-3) (рис. 2, а). Больной поступил с жалобами на одышку смешанного характера, общую слабость, сухой надсадный кашель, потливость. В настоящий момент (через 3 месяца после выздоровления) при выполнении ФВД — рестриктивные изменения: DL — 69%, VA — 80,1%; МОС25 — 45,7%. Показатели Д-димера 690 (нг/мл), фибриноген 4,6 мг/л. Увеличились изменения микроциркуляции (рис. 2, б, в), причем наибольший прирост изменений в нижних отделах легких, при проведении расчета изменений микроциркуляции с помощью компьютерной программы Lung Scint Analyser (рис. 2, г, д).

При анализе клинико-лабораторных данных было отмечено, что спровоцированное вирусом SARS-CoV-2 поражение легких, с последующим исходом



	Правое легкое					Левое легкое						
	0,820922	0,771739	0,770392	1,057599	1,186591	1,148367	0,994077	0,588872	0,660136	0,799314		
	0,902655	0,621135	0,792625	0,932908	0,969047	1,191252	0,894846	0,559057	0,432987	0,611111		
	0,590881	0,637757	0,74847	0,786384	0,772867	1,197686	0,880008	0,621964	0,408002	0,476951		
	0,578084	0,724009	0,731485	0,670828	0,512601	0,812818	0,858514	0,733047	0,57214	0,423077		
	0,68615	0,812327	0,775976	0,661996	0,451669	0,634365	0,978304	0,924308	0,806243	0,529451		
	0,736442	0,799181	0,883742	0,657267	0,487175	0,595201	1,236224	1,118258	1,0234	0,710256		
	0,869414	0,83511	0,875948	0,560302	0,527422	0,574951	0,948549	1,180252	1,249367	0,988332		
	1,023015	0,973663	1,050143	0,569595	0,617339	0,589886	0,612027	0,94446	1,281203	1,084143		
	1,173623	1,000328	1,080607	0,78463	0,949981	0,532932	0,564146	0,748442	0,966666	0,843458		
	1,242446	0,988207	0,988874	0,887961	1,127533	0,655458	0,773939	0,889837	0,847115	0,827106		
среднее	0,862363	0,816345	0,869826	0,756947	0,760222	0,813141	0,793292	0,874063	0,83085	0,824725	0,72932	0,81045
макс	1,242446	1,000328	1,080607	1,057599	1,186591	1,242446	1,197686	1,236224	1,180252	1,281203	1,084143	1,281203
мин	0,578084	0,621135	0,731485	0,560302	0,451669	0,532932	0,564146	0,559057	0,408002	0,423077	0,564146	

Рис. 1. Изменения, выявляемые у больного с легким течением COVID-19 в постковидном периоде: а, б — МСКТ органов грудной полости. Изменений в легочной паренхиме не выявлено; в — ОФЭКТ легких.

Выявляется диффузно-неравномерное снижение перфузии на протяжении легочных полей, с максимальными изменениями кровотока в проекции верхних долей легких; в — компьютерный расчет изменений микроциркуляции по программе LungSpect. Определяются участки снижения микроциркуляции (синий цвет) на протяжении легочных полей с минимальным накоплением РФП в правом легком — 45% от нормы, в левом легком — 56%.

Fig. 1. Changes detected in a patient with a mild course of COVID-19 in the postcoid period: а, б — MDCT of the chest cavity organs. No changes in the pulmonary parenchyma were found; в — SPECT of the lungs. There is a diffusely uneven decrease in perfusion throughout the pulmonary fields, with maximum changes in blood flow in the projection of the upper lobes of the lungs; в — computer calculation of changes in microcirculation using the LungSpect program. Areas of decreased microcirculation (blue) along the pulmonary fields with a minimum accumulation of RP in the right lung — 45% of the norm, in the left lung — 56% are determined

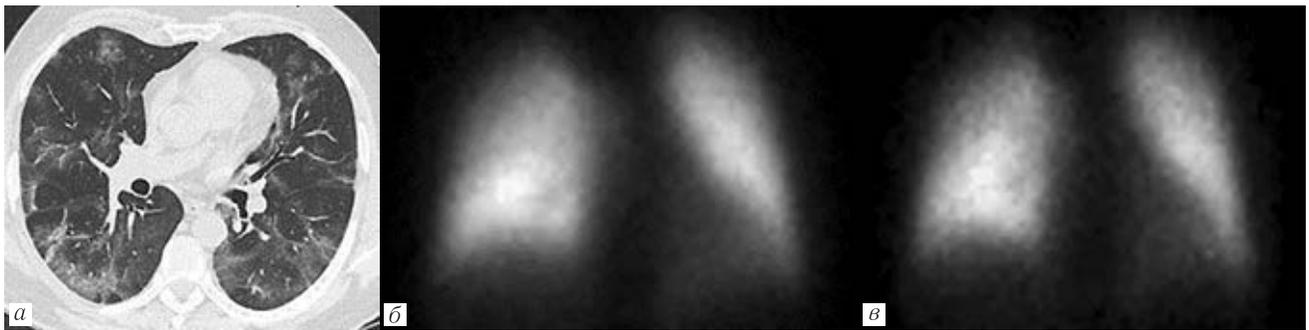
в вирус-ассоциированное ИЗЛ было отмечено у 18 пациентов (18,7%), что подтверждалось результатами функционального исследования легких: снижением диффузионной способности легких, уменьшением альвеолярного объема, и сохраняющимися изменениям в паренхиме легких с формированием зон пневмосклероза и дисковидных 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 нарушений перфузии ($p < 0,05$) у больных с вирус-ассоциированной ИЗЛ, причем наибольшие изменения выявлялись в нижнесредних отделах легких, что является характерной скитиграфической 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 течением васкулита [17, с. 27–34; 18, с. 575–582].

Наблюдение б-го Г., 53 лет, болел в январе (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 показатель фибриногена до 4,9 мг/л. Других значимых клинико-лабораторных изменений не выявлено. По данным МСКТ (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 36% от нормы до 69% от нормы.



Правое легкое					Левое легкое				
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
0,990159	1,014279	0,97798	0,902942	0,870842	0,951259	0,953341	0,917839	0,83668	0,715276
е					в				
0,95124					0,874879				
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	1,394737	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
1,312963	0,885526	0,600465	0,541845	0,68252	1,175658	0,814198	0,563208	0,603922	1,071429
0,981716	0,866481	0,884902	0,813915	0,67554	0,821187	0,795644	0,752322	0,741246	0,813593
д					г				
0,844511					0,784798				

Рис. 2. Наблюдение больного Ш., 57 лет, болел в декабре 2020 г. COVID-19 в тяжелой форме (КТ-3): *а* — МСКТ-скан аксиальный срез. Множественные участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» и зоны консолидации; *б* — ОФЭКТ исследование, выполненное через 2 месяца после «выздоровления». Прямая проекция.

Определяется диффузное средней степени выраженности снижение микроциркуляции во всех отделах легких; *в* — ОФЭКТ исследование, выполненное через 3 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 3 месяца после «выздоровления» (средние значения микроциркуляции — 84% к норме справа; 78% — слева)

Fig. 2. Case of patient Sh., 57 years old, who was ill in December 2020 with severe COVID-19 (CT-3): *a* — MDCT-scan axial slice. Multiple areas of «ground glass» compaction of lung tissue and consolidation zones; *б* — SPECT study performed 2 months after «recovery». Direct projection. A diffuse moderate decrease in microcirculation in all parts of the lungs is determined; *в* — SPECT study performed 3 months after «recovery». Direct projection. Negative dynamics. An increase in diffuse changes in microcirculation, mainly in the lower lobes of the lungs; *г* — 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); *д* — computer processing of the results of SPECT of the lungs 3 months after «recovery» (mean values of microcirculation — 84% to the norm on the right; 78% — on the left)



Правое легкое					Левое легкое				
0,598639	0,522426	0,791632	0,86454	0,826517	0,742393	0,871212	0,688194	0,437065	0,513193
0,606639	0,737671	0,958108	0,779583	0,702588	0,671312	0,838627	0,632989	0,399722	0,502207
0,592466	0,825853	1,101404	0,869804	0,653732	0,987237	0,804435	0,642378	0,418617	0,499375
0,658548	0,895272	1,141913	0,913021	0,645348	1,140877	0,968975	0,719456	0,474484	0,393799
0,637646	0,927011	1,084466	0,805686	0,645308	1,175913	1,117199	0,742393	0,537272	0,368062
0,735364	1	1,033246	0,575133	0,572304	0,764256	1,013905	0,880886	0,662487	0,395175
0,869594	1,054981	0,946311	0,432579	0,633168	0,592778	0,747237	1,16644	0,923261	0,503986
1,026957	1,09356	0,906913	0,422328	0,714286	0,608313	0,679405	1,218346	1,082943	0,671312
0,868996	0,897567	0,731168	0,477847	0,835447	0,698583	0,720581	1,005429	0,982266	0,733435
0,741771	0,816601	0,551764	0,556676	1,059249	0,967359	0,897005	0,907206	0,868402	0,679414

Рис. 3. Наблюдение пациента Г., 53 лет, в декабре 2020 г. болел COVID-19 в тяжелой форме (КТ-4): *а* — МСКТ легких, аксиальный срез, выполнено на 10-й день заболевания; *б* — МСКТ легких, аксиальный срез, выполнено через 2 месяца после начала заболевания; *в* — ОФЭКТ легких, выполнено через 3 месяца от начала заболевания; *г* — компьютерная обработка результатов ОФЭКТ легких через 3 месяца после выздоровления (средние значения микроциркуляции — 78% к норме справа; 75% — слева). Определяется значительное количество участков с гипоперфузией — от 36% от нормы до 69% от нормы. Степень выраженности нарушений микроциркуляции имела достоверную зависимость ($p < 0,05$, $r = 0,71$) от степени поражения легочной паренхимы и среднюю корреляционную зависимость ($r = 0,48$) от сроков постковидного периода

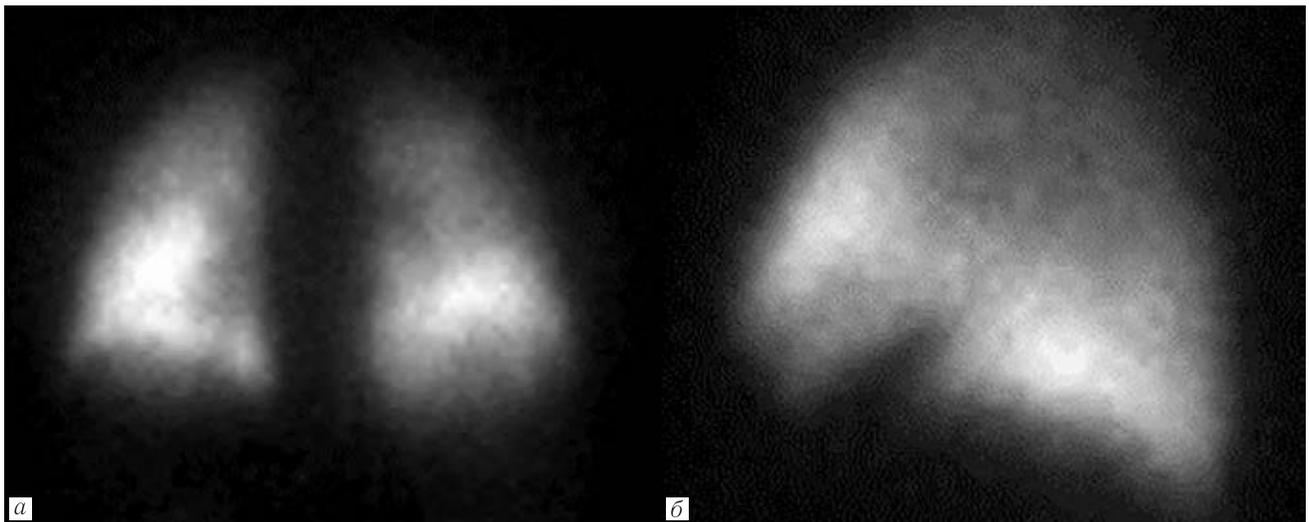
Fig. 3. Observation of patient G., 53 years old, who was ill in December 2020 with severe COVID-19 (CT-4): *a* — MDCT of the lungs, axial section, performed on day 10 of the disease; *б* — MDCT of the lungs, axial section, performed 2 months after the onset of the disease; *в* — SPECT of the lungs, performed 3 months after the onset of the disease; *г* — computer processing of the results of SPECT of the lungs 3 months after recovery (mean values of microcirculation — 78% to the norm on the right; 75% — on the left). A significant number of areas with hypoperfusion from 36% of the norm to 69% of the norm are determined. The severity of microcirculation disorders had a significant dependence ($p < 0,05$, $r = 0,71$) on the degree of damage to the pulmonary parenchyma and an average correlation dependence ($r = 0,48$) on the timing of the postcoid period

В проведенном исследовании у 61 (63,5%) пациента на фоне текущего васкулита (рис. 4, *а*), что подтверждалось результатами компьютерного расчета дефицита перфузии (рис. 4, *в*), мы выявляли признаки ТЭЛА (микротромбозов), проявляющиеся треугольной формой дефектами перфузии сегментарного и субсегментарного уровня (рис. 4, *б*). Выявление треугольной формы дефектов накопления РФП коррелировало ($r = 0,89$) с повышением уровня Д-димера (1660 ± 210 нг/мл). Выявление мелких субсегментарного уровня дефектов микроциркуляции треугольной формы, с частично восстановленным кровотоком коррелировало в высокой степени ($r = 0,81$) с повышением уровня фибриногена ($4,5 \pm 1,9$ мг/л).

Повышение уровня Д-димера (1660 ± 210 нг/мл) отмечено у пациентов с признаками ТЭЛА (микро-

тромбозов). Известно, что COVID-19 ассоциирован с активацией фибринолиза, о чем свидетельствует увеличение в крови продукта протеолиза фибрина Д-димера. По данным М. Levy и соавт. [19, с. 438–440], увеличение концентрации Д-димера более 0,5 мг/л было выявлено у 46% тяжелых больных. По нашим данным отмечалось сокращение активированного парциального тромбопластинового время (АПТВ) у пациентов в постковидном периоде ($22,9 \pm 1,2$ сек). При наблюдении пациентов в острую фазу заболевания, наоборот, отмечается удлинение АПТВ, причем этот показатель выше у больных при тяжелом течении заболевания [20, с. 844–847].

Признаки ТЭЛА/микротромбозов/посттромбоэмболических изменений достоверно чаще ($p < 0,05$, $r = 0,8$) встречались у больных с более тяжелым течением заболевания.



	Левое легкое					Правое легкое						
	0,52403	0,270112	0,742395	0,834034	0,62765	0,946853	0,91685	0,705387	0,309574	0,563674		
	0,429015	0,348175	0,759812	0,90149	0,751282	0,85087	0,813769	0,659692	0,432755	0,644852		
	0,628571	0,788226	0,833717	0,834034	0,67563	0,754915	0,873427	0,763267	0,612093	0,610734		
	0,745276	0,79949	0,869276	0,896404	0,62765	0,60487	0,658916	0,755714	0,658155	0,615506		
	0,790886	1,009466	1,097771	0,838655	0,49381	0,690256	0,740093	0,758072	0,777958	0,679098		
	1,068173	1,235166	1,264719	0,765891	0,406831	0,75936	0,986525	1,004409	1,054571	0,870963		
	1,227229	1,302387	1,173182	0,722199	0,465152	0,73423	1,101654	1,105855	0,995699	1,006053		
	1,109276	1,305874	1,165848	0,856351	0,547668	0,867045	1,061858	0,839702	0,697733	0,703806		
	1,113097	1,109276	1,09708	1,113097	0,778737	0,802518	0,977915	0,778119	0,617961	0,4625		
	1,095062	1,206184	1,089767	1,055365	0,952033	0,752632	0,809012	0,770047	0,65098	0,50119		
среднее	0,873061	0,937436	1,009357	0,881752	0,632644	0,86685	0,776355	0,894002	0,814027	0,680748	0,665838	0,766194
макс	1,227229	1,305874	1,264719	1,113097	0,952033	1,305874	0,946853	1,101654	1,105855	1,054571	1,006053	1,105855
в мин	0,429015	0,270112	0,742395	0,722199	0,406831	0,270112	0,60487	0,658916	0,659692	0,309574	0,4625	0,309574

Рис. 4. Наблюдение пациентки Л., 46 лет. Болела в декабре COVID-19 в среднетяжелой форме, КТ-2: а — ОФЭКТ легких, задняя проекция, выполнено через 3 месяца от начала заболевания; б — ОФЭКТ легких, левая боковая проекция, выявлен треугольной формы дефект перфузии в проекции S8; в — компьютерная обработка результатов ОФЭКТ легких через 3 месяца после выздоровления (средние значения микроциркуляции — 86% к норме справа; 76% — слева). Выявляется множество зон гипоперфузии, соответствующее от 27 до 70% от нормы

Fig. 4. Case of patient L., 46 years old. She was ill in December with COVID-19 in a moderate-severe form, CT-2: а — SPECT of the lungs, posterior projection, performed 3 months after the onset of the disease; б — SPECT of the lungs, left lateral projection, revealed a triangular perfusion defect in the S8 projection; в — computer processing of the results of SPECT of the lungs 3 months after recovery (mean values of microcirculation — 86% to the norm on the right; 76% — on the left). There are many areas of hypoperfusion, corresponding to 27 to 70% of the norm

У 2 пациенток были выявлены признаки кровоизлияний, что проявлялось локальными участками гиперперфузии (рис. 5, б) на фоне общего снижения микроциркуляции (рис. 5, в). При выполнении МСКТ (рис. 5, а) определялись участки изменений по типу «матового стекла». Больные предъявляли жалобы на общую слабость и одышку. В анализах крови отмечено сохранение низкого уровня тромбоцитов (менее 100 тыс./мкл).

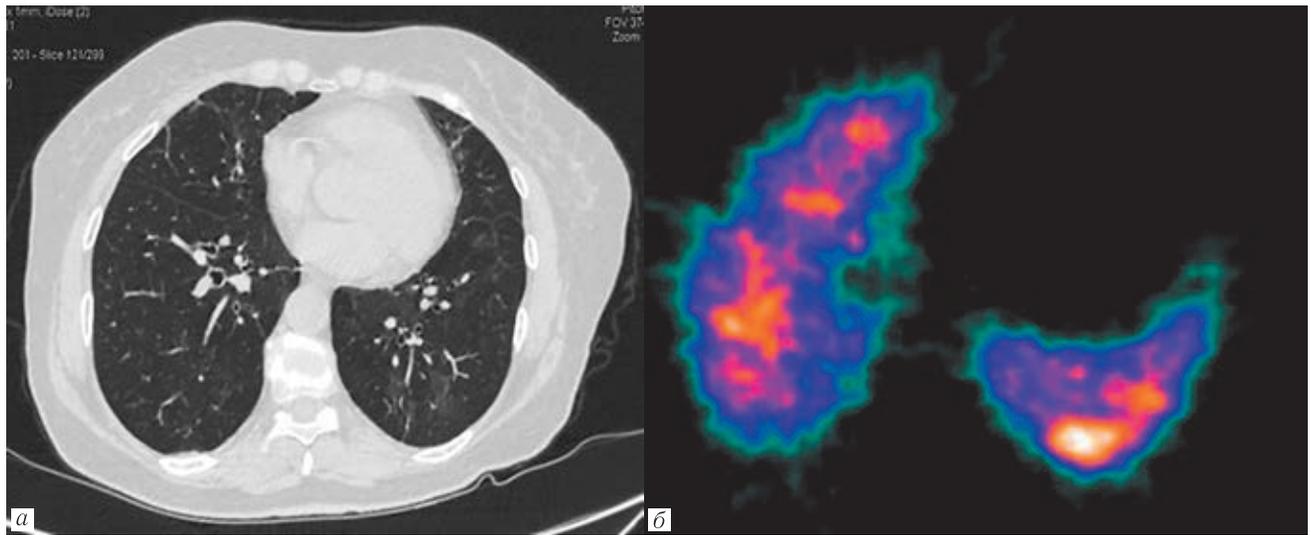
Полученные результаты в целом соответствуют данным мировой литературы о развитии тромбоцитопении. Авторы отмечали в своей работе умеренное снижение числа тромбоцитов (100–150×10⁹/л), у значительной части (70–90%) больных, поступающих в стационар в тяжелом состоянии, не приводящее к развитию кровотечений [21, с. 9–14], а у 2%

заболевших может отмечаться развитие геморрагии [15, с. 1206–1207].

Таким образом, неоспоримым фактом является то, что у пациентов, перенесших COVID-19, происходят системные нарушения микроциркуляции, с наиболее яркой картиной происходящих изменений в системе легочной артерии.

У большинства пациентов — 59 (61%) (p<0,05) по результатам функционального исследования отмечались скрытые признаки бронхообструкции, снижение проходимости мелких бронхов (МОС₇₅ — 46,5±10,3% от должной нормы) и у 19 пациентов были выявлены смешанные нарушения функции дыхания.

Заключение. Нарушения микроциркуляции в легких сохраняются длительное время. Выявляются у больных, не зависимо от тяжести течения патологического



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

Рис. 5. Наблюдение пациентки П., 75 лет. Болела в январе COVID-19 в среднетяжелой форме, КТ-2: *а* — МСКТ легких, аксиальный срез, выполнено через 3 месяца от начала заболевания. Определяются остаточные изменения — единичные зоны «матового стекла»; *б* — ОФЭКТ легких, выполнено через 3 месяца от начала заболевания. Аксиальный срез. Выявлен локальный участок гиперперфузии (указано стрелкой); *в* — компьютерная обработка результатов ОФЭКТ легких прямой проекции 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. 5. Observation of patient P., 75 years old. She was sick in January of COVID-19 in moderate to severe form, CT-2: *a* — MDCT 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)

процесса, увеличиваются при динамическом исследовании у больных с развитием вирус-ассоциированной ИЗЛ, а 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. Методика автоматической обработки результатов радиологических исследований легких в сравнении с нормой позволила количественно оценить степень изменений микроциркуляции после перенесенной пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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. Т. 10, № 2. С. 27–38. [Ustjuzhanin D.V., Bel'kind M.B., Gaman S.A., Shariya M.A., Ternovoj S.K. CT picture of coronavirus disease: results of the work of the COVID center based on the National Medical Research Center of Cardiology. *REJR*, 2020, Vol. 10, No. 2, pp. 27–38. (In Russ.)]. doi: 10.21569/2222-7415-2020-10-2-27-38.
2. 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. Vol. 13, No. 8. P. 1792–1808. doi: 10.1016/j.jcmg. 2020.05.017.
3. 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. Vol. 20, No. 4. P. 425–434. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4.
4. 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. Vol. 10, No. 2. P. 14–26. [Petrikov S.S., Popova I.E., Muslimov R.Sh. et al. Possibilities of computed tomography in assessing the degree of lung damage in patients with COVID-19 under dynamic observation. *REJR*, 2020, Vol. 10, No.2, pp. 14–26 (In Russ.).] doi: 10.21569/2222-7415-2020-10-2-14-26-3.
 5. Сперанская А.А. Лучевые проявления новой коронавирусной инфекции COVID-19 // *Лучевая диагностика и терапия.* 2020. Т. 11, № 1. С. 18–25. [Speranskaja A.A. Radiation manifestations of the new coronavirus infection COVID-19. *Diagnostic radiology and radiotherapy*, 2020, Vol. 11, No. 1, pp. 18–25 (In Russ.).] doi: 10.22328/2079-5343-2020-11-1-18-25.
 6. Teuwen L.A., Geldhof V., Pasut A., Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed // *Nat. Rev. Immunol.* 2020. May 21. P. 389–391. doi: 10.1038/s41577-020-0343-0.
 7. 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, Vol. 125, pp. 21–38. doi: 10.1016/j.phrs.2017.06.005.
 8. Zhang H., Penninger J.M., Li Y., Zhong N., Slutsky A.S. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target // *Intensive Care Med.* 2020. Vol. 46, No 4. P. 586–590. doi: 10.1007/s00134-020-05985-9.
 9. 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. Vol. 18. P. 1–5. doi: 10.1183/13993003.01634-2020.
 10. Петрищев Н.Н., Халепо О.В., Вавиленкова Ю.А., Власов Т.Д. COVID-19 и сосудистые нарушения (обзор литературы) // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2020. Т.19, №3. С. 90–98. [Petrishhev N.N., Halepo O.V., Vavilenkova Yu.A., Vlasov T.D. COVID-19 and vascular disorders (literature review). *Regional blood circulation and microcirculation*, 2020, Vol. 19, No.3, pp. 90–98 (In Russ.).] doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98.
 11. Воробьев П.А., Момот А.П., Зайцев А.А., Елыкомов В.А., Сычев Д.А. и др. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при инфекции COVID-19 // *Терапия.* 2020. № 5. С. 25–34. [Vorob'ev P.A., Momot A.P., Zajcev A.A., Elykomov V.A., Sychev D.A. et al. Disseminated intravascular coagulation syndrome in COVID-19 infection. *Therapy*, 2020, No.5, pp. 25–34 (In Russ.).] doi: 10.18565/therapy.2020.5.25-34.
 12. Галстян Г.М. Коагулопатия при COVID-19 // *Пульмонология.* 2020. Т. 30, № 5. С. 645–657. [Galstjan G.M. Coagulopathy in COVID-19. *Pulmonology*, 2020, Vol. 30, No.5, pp. 645–657 (In Russ.).] doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657.
 13. 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. P. 1–6. Available at: <https://thrombosisuk.org/downloads/T&H and COVID.pdf>.
 14. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in COVID-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020. No. 383. P. 120–128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432.
 15. Xu P., Zhou Q., Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients // *Ann. Hematol.* 2020 Vol. 99, No. 6. P. 1205–1208. doi: 10.1007/s00277-020-04019-0.
 16. 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. [Zolotnickaja V.P., Tishkov A.V., Amosov V.I. *A method for quantitative determination of the accumulation of a radiopharmaceutical in a radionuclide study of lung perfusion.* Patent RUS № 262044, 24.08.2017 g. (In Russ.).]
 17. Martini R. The compelling arguments for the need of microvascular investigation in COVID-19 critical patients // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2020. Vol. 75, No. 1. P. 27–34. doi: 10.3233/CH-200895.
 18. Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L., Chang C.H., Bahel P., Baluha A., Bar N., Bona R.D., Burns A.J., Dela Cruz C.S., Dumont A., Halene S., Hwa J., Koff J., Menninger H., Neparidze N., Price C., Siner J.M., Torrey C., Rinder H.M., Chun H.J., Lee A.I. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study // *Lancet Haematol.* 2020. Vol. 7, No. 8. P. e575–e582. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7.
 19. Levi M., Thachil J., Iba T., Levy J.H. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19 // *Lancet Haematol.* 2020. Vol. 7, No. 6. P. e438–e440. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30145-9.
 20. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // *J. Thromb. Haemost.* 2020. Vol. 18, No. 4. P. 844–847. doi: 10.1111/jth.14768.
 21. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L., Cecconi M., Ferrazzi P., Sebastian T., Kucher N., Studt J.D., Sacco C., Alexia B., Sandri M.T., Barco S. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy // *Thromb. Res.* 2020. No. 191. P. 9–14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 04.06.2021 г.

Вклад авторов:

Вклад в концепцию и план исследования — В.П.Золотницкая, В.И.Амосов, А.А.Сперанская, А.О.Агафонов, А.П.Литвинов, Ю.А.Лыскова, О.В.Амосова. Вклад в сбор данных — В.П.Золотницкая, В.И.Амосов, А.А.Сперанская, А.О.Агафонов, А.П.Литвинов, Ю.А.Лыскова, О.В.Амосова. Вклад в анализ данных и выводы — В.П.Золотницкая, В.И.Амосов, А.А.Сперанская, А.О.Агафонов, А.П.Литвинов, Ю.А.Лыскова, О.В.Амосова. Вклад в подготовку рукописи — В.П.Золотницкая, В.И.Амосов, А.А.Сперанская, А.О.Агафонов, А.П.Литвинов, Ю.А.Лыскова, О.В.Амосова.

Сведения об авторах:

Золотницкая Валентина Петровна — доктор биологических наук, старший научный сотрудник НИИ пульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: zolotnitskaja68@yandex.ru; ORCID 0000–0002–7982–3805; SPIN 9168–0286;

Амосов Виктор Иванович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой 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; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: vikt-amosov@yandex.ru; ORCID 0000–0003–1888–277X; SPIN 8639–8139;

Сперанская Александра Анатольевна — доктор медицинских наук, 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; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: a.spera@mail.ru; ORCID 0000–0001–8322–4509; SPIN 8245–2730;

Агафонов Андрей Олегович — ассистент 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; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: agafonov@spb.gmu.ru; ORCID 0000–0002–0261–3527; SPIN 9842–4532;

Литвинов Андрей Петрович — ассистент кафедры рентгенологии и радиационной медицины с рентгенологическим и радиологическим отделениями; заведующий радиологическим отделением федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: apetrovich@me.com; ORCID 0000–0002–7095–1413; SPIN 4421–7425;

Лыскова Юлия Анатольевна — аспирант 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; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: julixasun@gmail.com; ORCID 0000–0002–9132–8989; SPIN 2744–3674;

Амосова Ольга Викторовна — ординатор 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; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: amosova-ol@mail.ru; ORCID 0000–0003–2482–7435; SPIN 9577–4967.