



<http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-10-19-23>

MOLECULAR IMAGING METHODS FOR THE DIAGNOSIS OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS OF CORONAVIRUS INFECTION

Kudryavtsev^{1,2} A.D., Filimonova^{1,2} A.M., Znamenskiy^{1,2} I.A.

¹Institution of Russian academy of science central clinical hospital, Moscow, Russian Federation

²Federal research and clinical center of intensive care medicine and rehabilitology, Moscow, Russian Federation

МЕТОДЫ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Кудрявцев^{1,2} А.Д., Филимонова^{1,2} А.М., Знаменский^{1,2} И.А.

¹ФГБУЗ Центральная Клиническая Больница Российской академии наук, г. Москва, Российская Федерация

²ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», г. Москва, Российская Федерация

Аннотация. Проведено исследование по определению возможности применения и оценке эффективности методов ядерной медицины для диагностики воспалительных изменений сердечно-сосудистой системы у пациентов с коронавирусной инфекцией. В ходе исследования обследованы 10 пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией средней степени тяжести без сердечно-сосудистых заболеваний по данным анамнеза. Диагностика была проведена с использованием ПЭТ/КТ с 18-ФДГ. В дальнейшем проводилась визуальная оценка степени накопления радиофармпрепарата в миокарде и характера его распределения. Для сравнения были использованы данные ПЭТ/КТ миокарда здоровых пациентов из базы данных отделения. По результатам исследования у 25% выявлено неравномерное повышенное накопление радиофармпрепарата в миокарде без четкого соответствия сосудистым магистральям, что свидетельствует о наличии воспалительного процесса в сердечной мышце, несмотря на отсутствие клинических проявлений. Проведенное исследование показывает высокую эффективность методов молекулярной визуализации в диагностике воспалительных изменений сердечно-сосудистой системы у пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: covid-19, радиология, ПЭТ/КТ, лучевая диагностика, кардиология, миокардит.

Abstract. A study was conducted to determine the possibility of using and evaluate the effectiveness of nuclear medicine methods for diagnosing inflammatory changes in the cardiovascular system in patients with coronavirus infection. The study examined 10 patients with a confirmed moderate-severity COVID-19 infection without a history of cardiovascular diseases. The diagnosis was performed using PET / CT with 18-FDG. In the future, a visual assessment of the degree of accumulation of radiopharmaceuticals drugs in the myocardium and its distribution. For comparison, we used PET / CT data of the myocardium of healthy patients from the Department's database. According to the results of the study, 25% showed an increased accumulation of radiopharmaceutical in the myocardium without a clear correspondence to the vascular highways, which indicates the presence of an inflammatory process in the heart muscle, despite the absence of clinical manifestations. The study shows the high efficiency of molecular imaging methods in the diagnosis of inflammatory changes in the cardiovascular system in patients with COVID-19.

Keywords: covid-19, nuclear medicine, PET/CT, radiology, cardiology, myocarditis.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- [1] Минздрав РФ. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 7 от 03.06.2020. [Электронный ресурс]. URL:

REFERENCES

- [1] Ministry of health of the Russian Federation. Temporary guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)" Version 7 from 03.06.2020. [Electronic



http://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID-19/MR_COVID-19_v7.pdf

- [2] Синицын В.Е., Тюрин И.Е., Митьков В.В. Временные согласительные методические рекомендации Российского общества рентгенологов и радиологов (РОРР) и Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) «Методы лучевой диагностики пневмонии при новой коронавирусной инфекции COVID-19» (версия 2). Вестник рентгенологии и радиологии. 2020;101(2):72-89.

resource].URL:http://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID-19/MR_COVID-19_v7.pdf

- [2] Sinitsyn V.E., Tyurin I.E., Mitkov V.V. Consensus Guidelines of Russian Society of Radiology (RSR) and Russian Association of Specialists in Ultrasound Diagnostics in Medicine (RASUDM) «Role of Imaging (X-ray, CT and US) in Diagnosis of COVID-19 Pneumonia» (version 2). Journal of radiology and nuclear medicine. 2020;101(2):72-89.

Author Contributions: Kudryavtsev A.D - collection and processing of information, writing text; Filimonova A.M. - editorial and text correction, literature review; Znamenskiy I.A. - revision and correction of the text.

Conflict of Interest Statement. The authors of the article confirmed the absence of a conflict of interest, which must be reported.

Kudryavtsev A.D. – SPIN-ID: 4996-695; ORCID-ID: 0000-0003-4277-1957

Filimonova A.M. - SPIN-ID: 2701-4288; ORCID-ID: 0000-0003-2726-8165

Znamenskiy I.A. - SPIN-ID: 9835-8594; ORCID-ID: 0000-0003-0305-6723

Вклад авторов: Кудрявцев А.Д. - сбор и обработка информации, написание текста; Филимонова А.М. - редакция и корректировка текста, обзор литературы; Знаменский И.А. - редакция и корректировка текста.

Заявление о конфликте интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Кудрявцев А.Д. – SPIN-ID: 4996-6956; ORCID-ID: 0000-0003-4277-1957

Филимонова А.М. - SPIN-ID: 2701-4288; ORCID-ID: 0000-0003-2726-8165

Знаменский И.А. - SPIN-ID: 9835-8594; ORCID-ID: 0000-0003-0305-6723

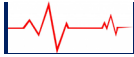
Введение. Появление новой коронавирусной инфекции на рубеже 2019 - 2020 годов поставило перед медицинским сообществом ряд сложных задач, среди которых особое место занимает необходимость быстрой и качественной диагностики, разработка программ оказания медицинской помощи и восстановительного лечения.

Возбудителем новой коронавирусной инфекции является одноцепочечный РНК-содержащий вирус SARS-CoV-2, являющийся представителем семейства Coronaviridae, рода *Betacoronavirus*. Морфологически вирионы SARS-CoV-2 представляют собой оболочечную вирусную частицу округлой плеоморфной формы, размером 120-160 нм, с расположенными на поверхности пепломерами, имеющими булавовидную форму. Входными воротами вирусной инфекции является эпителий верхних дыхательных путей и эпителиальные клетки органов желудочно-кишечного тракта, преимущественно желудка и кишечника. Наиболее доступной клеткой-мишенью для вируса являются альвеолярные клетки II типа легких, проникновение вируса в которые становится причиной диффузного альвеолярного повреждения. Инвазия вируса в альвеолоциты повышает проницаемость клеточной стенки, усиливает

транспорт жидкости, обогащенной преимущественно альбумином, в интерстициальную ткань легкого и просвет альвеол. Такое перераспределение жидкости приводит к развитию интерстициального и альвеолярного отека с разрушением сурфактанта альвеол, вызывая коллапс альвеол, снижение площади альвеолярной поверхности, участвующей в газообмене с развитием острого респираторного дистресс-синдрома («шоковое легкое», диффузное альвеолярное повреждение).

В патогенезе новой коронавирусной инфекции важное значение играет поражение микроциркуляторного русла. Несмотря на недостаточное изучение этого вопроса, не исключена возможность прямого вирусного повреждения эндотелиальных клеток. Так при морфологическом исследовании изменений в легких обнаруживается полнокровие микроциркуляторного русла межальвеолярных перегородок, ветвей легочных артерий и вен [1].

При морфологическом изучении изменений в организме, вызываемых SARS-CoV-2, обнаруживаются признаки генерализации вирусной инфекции. Так, наблюдаются изменения в лимфатических узлах, желудочно-кишечном тракте, сердце, головном мозге, селезенке и почках.



Повреждение микроциркуляторного русла наиболее выражено в легких и почках, вплоть до развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Еще одним звеном патогенеза новой коронавирусной инфекции является избыточный иммунный ответ, сопровождающийся массивным высвобождением воспалительных медиаторов цитокинов. «Цитокиновый шторм» является основным проявлением развивающегося острого респираторного дистресс-синдрома, который патогенетически заключается в нарушении клеточной цитотоксичности, гиперактивации цитотоксических лимфоцитов и макрофагов, выбросом в кровь провоспалительных цитокинов. Указанные изменения приводят к развитию гипертрофической реакции организма и полиорганной недостаточности.

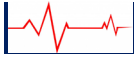
К клиническим проявлениям новой коронавирусной инфекции наиболее часто относятся поражения респираторной системы по типу острой респираторной вирусной инфекции, пневмонии без дыхательной недостаточности, развитие острого респираторного дистресс-синдрома (пневмония с острой дыхательной недостаточностью). Так же, тяжелые формы заболевания могут осложниться сепсисом с развитием септического шока, тромбозами и тромбоземболиями.

Несмотря на то, что основным органом-мишенью SARS-CoV-2 являются легкие, отмечается высокая частота повреждения сердечно-сосудистой системы. Как и любой инфекционный процесс, коронавирусная инфекция может стать провоцирующим фактором в развитии острых и обострении хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы. Несмотря на то, что наличие сердечно-сосудистых заболеваний не ассоциировано с повышением риска заражения коронавирусной инфекцией, частота осложнений у таких пациентов возрастает. Наиболее часто встречающимися сопутствующими заболеваниями у пациентов с COVID-19 являются артериальная гипертензия и сахарный диабет, эти заболевания имеют риск декомпенсации на фоне вирусиндуцированного воспаления с развитием тяжелых осложнений. К повреждающим сердечно-сосудистую систему факторам относятся: цитокин-обусловленное повреждение эндотелия, нарушение респираторной функции с развитием гипоксии и повреждением кардиомиоцитов, возрастание метаболических потребностей организма и перегрузка сердечной мышцы. Так же в настоящий момент существует предположение о

возможном участии перицитов в развитии сердечно-сосудистых повреждений. Перициты являются клетками соединительной ткани, которые входят в состав стенки мелких кровеносных сосудов. В ходе исследований на поверхности перицитов была обнаружена высокая экспрессия рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 типа. Именно это делает их возможной мишенью для SARS-CoV-2.

Повреждение перицитов может приводить к развитию эндотелиальной и микрососудистой дисфункции. К повреждениям, ассоциированным с коронавирусной инфекцией относятся: острые сердечно-сосудистые катастрофы, миокардиты, аритмии и тромбоземболии, что делает необходимым уделять особое внимание пациентам с уже имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями и пациентам с высоким риском их развития.

Высокая распространенность коронавирусной инфекции и ее социально-экономическая значимость требуют использования наиболее эффективных, современных и точных методов диагностики. В настоящий момент основными диагностическими методами являются клиническая диагностика, лабораторные и инструментальные методы исследования. Особое место в ряду инструментальных методов занимает лучевая диагностика. Ведущим методом которой в диагностике COVID-19 является компьютерная томография. [2] В условиях стационарного лечения компьютерная томография проводится всем пациентам в день госпитализации и в процессе лечения для оценки динамики воспалительных изменений. Основными рентгенологическими проявлениями COVID-19 при выполнении КТ являются: многочисленные участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» с наличием зон консолидации легочной паренхимы. Поражение чаще всего носит полисегментарный двусторонний характер. Дополнительно может определяться утолщение междолькового интерстиция по типу «булыжной мостовой», симптом воздушной бронхограммы и перилобулярные уплотнения. Компьютерная томография доказала свою эффективность в диагностике, определении стадии и оценке эффективности лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией на госпитальном этапе. Однако в долгосрочной перспективе пациенты с перенесенным COVID-19 будут нуждаться в постгоспитальном лечении и реабилитации. На этом этапе решающую роль для обеспечения достаточной, исчерпывающей и качественной



информацией могут сыграть методы молекулярной визуализации.

Радионуклидные методы диагностики лишены недостатка, присутствующего компьютерной томографии и ультразвуковой диагностике. Они позволяют определить не только структурные, но и функциональные, метаболические изменения с их количественным анализом. Радионуклидная диагностика основана на применении меченых радиоактивных короткоживущих и ультракороткоживущих соединений (РФП), вводимых внутривенно в организм обследуемого пациента с последующей детекцией излучения. Несмотря на то, что наиболее активно радионуклидные методы используются в диагностике онкологических заболеваний, они также доказали свою эффективность в диагностике обструктивной болезни легких, тромбоэмболических повреждений легочной ткани, ишемической болезни сердца, безболевого ишемии миокарда, миокардитов и эндокардитов различного генеза, васкулитов, сосудистых и поствоспалительных изменений головного мозга, воспалительных изменений кишечника и заболеваний почек. Выгодным преимуществом радионуклидных методов диагностики являются обнаружение патологии на доклинических стадиях заболевания. В этой связи масштабы пандемии требуют участия медицинских специалистов всех специальностей, в том числе специалистов в области молекулярной визуализации и ядерной медицины.

В период пиковой заболеваемости COVID-19 было проведено экстренное репрофилирование лечебных учреждений различных ведомств для покрытия потребностей в оказании квалифицированной медицинской помощи. В том числе, была репрофилирована Центральная Клиническая Больница Российской академии наук (ЦКБ РАН). В период работы в условиях коронавирусной инфекции нами осуществлялась не только клиническая, но и научная работа. Одним из направлений научной работы было изучение возможностей радионуклидных методов визуализации для оценки распространенности инфекции, определения степени поражения и диагностики осложнений. В частности, было проведено исследование, направленное на выявление кардиологических осложнений коронавирусной инфекции, таких, как воспалительное повреждение миокарда (миокардиты), выявление которого клиническими методами затруднено по причине системного лечения.

Цель исследования: оценка эффективности методов ядерной медицины для диагностики

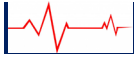
воспалительных изменений сердечно-сосудистой системы у пациентов с коронавирусной инфекцией.

Материалы и методы. Исследование проводилось на ПЭТ/КТ томографе Siemens Biograph 40 True Point, представляющем собой комбинированное устройство, состоящее из двух взаимосвязанных подсистем: компьютерного томографа Siemens Somatom Sensation 40 и позитронно-эмиссионного томографа кольцевой конструкции с рядом детекторов. Такая система дает возможность проводить сканирование в режиме «все тело» за счет достаточного диапазона сканирования и получать 81 плоскость изображения в аксиальном поле обзора. В качестве радиофармацевтического препарата была использована 18-Фтор-дезоксиглюкоза. 18-ФДГ является неспецифическим туморотропным РФП, который накапливается в больших количествах в неопластической ткани, очагах метастатического отсева и в очагах воспалительных изменений различной локализации. Тропность 18-ФДГ к вышеперечисленным тканям объясняется повышенной гликолитической активностью клеток в этих очагах. Обработка и постпроцессинг полученных изображений проводился на станции обработки данных Siemens syngo.via. Это программное обеспечение позволяет обрабатывать исследование с применением специализированных инструментов для оценки жизнеспособности и воспалительных изменений миокарда.

В ходе исследования проводилась визуальная оценка степени накопления радиофармпрепарата в миокарде и характера его распределения. Для сравнения были использованы данные ПЭТ/КТ миокарда здоровых пациентов из базы данных отделения.

Результаты. В ходе научной работы нами было проведено обследование 10 пациентов в возрасте от 55 до 75 лет с подтвержденной коронавирусной инфекцией средней степени тяжести, без сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой системы.

При исследовании миокарда методом позитронно-эмиссионной томографии с 18-ФДГ, совмещенной с компьютерной томографией у 4 пациентов отмечалось неравномерное повышенное накопление радиофармпрепарата в миокарде без четкого соответствия сосудистым магистральям, что исключает вероятность сосудистого генеза выявленных изменений. Стоит отметить, что клинические проявления миокардита у исследуемых



пациентов отсутствовали. Характер выявленных изменений, последующее сопоставление с данными ЭХО/КГ и результатами лабораторных исследований подтвердили наличие миокардита у этих пациентов.

Выводы. Молниеносное распространение коронавирусной инфекции привело к необходимости использования наиболее современных и эффективных методов исследования в том числе, для диагностики осложнений в различных системах органов. Наиболее опасными с точки зрения исхода и прогноза выживаемости являются осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. В ходе нашего исследования было выявлено, что, несмотря на эффективное лечение, у пациентов с коронавирусной инфекцией средней степени тяжести по данным ПЭТ/КТ отмечалось неоднородно повышенное накопление 18-фтордезоксиглюкозы в миокарде, что свидетельствовало о наличии воспалительного процесса. Скрытое течение миокардита, обусловленное системным противовоспалительным лечением, оказывает отрицательное влияние на общее состояние организма, его способность к выздоровлению и снижает эффективность проводимой терапии. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о целесообразности и необходимости применения радионуклидных методов исследования,

а именно ПЭТ/КТ, для диагностики воспалительных изменений сердечно-сосудистой системы у пациентов с коронавирусной инфекцией. Дополнительным преимуществом ПЭТ/КТ является возможность проведения исследования для динамического контроля эффективности лечения как на госпитальном этапе, так и на этапе реабилитации. Учитывая системный характер заболевания, высокую распространенность среднетяжелой и тяжелой форм заболевания, последующее реабилитационное лечение будет необходимо пациентам для восстановления трудоспособности и улучшения качества жизни в отдаленном периоде. В Федеральном научно-клиническом центре реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР) разработаны программы реабилитации пациентов со стойкой утратой трудоспособности в результате тяжелых повреждений головного мозга. Несмотря на тяжесть состояния пациентов, реализуемые программы восстановительного лечения позволяют улучшить выживаемость пациентов и частично вернуть утраченные функции. Применение радиоизотопных методов диагностики для контроля качества реабилитационного лечения у пациентов с перенесенным COVID-19 позволят сформировать тактику и программы лечения пациентов на постгоспитальном этапе для достижения наилучших результатов.

Responsible for correspondence: Kudryavstev Anton Denisovich - junior researcher of Federal research and clinical center of intensive care medicine and rehabilitol-ogy, radiologist. E-mail: kudryavtsev95@gmail.com

Ответственный за переписку: Кудрявцев Антон Денисович - младший науч-ный сотрудник лаборатории инновационно-реабилитационных технологий ФГБНУ ФНКЦ РР, врач-рентгенолог. E-mail: kudryavtsev95@gmail.com