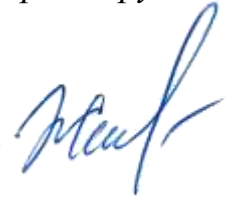


*На правах рукописи*



**ЖИРНОВА**  
Екатерина Александровна

**УЛЬТРАЗВУКОВОЙ МОНИТОРИНГ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ  
ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ  
ИНФЕКЦИИ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И  
ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2024 г.

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном военном образовательном учреждении высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент **Лахин Роман Евгеньевич**

**Официальные оппоненты:**

**Мазурок Вадим Альбертович** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии с клиникой Института медицинского образования.

**Храпов Кирилл Николаевич** – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии.

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Архангельск.

Защита диссертации состоится «20» мая 2024 г. в 12:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.062.01 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 39) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <http://gpmu.org>.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук, доцент

**Пшениснов Константин Викторович**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

За последние 20 лет интерес к ультразвуковому исследованию (УЗИ) легких в интенсивной терапии значительно вырос. В 2008 году Д. Лихтенштейн опубликовал протокол, в котором были определены основные ультразвуковые признаки поражения легочной ткани (Lichtenstein D.A., 2008). Это стало отправной точкой для широкого исследования и внедрения в работу отделений скорой помощи, реанимации и интенсивной терапии возможностей УЗИ легких. Компьютерная томография грудной клетки (КТ) в диагностике поражений легких считается наиболее информативным методом (Мазурок В.А., 2020; Храпов К.Н. и др., 2021; Upchurch C.P. et al., 2018), но появились данные о том, что УЗИ легких может быть эффективной альтернативой для диагностики поражения легочной ткани (Karacaer C. et al., 2020; . Volpicelli G. et al., 2021). Было обнаружено, что балл оценки ультразвукового исследования легких положительно коррелирует с объемом поражения легких (Briegel J. et al., 2020; Tana C. et al., 2022). Некоторые работы показали, что УЗИ легких может предсказать необходимость механической вентиляции и риск неблагоприятного исхода (Chardoli M. et al., 2021; Lichter Y. et al., 2020; Song G., 2021). Следует отметить, что протоколы КТ и УЗИ, схемы, принципы оценки этих признаков в различных исследованиях существенно отличаются, что свидетельствует о разнородности и иногда несопоставимости данных различных исследований (Soldati G. et al., 2020; Tung-Chen Y. et al., 2020). Имеющиеся предпосылки определяют перспективность использования фокусированного УЗИ лёгких в отделениях реанимации и интенсивной терапии как прикроватного метода мониторинга не только объема, но и характера поражения легочной ткани. Отсутствие единого протокола, единых принципов ультразвуковой оценки объема, характера и тяжести поражения легких свидетельствует о незавершенном этапе поиска оптимальной методики исследования и трактовки результатов, что делает работу в этом направлении еще более важной для интенсивной терапии тяжелой пневмонии и предопределяет актуальность данной темы.

### **Степень разработанности темы**

УЗИ легких у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, в настоящий момент рассматривается дополнительным методом визуализации. Однако, даже несмотря на принятые соглашения, идеального протокола УЗИ легких пока не существует, поскольку от схемы зон, точек осмотра и методики оценки тяжести изменений зависит интегральный показатель, который должен стать основным критерием. Это позволяет понять потенциал УЗИ легких, но не представить его возможности в полном объеме. В литературе имеется только одна описательная работа, в которой была предпринята попытка связать морфологические и ультразвуковые данные. Все вышеперечисленное предопределяет необходимость продолжения исследований в данном направлении.

### **Цель исследования**

Разработать способ ультразвуковой оценки объема и характера поражения легочной ткани, позволяющий прогнозировать развитие неблагоприятного исхода заболевания и улучшить мониторинг маневра рекрутирования альвеол при тяжелой пневмонии, вызванной коронавирусной инфекцией.

### **Задачи исследования**

1. Проанализировать морфологические основы ультразвуковых признаков поражения легких и выявить их взаимосвязь с данными компьютерной томографии у пациентов с коронавирусной инфекцией.
2. Разработать способ ультразвуковой оценки объема и тяжести поражения легких при пневмонии у пациентов в критическом состоянии.
3. Оценить ультразвуковой индекс поражения легких в качестве предиктора течения и исхода пневмонии, вызванной коронавирусной инфекцией.
4. Изучить эффективность ультразвукового мониторинга маневра рекрутирования альвеол при проведении респираторной терапии.

### **Научная новизна**

Впервые у пациентов с коронавирусной инфекцией проведен анализ морфологических причин возникновения ультразвуковых признаков. Полученные данные показали, что при УЗИ легких признаки В-линий, консолидации могут возникнуть на экссудативной, пролиферативной и фиброзной стадиях пневмонии и зависят от степени воздушности альвеол.

Выполненный многомерный анализ соответствий позволил впервые статистически обосновать связи признаков, выявляемых с помощью методов КТ и УЗИ легких.

В диссертационном исследовании предложен и обоснован новый 16-зонный протокол УЗИ легких с отдельной оценкой ультразвуковых признаков и расчетом ультразвукового индекса поражения легких (УИПЛ), который впервые показал возможность определения количества пораженных сегментов легких, по точности не уступающей КТ. Определены преимущества нового протокола в верификации объема и тяжести поражения легких у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19. Впервые для этого протокола рассчитаны ультразвуковые критерии предположения развития ОРДС и прогнозирования неблагоприятного исхода.

Впервые продемонстрирована эффективность ультразвукового мониторинга маневра рекрутирования с расчетом изменения индексов инфильтрации и консолидации легких.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическая значимость диссертационного исследования основана на расширении и углублении представлений о патофизиологии и патоморфологии образования ультразвуковых признаков на разных стадиях воспалительных изменений в ткани легких. Продemonстрирована зависимость проявления

ультразвуковых признаков В-линий и консолидации от воздушности или безвоздушности сканируемой зоны. Важным фактом теоретической значимости является получение в ходе многомерного анализа соответствий новых закономерностей взаимоотношений признаков УЗИ и КТ легких. Полученные данные о специфичности, чувствительности, связи УИПЛ с объемом и тяжестью поражения легких, прогнозирования исходов, мониторинга маневра рекрутирования позволили показать новые преимущества УЗИ легких в интенсивной терапии дыхательной недостаточности при коронавирусной инфекции у пациентов в критическом состоянии.

Практическая значимость диссертационного исследования заключена в аргументированном предложении нового 16-зонного протокола УЗИ легких. Проведенное исследование показало, что УЗИ легких непосредственно у постели пациента позволяет с высокой точностью определить объем и тяжесть поражения легких. В диссертационном исследовании с помощью расчета УИПЛ предложены критерии прогнозирования исхода лечения. В работе показана возможность ультразвукового мониторинга эффективности маневра рекрутирования альвеол в ходе подбора респираторной терапии тяжелой дыхательной недостаточности, требующей проведения искусственной вентиляции легких.

### **Методология и методы исследования**

Методологической основой диссертационного исследования стали совокупность научных методов и приёмов исследования явлений и процессов, последовательное применение методов научного познания.

Методология исследования включает анализ научной литературы, формулировку гипотезы, постановку целей и задач, разработку дизайна и протокола исследования, сбор и обработку данных с последующими выводами.

В работе применены современные медицинские методы инструментальной диагностики и мониторинга. Предметом исследования стали гистологические, УЗИ и КТ данные поражения легочной ткани, объектом исследования – данные 475 пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19. Данное исследование выполнено согласно принципам доказательной медицины, а выводы сделаны на основе статистического анализа полученных данных.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Диффузное альвеолярное повреждение с сохранением воздуха в альвеолах является морфологической основой появления ультразвукового признака В-линий. Ультразвуковой признак консолидации определяется в безвоздушных областях легкого за счет внутриальвеолярного отека, спадания альвеол, а в поздние сроки за счет развивающегося фиброза на фоне дезорганизации ткани легких.

2. У пациентов с COVID-19 КТ-признаку «матового стекла» соответствуют В-линии УЗИ легких; КТ-признаку консолидации соответствует консолидация УЗИ легких; КТ-признаку аэробронхограммы соответствует

ультразвуковой признак аэробронхограммы; КТ-признаку свободной жидкости соответствует УЗИ признак свободной жидкости. КТ-признакам ретикулярных изменений и "булыжной мостовой" соответствуют сочетание ультразвуковых признаков субплевральной консолидации и В-линий.

3. Разработанный способ ультразвуковой оценки легких позволяет выявить воспалительные изменения легких с чувствительностью 95,3% и специфичностью 85,4%; оценить объем поражения за счет определения количества пораженных сегментов, расчета УИПЛ, имеющего сильную прямую корреляцию с объемом вовлечения легких и сильную обратную связь с индексом SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. УИПЛ 55 баллов и более является предиктором и прогностическим фактором неблагоприятного исхода у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19.

4. Ультразвуковой мониторинг легких позволяет оценить эффективность маневра рекрутирования альвеол и подбора уровня РЕЕР по уменьшению количества В-линий и объема консолидации легких.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность и обоснованность результатов диссертационного исследования обеспечена репрезентативностью выборок с достаточным количеством наблюдений, современностью и адекватностью методов исследования и статистической обработки. Выводы исследования проверены и апробированы на практике.

Результаты диссертационного исследования были представлены на 13 конференциях, конгрессах и съездах, на трех из них становилась призером и победителем научных конкурсов.

Клиническая апробация диссертационного исследования проведена на межкафедральном совещании кафедры военной анестезиологии и реаниматологии, кафедры патологической анатомии, 1 кафедры (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, кафедры рентгенологии и радиологии (с курсом ультразвуковой диагностики). ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ (протокол № 21 от 12 января 2024 г.).

Результаты исследования, основные положения и практические рекомендации внедрены в практическую работу врачей анестезиологов-реаниматологов отделений анестезиологии и реанимации хирургических клиник Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, а также используются в учебном процессе и научной работе кафедры военной анестезиологии и реаниматологии им. Б.С. Уварова.

### **Публикация результатов исследования**

По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ в отечественной медицинской литературе, из них 4 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных высшей аттестационной комиссией для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, том числе одна в журнале, индексируемом в международной базе Scopus.

Получено рационализаторское предложение №15165/4 от 01.12.2020 г. «Способ ультразвукового исследования легких (Русский протокол)».

### **Личный вклад автора**

Диссертационная работа представляет собой самостоятельный законченный труд. Совместно с научным руководителем на основании теоретических предпосылок диссертантом разработаны тема и план диссертации. Автором был самостоятельно составлен дизайн исследования и разработана база данных. Автор принимал непосредственное участие во всех этапах планирования и подготовки диссертационного исследования, формулировании его цели и задач. Автором было принято непосредственное участие в наборе материала, отборе данных для ретроспективных исследований, выполнения 16-зонного протокола у 75% пациентов с коронавирусной инфекцией. Автор самостоятельно осуществил формирование базы научных данных диссертационного исследования, выполнил статистический анализ и интерпретировал результаты исследования. Автором лично выполнены формулирование и публикация результатов, написание текста диссертации.

### **Структура и объем работы**

Диссертация состоит из введения, четырёх глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов исследования), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 20 отечественных и 142 зарубежных источника. Работа изложена на 146 страницах, содержит 21 таблицу и иллюстрирована 49 рисунками.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Исследование было проведено на базе клиник военной анестезиологии и реаниматологии имени Б.С. Уварова, инфекционных болезней, терапии усовершенствования врачей имени академика Н.С. Молчанова Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. Проведение диссертационного исследования одобрено локальным этическим комитетом при Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (протокол № 279 от 27.06.2023 г.). От каждого пациента, участвующего в проспективном диссертационном исследовании было получено добровольное информированное согласие.

Диссертационное исследование для выполнения поставленных задач было разделено на три этапа. На 1 этапе в ходе патоморфологического исследования проведен анализ причин возникновения ультразвуковых признаков и с помощью ретроспективного когортного исследования выполнено сопоставление данных УЗИ и КТ. На 2 этапе проведена разработка и оценка эффективности 16-зонного протокола УЗИ легких, которое включало в себя аналитическую фазу разработки протокола, ретроспективные когортные

исследования общей и посегментной точности диагностики поражения легких, оценки связи УИПЛ с объемом поражения легких, выявленного при КТ и выраженностью дыхательной недостаточности. Также с помощью ретроспективного когортного исследования была изучена прогностическая ценность УИПЛ в качестве предиктора течения пневмонии и исхода лечения. На 3 этапе в ходе проспективного когортного исследования выполнена оценка эффективности ультразвукового мониторинга маневра рекрутирования альвеол.

Всего в диссертационную работу были включены данные 475 пациентов, из них 12 пациентам проведены патоморфологические исследования, 39 пациентов включено в аналитический этап разработки протокола; в ретроспективных исследованиях оценки эффективности 16-зонного протокола приняли участие 388 пациентов и 36 пациентов приняло участие в проспективном когортном исследовании на третьем этапе. Ретроспективные исследования выполнены в ходе анализа медицинских данных 388 пациентов, лечившихся в клиниках Военно-медицинской академии им С.М. Кирова в период с 2019 по 2023 года, также данные 388 пациентов были использованы на первом этапе для многомерного анализа сопоставлений.

**Методика патоморфологического исследования.** Материал для анализа с участком плевры был взят из зон наиболее характерных ультразвуковых признаков. С помощью ротационного микротомы NM 3600 («Microm Laborgerdte GmbH» - Германия) из фиксированных образцов тканей были изготовлены серийные срезы толщиной 5-6 мкм. Гистологические срезы были окрашены гематоксилином и эозином и исследованы на микроскопе Olympus BX46. Оценку полученных данных проводил опытный врач-патологоанатом, ослепленный к результатам ультразвукового исследования.

**Методика УЗИ.** Прикроватное УЗИ легких проводили с помощью портативного ультразвукового аппарата (Mindray M7, Китай; Philips CX50, Сингапур), конвексным датчиком 2,5–5 МГц. Процедура получения изображения была стандартизирована с использованием преднастройки абдоминального исследования, максимальная глубина — 18 см, фокусировка на плевральной линии.

**Методика компьютерной томографии.** Для выполнения КТ использовали мультиспиральный компьютерный томограф Philips Ingenuity (128 срезов). Обработку изображений осуществляли с использованием мультипараметрического пакета MultiVox DICOM Viewer. Врач-рентгенолог указывал пораженные сегменты, количественно (в процентах) оценивал суммарный объем поражения.

### **Общая характеристика пациентов ретроспективных исследований**

Ретроспективные когортные исследования сопоставления данных КТ и УЗИ легких, изучения диагностической точности и связи УИПЛ с объемом поражения, дыхательной недостаточностью и прогностической ценности УИПЛ в качестве предиктора исхода лечения были выполнены на одном массиве данных 388 пациентов. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.



Таблица 1 – Характеристика пациентов, включенных в исследование (n=388)

Возраст, лет, М ( $\pm$ SD)		52,6 $\pm$ 10,5
Пол (мужчины/женщины), n		267/121
Рост, см, М ( $\pm$ SD)		173,4 $\pm$ 12,4
Вес, кг, М ( $\pm$ SD)		94,2 $\pm$ 17
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , М ( $\pm$ SD)		31,2 $\pm$ 4,7
День болезни при поступлении, М ( $\pm$ SD)		5,4 $\pm$ 2,0
Средне-тяжелая/тяжелая форма пневмонии, n		184/204
Сатурация крови (SpO <sub>2</sub> ) при дыхании атмосферным воздухом, Ме (Q1;Q3)		93 (86; 97),
Доля пациентов с исходно сниженной (< 94%) сатурацией при дыхании атмосферным воздухом, n (%)		252 (64,9%)
Летальность, n (%)		56 (14,4%)
Степень поражения при КТ	2, n (%)	207 (53,4)
	3, n (%)	156 (40,2)
	4, n (%)	25 (6,4)
Сопутствующие заболевания	Сахарный диабет, n (%)	78 (20,1)
	Ожирение, n (%)	193 (49,7)
	Гипертоническая болезнь, n (%)	252 (64,9)
	Ишемическая болезнь сердца, n (%)	95 (24,5)
	Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	20 (5,1)

### **Общая характеристика проспективного когортного исследования эффективности ультразвукового мониторинга маневра рекрутирования альвеол**

Оценка эффективности ультразвукового мониторинга маневра рекрутирования альвеол была проведена с помощью проспективного когортного исследования, в которое были включены 36 пациентов.

Критериями включения были возраст пациента – 18-75 лет, длительность респираторной поддержки не менее 48 часов, индекс PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <300 мм рт. ст. и клиническая необходимость в проведении маневра рекрутирования и высокий потенциал рекрутирования. Критериями невключения являлись наличие пневмоторакса, травмы грудной клетки, наличие фоновых специфических заболеваний (туберкулез, саркоидоз), операции на легких. Критериями исключения были развитие гипоксемии (падение SpO<sub>2</sub> <90%) во время операции маневра рекрутирования, гемодинамическая нестабильность, требующая изменения тактики вазопрессорной или инотропной поддержки.

Все пациенты были мужчинами, средний возраст – 31,5 (24; 42) года. 36 пациентам, включенным в исследование, было выполнено 48 маневров рекрутирования альвеол. Маневр проводили в условиях седации и релаксации пациента. На аппарате ИВЛ устанавливали режим вентиляции с контролем по давлению. Регистрировали дыхательный объем и комплаенс, показатели артериальной крови SpO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub> и PaCO<sub>2</sub>. Ультразвуковую оценку перед началом и после окончания маневра рекрутирования альвеол проводили по

модифицированному 12-зонному протоколу из-за невозможности позиционирования пациента во время самого маневра.

**Статистическую обработку** данных проводили с помощью программы SPSS-26 for Windows (Statistical Package for Social Science, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Сравнение признаков, выявленных при КТ и УЗИ легких, проводили с помощью многомерного анализа соответствия. Для изучения взаимосвязи между УИПЛ и объемом легких и показателями SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Чувствительность и специфичность ультразвукового метода оценивали на основе ROC-анализа. Оптимальную точку отсечения определяли как наибольший индекс Юдена (чувствительность + специфичность – 1). Кумулятивную выживаемость и прогнозирование неблагоприятных исходов при использовании УИПЛ изучали с помощью метода Каплана-Мейера. Тесты считались статистически значимым при  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **Исследование морфологических причин формирования ультразвуковых признаков поражения легких**

Сопоставление признаков УЗИ легких и гистологических данных было проведено у 12 пациентов, которым в день смерти было проведено УЗИ легких.

Ультразвуковому признаку В-линий гистологически соответствовали проявления диффузного альвеолярного повреждения в экссудативной и пролиферативной фазах. В экссудативной фазе В-линии были обусловлены внутриальвеолярным, интерстициальным отеком, полнокровием сосудов микроциркуляторного русла. Начиная с 3-5 суток, гистологически определяли признаки ранней пролиферативной фазы, которая характеризовалась прогрессированием диффузного альвеолярного повреждения с развитием внутриальвеолярного отека и появлением однородных эозинофильных белковых наложений – гиалиновых мембран. Кроме того, во всех случаях определяли симптомы нарушения микроциркуляции в виде расширения капилляров, стазов, внутрисосудистых эритроцитарных сладжей, очагов экстравазации, тромбов

Появление ультразвукового признака консолидации наблюдали в области безвоздушных участков легких. Небольшие субплевральные консолидации были обусловлены утолщением и воспалительной инфильтрацией плевры лимфоцитами и лейкоцитами, а также диффузным альвеолярным повреждением с гибелью и уменьшением количества альвеолоцитов периваскулярной воспалительно-клеточной реакцией за счет скопления лимфоидных клеток и макрофагов. Значительные объемы консолидации в экссудативной фазе были образованы за счет внутриальвеолярного отека, наслоений десквамированного альвеолярного эпителия и макрофагами в просветах альвеол, полнокровия сосудов межалвеолярных перегородок. При дальнейшем прогрессировании заболевания в пролиферативной фазе было

характерно образование гиалиновых мембран с уменьшением воздушности легочной ткани. Длительность заболевания более 7 суток приводило к появлению в легочной ткани признаков дезорганизации структуры органа за счет развивающегося фиброза.

Таким образом, полученные данные показали, что ультразвуковые признаки полиморфны. В-линии образовывались при частично заполненных жидкостью альвеолах, пропотеванию в них крови, на фоне изменения, утолщения и деформации межальвеолярных перегородок вследствие их воспалительной инфильтрации, формирования гиалиновых мембран внутри альвеол, чередованию спавшихся и воздушных альвеол. Причиной возникновения больших объемов консолидации стало тотальное заполнение альвеол отеком, деформация и снижение воздушности легкого за счет гиалиновых мембран, в более поздней фазе разрастание соединительной ткани с последующей редукцией капиллярного русла и коллабированием альвеол.

### **Сопоставление данных компьютерной томографии и ультразвуковых признаков у пациентов с коронавирусной инфекцией (n=388)**

КТ признаками, характерными для коронавирусной пневмонии, стали: утолщенная плевра (79,9%), уплотнение легочной паренхимы по типу «матового стекла» (100%), консолидация (44,8%), аэробронхограмма (34,0%), ретикулярные уплотнения интерстиция (29,6%), симптом «булыжной мостовой» (12,4%) и свободная жидкость в плевральной полости (11,1%). При проведении УЗИ легких выявляли признаки «разрывов» плевральной линии (82,7%), дискретные или сливающиеся В-линии (100%), небольшие субплевральные (44,8%), сегментарные или долевы признаки консолидации (46,9%), аэробронхограммы (36,9%), свободную жидкость в плевральной полости (13,9%).

Совместный анализ таблицы координатных точек и карты многомерного анализа соответствий показал, что КТ-признаку утолщения плевры соответствовал УЗИ признак утолщенной, рваной плевральной линии; КТ-признаку «матового стекла» - признак В-линий; КТ-признакам субплевральной и сегментарной (долевой) консолидации соответствует УЗИ-признаки субплевральной и сегментарной (долевой) консолидации; КТ-признаку аэробронхограммы на фоне признака консолидации – УЗИ воздушной бронхограммы; признаку «булыжной мостовой», который при КТ обусловлен сочетанием признака «матового стекла» с утолщёнными междольковыми перегородками, соответствовала комбинация В-линий, перемежающихся с небольшой субплевральной консолидацией. Свободная жидкость в плевральной полости при КТ и УЗИ были соотнесены друг с другом (рисунок 1).

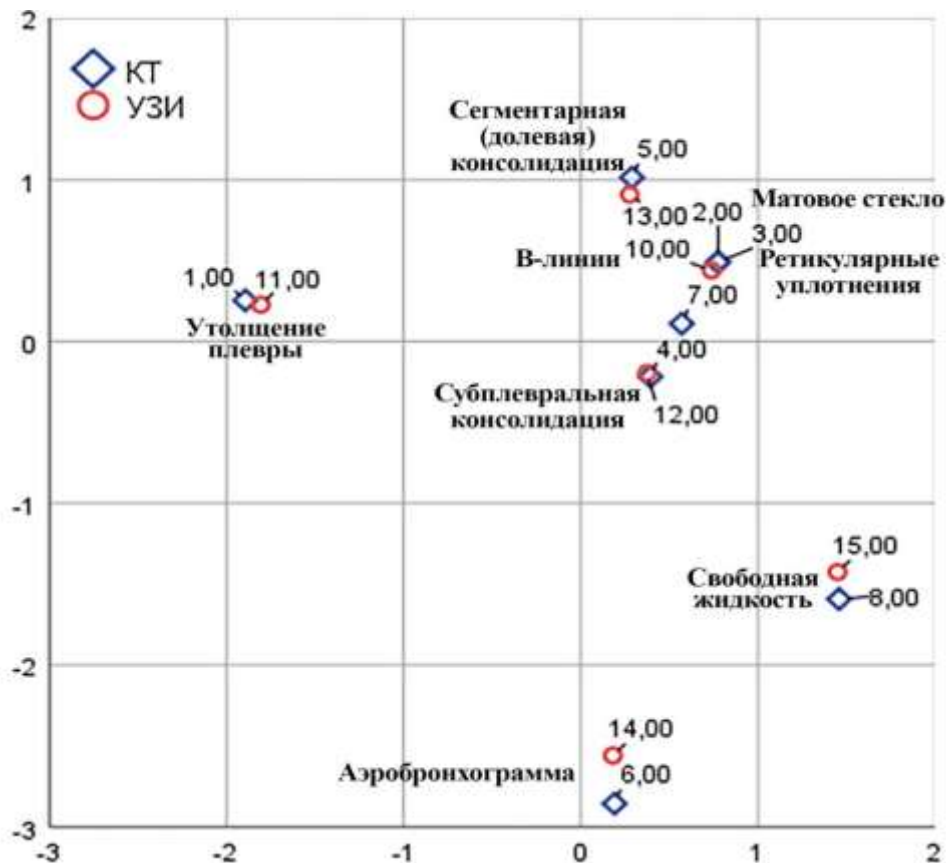


Рисунок 1 – Карта многомерного анализа соответствия признаков КТ и УЗИ легких

### Разработка способа ультразвуковой оценки объема, характера и тяжести поражения легких при пневмонии

Для разработки анатомического принципа формирования зон сканирования на модели структурированного пациента выполнена проекция сегментов легких и использованы основные топографические линии грудной клетки. С учетом сегментарного строения были определены границы 16 зон ультразвукового исследования (рисунок 2).



Рисунок 2 – 16-зонный протокол УЗИ легких

В ходе аналитического этапа было проведено проспективное исследование оценки чувствительности и специфичности четырех схем УЗИ легких для топической диагностики пневмонии. В исследование включено 39

пациентов с внебольничной пневмонией, каждому из которых последовательно было проведено исследование согласно 6, 8, 12 и 16-зонным протоколам и определены ультразвуковые признаки поражения легких.

При сравнении возможностей ультразвуковых протоколов в выявлении поражения легочной ткани по принципу «есть пневмония – нет пневмонии» все 4 протокола показали высокую специфичность и чувствительность. Однако при определении патологических ультразвуковых признаков по долям и сегментам 16-зонный протокол показал наилучшее качество по значению площади под кривой и величине чувствительности и специфичности (таблица 2), поэтому дальнейшая разработка методики исследования была проведена с помощью этой схемы осмотра.

Таблица 2 – Чувствительность и специфичность ультразвуковых протоколов в диагностике пневмонии

Принцип	Показатель	Методика осмотра			
		6-зон	8-зон	12-зон	16-зон
«Есть пневмония – нет пневмонии»	Площадь под кривой, абс. ед.	0,883	0,866	0,910	0,933
	Чувствительность, %	97	93	97	97
	Специфичность, %	80	80	84	90
С учетом долевого строения	Площадь под кривой, абс. ед.	0,647	0,709	0,801	0,839
	Чувствительность, %	69	80	87	97
	Специфичность, %	60	62	70	71
С учетом сегментарного строения	Площадь под кривой, абс. ед.	0,692	0,681	0,782	0,924
	Чувствительность, %	73	68	84	93
	Специфичность, %	66	68	73	91

В новом варианте протокола ультразвуковой признак В-линий кодировали трехбалльной шкале (рисунк 3).



Рисунок 3 – Ультразвуковой признак В-линий. 1 балл – до 5 В-линий в поле зрения (мало В-линий); 2 балла – более 5 В-линий в поле зрения. (много В-линий, отдельные сливные); 3 балла – В-линии все (почти все) сливные, признак “белого легкого”

Ультразвуковой признак консолидации кодировали также по трехбалльной шкале (рисунок 4).



Рисунок 4 – Ультразвуковой признак консолидации. 1 балл – минимальные субплевральные изменения (консолидация небольших участков легкого (<1 см от плевры); 2 балла – консолидация участков от 1 см до 1 сегмента; 3 балла – консолидация больших объемов ткани легкого (1 сегмент и более)

УИПЛ рассчитывали путем суммирования всех баллов ультразвуковых признаков В-линий и консолидации во всех 16 зонах исследования.

#### **Общая и посегментная точность 16-зонного протокола УЗИ легких у пациентов с COVID-19**

Для изучения общей и посегментной точности 16-зонного протокола УЗИ легких в ретроспективное когортное исследование было включено 388 пациентов. Полученные данные показали, что количество пораженных сегментов, выявленных с помощью КТ, составило 13 (10; 17) сегментов, а с помощью УЗИ легких 12 (8; 17). Отсутствие статистических различий ( $p=0,442$ ) свидетельствовало о возможности УЗИ легких верифицировать объем поражения легочной ткани по количеству сегментов.

Диагностическая точность УЗИ в верификации всех видов поражения легких исследована с помощью ROC – анализ по «золотому» стандарту КТ с расчетом координатных точек и построением ROC – кривой. Площадь под кривой составила 0,976 (0,961-0,991) ( $p<0,001$ ). Точка отсечения по индексу Юдена продемонстрировала, что при появлении патологических изменений при КТ даже в 1 сегменте, чувствительность ультразвукового метода исследования составила 95,3%, а специфичность – 85,4%.

#### **Ретроспективное когортное исследование связи УИПЛ с объемом поражения и дыхательной недостаточностью**

Для определения связи УИПЛ с объемом и тяжестью поражения легочной ткани проведено когортное исследование (388 пациентов). Проведенный анализ показал, что значение УИПЛ, определяемого по авторскому 16-зонному протоколу, имело прямую сильную корреляционную связь 0,873 (0,842 - 0,897;  $p<0,01$ ) с объемом вовлечения легких, рассчитанного в % с помощью КТ и сильную обратную связь -0,850 (-0,827 - -0,871;  $p<0,01$ ) с индексом  $SpO_2/FiO_2$  (рисунок 5).



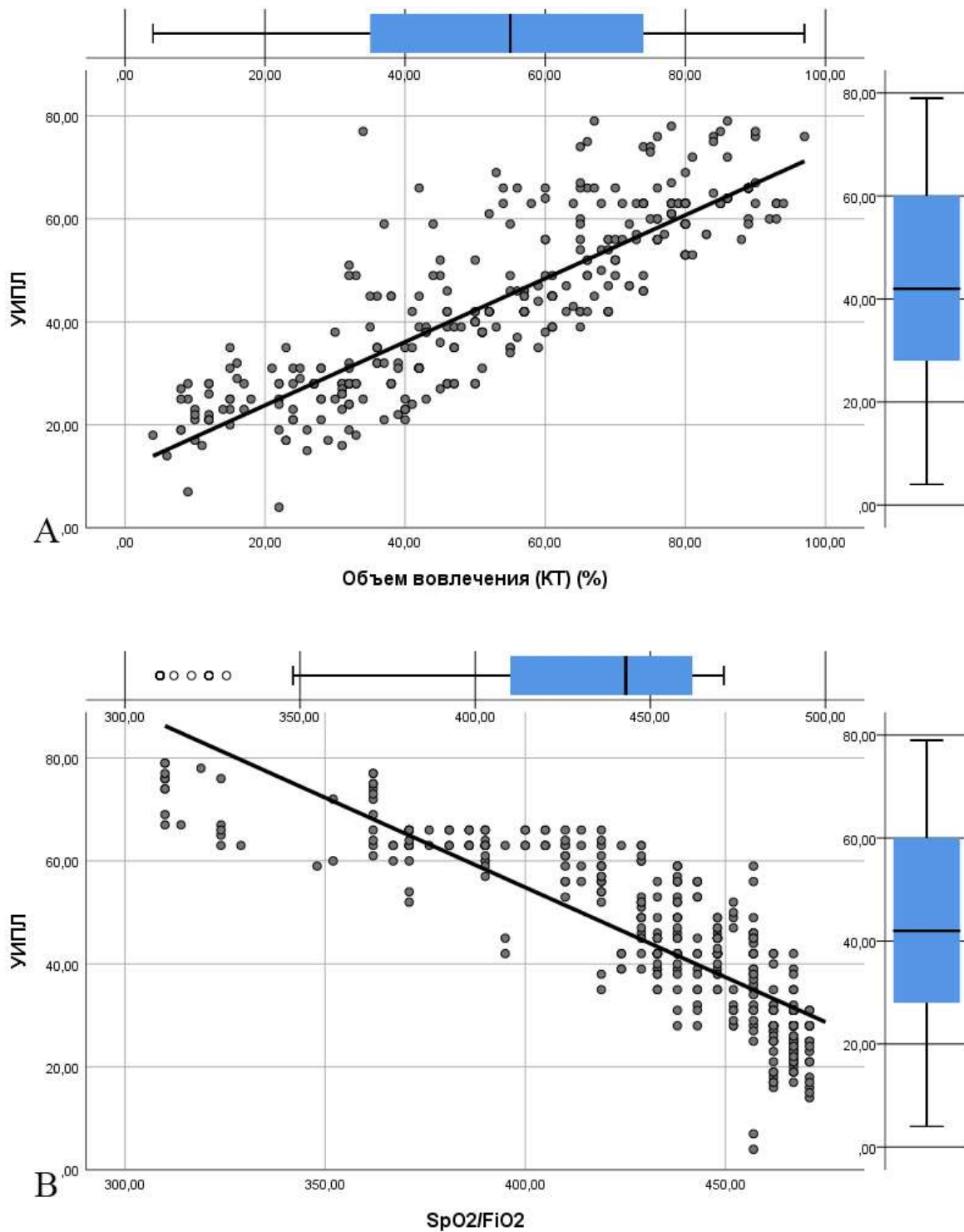


Рисунок 5 – Диаграмма рассеяния связи УИПЛ с объемом вовлечения легких, определяемого с помощью КТ (А), и индексом SpO2/FiO2 (В)

### Оценка УИПЛ в качестве предиктора течения и исхода пневмонии, вызванной коронавирусной инфекцией

Для исследования потенциальных предикторов неблагоприятного исхода был проведен многомерный регрессионный анализ Кокса, с использованием метода пошагового исключения. В качестве факторов, были отобраны объем поражения по данным КТ, индекс SpO2/FiO2 и УИПЛ. В результате, в

многомерной модели регрессионного анализа Кокса единственным значимым предиктором неблагоприятного исхода оказалось только значение УИПЛ ( $p=0,002$ ).

Пороговое значение УИПЛ для прогнозирования неблагоприятного исхода у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, по индексу Юдена составила 55 баллов с чувствительностью 97,6% и специфичностью 73,9%. Результаты анализа Каплана–Мейера продемонстрировали выживаемость в группе со значением УИПЛ менее 55 баллов 97,6%, а в группе со значением УИПЛ более 55 баллов – 62%. Различия между группами были статистически значимыми (Log Rank тест  $p<0,001$ ; Breslow тест  $p<0,001$ ).

### Ультразвуковая оценка маневра рекрутирования альвеол

Определение эффективности ультразвуковой оценки маневра рекрутирования легких проведено с помощью проспективного когортного клинического исследования, в которое было включено 36 пациентов. Было выполнено 48 маневров рекрутирования с использованием пошаговой методики и контролем комплаенса и среднего значения дыхательного объема. После проведения маневра рекрутирования альвеол было статистически подтверждено улучшение показателей оксигенации артериальной крови, индекса  $PaO_2/FiO_2$ , снижение уровня  $PaCO_2$ , улучшение податливости легочной ткани и увеличение дыхательного объема ( $p < 0,001$ ). Ультразвуковая оценка после проведения маневра рекрутирования показала уменьшение общего индекса В-линий и объема консолидированной зоны легочной ткани (таблица 3).

Таблица 3 – Показатели газообмена, биомеханики дыхания, УЗИ легких до и после проведения маневра рекрутирования альвеол ( $n=48$ )

Показатель	До рекрутирования	После рекрутирования	Критерий Вилкоксона, $p$
Общий индекс В-линий	26,5 (18; 35,5)	17,5 (12,5; 29,5)	$p < 0,001$
Общий индекс консолидации	14 (8; 19)	8(5; 12)	$p=0,020$
Дыхательный объем, мл	485 (425; 595)	570 (512,5; 702,5)	$p < 0,001$
$PaO_2$ , мм рт. ст.	84 (76,25; 89,25)	97,5 (89,75; 112,25)	$p=0,000$
$PaCO_2$ , мм рт.ст.	43,05 (37,25; 47,98)	37,4 (34,18; 42,0)	$p < 0,001$
Индекс $PaO_2/FiO_2$	142,5 (135,08; 153,03)	233 (196,65; 268,5)	$p=0,001$
Комплаенс мл/см вод.ст.	29,65 (23,25; 42,25)	42,5 (35,08; 53,03)	0,017



## **ВЫВОДЫ**

1. Формирование ультразвуковых признаков у пациентов с COVID-19 обусловлено различными гистологическими изменениями. Ультразвуковому признаку В-линий соответствовали проявления диффузного альвеолярного повреждения с сохранением воздуха в альвеолах. Ультразвуковой признак консолидации появлялся в безвоздушной зоне легких за счет внутриальвеолярного отека, спадания альвеол, в поздние сроки за счет развивающегося фиброза на фоне дезорганизации ткани легких.

2. Многомерный анализ соответствий показал связь признаков, выявляемых с помощью КТ и УЗИ легких. КТ-признаку «матового стекла» соответствовали В-линии при УЗИ; КТ-признакам консолидации — ультразвуковые признаки консолидации; аэробронхограмме КТ — аэробронхограмма УЗИ; свободной жидкости КТ — свободная жидкость УЗИ. КТ-признакам ретикулярных изменений и «булыжной мостовой» соответствовали различные комбинации УЗ-признаков субплевральной консолидации и В-линий.

3. Разработан способ ультразвуковой диагностики объема и характера поражения легочной ткани, который позволяет выявить изменения в легких с чувствительностью 95,3% и специфичностью 85,4%; оценить объем поражения за счет определения количества пораженных сегментов, расчета УИПЛ, имеющего сильную прямую корреляцию с объемом вовлечения легких и сильную обратную связь с индексом SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>.

4. УИПЛ величиной 55 баллов и более является предиктором и прогностическим фактором неблагоприятного исхода у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19 с чувствительностью 97,6% и специфичностью 73,9%.

5. Ультразвуковая оценка маневра рекрутирования показала уменьшение количества В-линий и объема консолидации после рекрутирования альвеол и подбора уровня РЕЕР.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Прикроватное УЗИ легких следует проводить с использованием конвексного датчика 2,5–5 МГц. Для получения стандартизированного изображения следует использовать преднастройки исследования легких или абдоминального исследования, оптимальная глубина для взрослого пациента — 18 см, фокусировка на плевральной линии. Все гармоника и программное обеспечение для снижения количества артефактов должны быть отключены.

2. Сканирование начинают с определения линии диафрагмы с помощью ультразвукового артефакта «занавеса». После определения линии диафрагмы делят поверхность легких пополам на верхнюю и нижнюю половины, продолжая эту линию на боковую и заднюю поверхность грудной клетки. Исследование проводят в восьми зонах справа и слева.

3. В каждой зоне протокола ультразвуковые признаки инфильтрации и консолидации следует верифицировать отдельно. Ультразвуковой признак инфильтрации (В-линии) кодируют: 1 балл – до 5 В-линий в поле зрения (мало

В-линий); 2 балла – более 5 В-линий в поле зрения, (много В-линий, отдельные сливные); 3 балла – В-линии все (почти все) сливные, признак “белого легкого” (рисунок 22). Ультразвуковой признак консолидации кодируют: 1 балл – минимальные субплевральные изменения (безвоздушность небольших участков легкого примыкающих к плевре (менее 1 см)); 2 балла – кортикальная консолидация безвоздушность участков легкого примыкающих к плевре (менее чем один сегмент); 3 балла – консолидация больших объемов ткани легкого (1 сегмент и более) (рисунок 23). УИПЛ рассчитывают путем суммирования всех баллов ультразвуковых признаков инфильтрации и консолидации в 16 зонах исследования.

4. При определении УИПЛ 44 баллов и более следует заподозрить развитие ОРДС.

5. Величина УИПЛ 55 баллов и более является предиктором и прогностическим фактором неблагоприятного исхода у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19.

6. Уменьшение количества В-линий и объема консолидации после рекрутирования альвеол и подбора уровня РЕЕР свидетельствует о рекрутабельности легких.

### ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Изучение связи УИПЛ с лабораторными признаками воспаления может существенно расширить возможности УЗИ легких. Существует мнение, что ультразвуковой признак консолидации должен вносить больший коэффициент в тяжесть поражения легочной ткани, хотя коронавирусная инфекция показала крайне тяжелые нарушения газообмена практически только с ультразвуковым признаком В-линий. Использование искусственного интеллекта, нейросетей могут сделать количественную ультразвуковую оценку легких более быстрой и надежной, поэтому обязательно станут предметом дальнейших исследований.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Лахин, Р.Е. Характеристика ультразвуковых признаков в диагностике объема и характера поражения легких / Р.Е. Лахин, А.В. Щеголев, **Е.А. Жирнова** [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2016. – № 4. – С. 5-11.
2. **Жирнова, Е.А.** Чувствительность и специфичность ультразвуковых протоколов в диагностике пневмонии / **Е.А. Жирнова** // Авиценна. – 2019. – № 50. – С. 9-11.
3. **Жирнова, Е.А.** Ультразвуковой мониторинг маневра рекрутирования альвеол у пациентов с тяжелой пневмонией / **Е.А. Жирнова** // Universum: медицина и фармакология. – 2019. – № 9(64). – С. 4-6.
4. Лахин, Р.Е. Ультразвуковая оценка маневра рекрутирования альвеол у пациентов с тяжелой пневмонией / Р.Е. Лахин, **Е.А. Жирнова**, В.В. Шустров [и др.] // Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. – 2019. – Т. 8, № 4. – С. 418-422.

5. Лахин, Р.Е. Внебольничная и нозокомиальная пневмония: семиотика поражения легких, микробиологический спектр и чувствительность возбудителей к антибиотикам / Р.Е. Лахин, **Е.А. Жирнова**, И.Н. Грачев // Военно-медицинский журнал. – 2019. – Т. 340, № 4. – С. 35-41.
6. **Жирнова, Е.А.** Сравнение ультразвуковых протоколов для диагностики поражения при пневмонии / **Е.А. Жирнова**, Р.Е. Лахин, А.В. Щеголев, И.Н. Грачев // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2019. – № 4(68). – С. 28-34.
7. **Лахин, Р.Е. Ультразвук легких у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19: сравнение с данными компьютерной томографии. Обсервационное проспективное клиническое исследование / Р.Е. Лахин, Е.А. Жирнова, А.В. Щеголев [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2021. – № 2. – С. 82-93. (ВАК)**
8. Лахин, Р.Е. Способ фокусированного ультразвукового исследования легких (Русский протокол) / Р.Е. Лахин, **Е.А. Жирнова** // Усовершенствование способов и аппаратуры, применяемых в учебном процессе, медико-биологических исследованиях и клинической практике: сб. изобретений и рац.предложений / Воен.-мед. акад. им С.М. Кирова; под общ. ред. Б.Н. Котива. – Санкт-Петербург: ВМедА, 2021. – Вып. 52. – С.58–59.
9. **Лахин, Р.Е. Ультразвуковой индекс поражения легких как предиктор исходов лечения: когортное исследование 388 пациентов с коронавирусной инфекцией / Р.Е. Лахин, Е.А. Жирнова, А.В. Щеголев [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2022. – № 3. – С. 45-56. (ВАК)**
- 10.**Лахин, Р.Е. Специфичность и чувствительность ультразвукового исследования легких у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19 / Р.Е. Лахин, Е.А. Жирнова, А.В. Щеголев [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 3. – С. 7-14. (ВАК, Scopus)**
- 11.**Жирнова, Е.А.** Сопоставление данных компьютерной томографии и ультразвукового исследования легких у пациентов с коронавирусной инфекцией / **Е.А. Жирнова** // Тенденции развития науки и образования. – 2022. – № 92-13. – С. 38-40.
- 12.**Лахин, Р.Е. Сопоставление ультразвуковых признаков, данных компьютерной томографии и морфологического исследования легких у пациентов с коронавирусной инфекцией: post hoc анализ / Р.Е. Лахин, Е.А. Жирнова, А.В. Щеголев [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2023. – № 3. – С. 82-96. (ВАК)**