

**Ультразвуковой индекс поражения
легких как предиктор исходов
лечения: когортное исследование
388 пациентов с коронавирусной
инфекцией**

**Ultrasound-guided lung lesion index
as a predictor of treatment outcomes:
cohort study of 388 patients
with coronavirus infection**

Р.Е. Лакхин¹, Е.А. Жирнова², А.В. Щеголев¹,
И.С. Железняк¹, И.А. Меньков¹, А.А. Чугунов¹

R.E. Lakhin¹, E.A. Zhirnova², A.V. Shchegolev¹,
I.S. Zheleznyak¹, I.A. Menkov¹, A.A. Chugunov¹

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия
им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

¹ Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

² Клиника высоких медицинских технологий
им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского
государственного университета, Санкт-Петербург,
Россия

² Saint Petersburg State University Hospital, St. Petersburg,
Russia

Реферат

Abstract

АКТУАЛЬНОСТЬ. В настоящее время появляется все больше работ об использовании ультразвукового исследования (УЗИ) легких при заболевании, вызванном коронавирусной инфекцией (COVID-19), как в диагностике, так и в прогнозировании заболевания. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Оценка связи между ультразвуковым индексом поражения легких (УИПЛ) с объемом вовлечения легких, определенного с помощью компьютерной томографии (КТ), и исходами заболевания у пациентов с COVID-19. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В проспективное обсервационное когортное клиническое исследование включено 388 пациентов в возрасте от 18–75 лет с диагнозом пневмонии при COVID-19 или подозрением на COVID-19. УЗИ легких проводили по 16-зонному «Русскому протоколу» в течение 24 ч после проведения КТ органов грудной клетки. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Медиана объема поражения легких при КТ составила 55 (35–74) %, УИПЛ — 46 (28–60) баллов. УИПЛ имел сильную прямую корреляционную связь 0,873 (95 %-й доверительный интервал [95% ДИ] 0,842–0,897, $p < 0,01$) с изменением объема вовлечения легких, определяемого с помощью КТ, и обратную — с индексом SpO_2/FiO_2 : $-0,850$ (95 % ДИ 0,827–0,871, $p < 0,01$). Количество летальных исходов в исследуемой группе ($n = 388$) составило 56 (14,4 %), $p = 0,018$. Оптимальная точка отсечения при ROC-анализе для УИПЛ при прогнозировании неблагоприятного

INTRODUCTION. Currently there are a lot of articles of lung ultrasound (LUS) in COVID-19 both in the diagnosis and in the prognosis of the disease. **OBJECTIVE.** Evaluation of the relationship between the ultrasound-guided lung lesion index (UIL) with the volume of lung involvement determined by computed tomography (CT) and disease outcomes in patients with COVID-19. **MATERIALS AND METHODS.** A prospective observational cohort clinical study included 388 patients aged 18–75 years; diagnosed with pneumonia with COVID-19 or suspected COVID-19. Lung ultrasound was performed according to the 16-zone “Russian Protocol” within 24 hours after CT scan of the chest organs. **RESULTS.** The median lung lesion volume on CT was 55 (35–74) % and UIL was 46 (28–60) points. UIL had a strong direct correlation of 0.873 (95 % CI 0.842–0.897, $p < 0.01$) with the change in the volume of lung involvement determined by CT and the inverse with the SpO_2/FiO_2 index — 0.850 (95 % CI 0.827–0.871, $p < 0.01$). Mortality was 56 patients (14.4 %) ($p = 0.018$). The optimal cut-off point for ROC analysis in predicting mortality was 55 points and had a sensitivity of 97.6 % and a specificity of 73.9 % with an area under the curve of 0.896 (95 % CI 0.861–0.931). Kaplan—Meier analysis on the entire data set ($n = 388$) demonstrated a survival rate of 97.6 % in the group with a UIL score less than 55 points and 62 % in the group with a UIL score more than 55 points. Differences between groups were

исхода у пациентов с пневмонией при COVID-19 составила 55 баллов и имела чувствительность 97,6%, специфичность 73,9%; площадь под кривой 0,896 (95% ДИ 0,861–0,931). Анализ Каплана—Мейера на всем массиве данных ($n = 388$) продемонстрировал выживаемость в группе со значением УИПЛ < 55 баллов 97,6%, в группе со значением УИПЛ > 55 баллов — 62%. Различия между группами были статистически значимы (логранговый тест $p < 0,001$; тест Бреслоу $p < 0,001$). В результате многомерного регрессионного анализа Кокса с использованием метода пошагового исключения только УИПЛ остался значимым предиктором неблагоприятного исхода ($p < 0,01$). **Выводы.** УИПЛ, определяемый по 16-зонному «Русскому протоколу», коррелировал с выраженностью дыхательной недостаточности и объемом поражения легких, а также явился предиктором прогноза неблагоприятного исхода заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: коронавирусная инфекция, COVID-19, ультразвуковое исследование, компьютерная томография; пневмония, госпитальная летальность

* *Для корреспонденции:* Лахин Роман Евгеньевич — д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: doctor-lahin@yandex.ru

☑ *Для цитирования:* Лахин Р.Е., Жирнова Е.А., Щеголев А.В., Железняк И.С., Меньков И.А., Чугунов А.А. Ультразвуковой индекс поражения легких как предиктор исходов лечения: когортное исследование 388 пациентов с коронавирусной инфекцией. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2022;3:45–56. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-3-45-56>

📧 *Поступила:* 15.04.2022

📧 *Принята к печати:* 01.06.2022

📧 *Дата онлайн-публикации:* 29.07.2022

statistically significant (Log Rank test $p < 0.001$; Breslow test $p < 0.001$). As a result, multivariate Cox regression analysis, using the stepwise exclusion method, only UIL remained a significant predictor of adverse outcome ($p < 0.01$). **CONCLUSIONS.** UIL determined by 16-zone “Russian protocol” correlated with severity of respiratory failure and volume of lung injury and was a predictor of adverse prognosis of disease outcome.

KEYWORDS: coronavirus infection, COVID-19, ultrasonography, tomography, pneumonia, hospital mortality

* *For correspondence:* Roman E. Lakhin — Dr. Med. Sci., professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia; e-mail: doctorlahin@yandex.ru

☑ *For citation:* Lakhin R.E., Zhirnova E.A., Shchegolev A.V., Zheleznyak I.S., Menkov I.A., Chugunov A.A. Ultrasound-guided lung lesion index as a predictor of treatment outcomes: cohort study of 388 patients with coronavirus infection. Annals of Critical Care. 2022;3:45–56. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-3-45-56>

📧 *Received:* 15.04.2022

📧 *Accepted:* 01.06.2022

📧 *Published online:* 29.07.2022

DOI: 10.21320/1818-474X-2022-3-45-56

Введение

Возбудитель коронавирусной инфекции стал причиной пандемии, охватившей весь мир [1, 2]. Наиболее тяжелой клинической формой коронавирусной инфекции (COVID-19) явилась пневмония с развитием острого респираторного дистресс-синдрома, которая чаще всего становилась причиной летальных исходов [3, 4]. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени и анализ антител стали эталонными методами диа-

гностики инфекции, но не дают информации о тяжести заболевания и прогнозе [4]. Компьютерная томография грудной клетки (КТ) является наиболее информативным методом, однако появились данные, что ультразвуковое исследование (УЗИ) легких может быть эффективной альтернативой для диагностики объема и характера поражения легочной ткани [5–7]. Этот способ визуализации по сравнению с КТ является быстрым, экономичным и не требует ионизирующего излучения. Кроме того, УЗИ легких можно повторять столько раз, сколько необходимо

для мониторинга прогрессирования заболевания, и проводить непосредственно у постели больного [8, 9].

У пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, выявляемые ультразвуковые признаки были ассоциированы с изменениями КТ органов грудной клетки. В исследовании Nouvenne A. et al. (2020) наиболее типичными ультразвуковыми признаками были различные по площади зоны интерстициального синдрома (сливные или дискретные В-линии) с возможным наличием мелких или крупных субплевральных консолидаций и изменений плевральной линии; плевральный выпот в этом исследовании также обнаруживали редко [10]. В исследовании Ökmen K. et al. (2020) признаки повреждения легких при COVID-19 присутствовали у 72,5 % пациентов при компьютерной томографии и у 78,4 % пациентов при УЗИ. Исследование Chung M. et al. (2019) показало, что в правом легком верхняя доля поражается в 67 %, средняя доля — в 57 %, нижняя доля — в 76 % случаев. В левом легком верхняя доля вовлечена в патологический процесс в 67 % случаев, нижняя доля — в 67 %. Билатеральное поражение легочной паренхимы было выявлено в 76 % случаев, одностороннее (преимущественно справа) наблюдалось в 10 % случаев [11].

В настоящее время появляется все больше работ об использовании УЗИ легких при COVID-19 как в диагностике, так и в прогнозировании заболевания. Одной из первых работ, показывающих корреляцию между КТ и УЗИ, было исследование Nouvenne A. et al. (2020), которое продемонстрировало значимость использования УЗИ на ранних стадиях заболевания [10]. Последовавшие за ним сравнительные исследования в различных странах отметили разную степень сопоставимости ультразвуковых данных и результатов КТ [12–14]. Soldati G. et al. (2020) в своих исследованиях предложили использовать УЗИ для сортировки пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19 на догоспитальном этапе, что значительно упростит работу в условиях пандемии [15, 16].

Целью нашего исследования стало установление связи между ультразвуковым индексом поражения легких (УИПЛ) 16-зонного модифицированного протокола с выраженностью дыхательной недостаточности, объемом вовлечения легких, определенным с помощью КТ, и исходами заболевания у пациентов с COVID-19.

Материалы и методы

Проспективное обсервационное когортное клиническое исследование проводили в ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ. Проведение исследования было одобрено независимым этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ (протокол № 236 от 21.05. 2020).

Критериями включения в исследование были: возраст пациентов 18–75 лет; развитие внебольничной пневмонии; подтвержденный COVID-19 или подозрение на COVID-19. Критерии невключения: наличие плевоторакса; травма грудной клетки или операция на легких в анамнезе; фоновые специфические заболевания (туберкулез, саркоидоз).

Всего в исследовании приняло участие 388 пациентов. Общая характеристика пациентов на момент включения в исследование представлена в табл. 1.

Прикроватное ультразвуковое исследование проводили с помощью портативного ультразвукового аппарата (Mindray M7, Китай), конвексным датчиком C5-2s (2,5–5 МГц). Процедура получения изображения была стандартизирована с использованием преднастройки абдоминального исследования, максимальная глубина — 18 см, фокусировка на плевральной линии. Усиление регулировалось для получения наилучшего изображения плевры, вертикальных артефактов и субплевральных консолидаций с воздушными бронхограммами или без них. Все гармоника и программное обеспечение для снижения артефактов были отключены. Исследование проводили в положении лежа или сидя, в зависимости состояния пациента. Ультразвуковое исследование легких проводили согласно 16-зонному «Русскому протоколу» (восемь зон справа и слева) [рационализаторское предложение № 15165, протокол ВМедА № 4 от 15.12.2020] (рис. 1) [17].

При проведении ультразвукового исследования определяли патологические признаки, признаки инфильтрации и консолидации легких, которые регистрировали по зонам протокола. Обнаруженные в каждой зоне осмотра ультразвуковые признаки инфильтрации и консолидации легкого кодировали по степени в каждой зоне отдельно.

Ультразвуковой признак инфильтрации (В-линии): 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» (рис. 2). Ультразвуковой признак консолидации: 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 1 сегмент)); 3 балла — консолидация больших объемов ткани легкого (1 сегмент и более) (рис. 3). Балл УИПЛ был рассчитан путем суммирования баллов ультразвуковых признаков инфильтрации и консолидации всех 16 зон исследования.

КТ грудной клетки выполняли по клиническим показаниям (диагноз, ухудшающаяся клиническая картина), оценку результатов проводил рентгенолог, ослепленный к результатам УЗИ легких. КТ проводили на аппарате Philips Ingenuity. При проведении КТ органов грудной клетки определяли патологические признаки, которые регистрировали по сегментам легких. Оценка объема вовлечения легких у пациентов с предполагаемой/известной пневмонией COVID-19 проводили с помощью визуальной оценки.



Рис. 1. Схема зон «Русского протокола» ультразвукового осмотра в положении лежа
 Fig. 1. Zones of “Russian protocol”. Ultrasound examination in the supine position

Статистический анализ

Анализ данных проводился с помощью программы SPSS-26 для Windows (Statistical Package for Social Science, SPSS Inc. Chicago IL, USA). Переменные были исследованы с помощью визуальных (гистограммы, вероятностный график) и аналитических методов (критерий Колмогорова—Смирнова / Шапиро—Уилка) для определения того, нормально ли они распределены. При нормальном распределении данные были представлены сред-

ним значением и стандартным отклонением $M (\pm SD)$; описание количественных данных, не подчиняющихся закону нормального распределения, представляли в виде медианы и 25-го и 75-го перцентилей — $Me (Q1-Q3)$. Был проведен анализ для описания и обобщения распределений переменных. Описание частот в исследуемой выборке представлено с обязательным указанием на приводимую характеристику выборки ($n (\%)$). С целью изучения связи УИПЛ с объемом поражения легких и индексом SpO_2/FiO_2 применяли коэффициент ранговой корреляции

ВЕСТНИК ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ИМЕНИ А.И. САЛТАНОВА | ANNALS OF CRITICAL CARE | 2022 | 3

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование		
Table 1. Characteristics of patients included in the study		
Показатель		Значение
Возраст, лет ($M \pm SD$)		52,6 \pm 10,5
Пол (мужчины/женщины), n		267/121
Рост, см ($M \pm SD$)		173,4 \pm 12,4
Масса тела, кг ($M \pm SD$)		94,2 \pm 17
Индекс массы тела, кг/м ² ($M \pm SD$)		31,2 \pm 4,7
День болезни при поступлении в стационар ($M \pm SD$)		5,4 \pm 2,0
Средне-тяжелая/тяжелая форма пневмонии, n		184/204
Доля пациентов с исходно сниженной (< 94 %) сатурацией при дыхании атмосферным воздухом, $n (\%)$		252 (64,9)
Объем поражения легких на КТ, % [$Me (Q1-Q3)$]		55 (35–74)
Степень повреждения 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 (24,5)



Рис. 2. Градация ультразвукового признака инфильтрации (В-линии) по баллам:

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»

Fig. 2. Ultrasound scores are a sign of infiltration (B-lines) by degrees:

1 point — up to 5 B-lines in the field of view (few B-lines); 2 points — more than 5 B-lines in the field of view (many B-lines, some confluent); 3 points — B-lines are all (almost all) confluent, sign of “white lung”



Рис. 3. Градация ультразвукового признака консолидации по баллам:

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 1 сегмент)); 3 балла — консолидация больших объемов ткани легкого (1 сегмент и более)

Fig. 3. Ultrasound scores are a sign of consolidation:

1 point — minimal subpleural changes (airlessness of small lung sections adjacent to pleura (less than 1 cm)); 2 points — cortical consolidation (airlessness of lung sections adjacent to pleura (less than one segment)); 3 points — consolidation of large volumes of lung tissue (1 segment or more)

Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Оценку чувствительности (Se), специфичности (Sp) ультразвуковых методов проводили на основании ROC-анализа. Выполняли визуальную оценку ROC-кривых, рассчитывали показатели чувствительности и специфичности, а также определяли площадь под ROC-кривой и ее координатные точки. Оптимальную точку отсечения определяли как самый высокий индекс Юдена (чувствительность + специфичность – 1).

Изучение кумулятивной выживаемости и прогнозирование неблагоприятного исхода по УИПЛ проводили методом Каплана—Мейера. Различия между группами проверялись с помощью логарифмического рангового теста (Log Rank (Mantel-Cox)) и теста Бреслоу (Breslow (Generalized Wilcoxon)). Для выявления потенциальных предикторов смерти был проведен многомерный регрессионный анализ Кокса, в качестве предикторов отобраны индекс SpO_2/FiO_2 , объем поражения по данным КТ и УИПЛ. Были построены многомерные моде-

ли с использованием метода пошагового исключения. Статистически значимыми считали тесты при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В исследование были включены 388 пациентов, которым при поступлении и в ходе лечения было выполнено КТ и УЗИ легких (мужчины, $n = 267$; женщины, $n = 121$; средний возраст $52,6 \pm 10,5$ года). Разница по времени между проведением КТ и УЗИ легких составила 8 (2–13) ч. Наиболее частыми симптомами при поступлении были лихорадка ($n = 372$ [95,9%]), кашель ($n = 114$ [80,9%]) и одышка ($n = 147$ [37,9%]). Длительность симптомов перед поступлением в стационар составила в среднем $5,4 \pm 2,0$ дня. Кислородная терапия требовалась 252 (64,9%) пациентам (клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1).

По степени повреждения легких, согласно данным КТ, пациенты распределились следующим образом: КТ 2 — 207 (53,4%); КТ 3 — 156 (40,2%); КТ 4 — 25 (6,4%) (см. табл. 1). Медиана объема поражения легких при КТ составила 55 (35–74) %, УИПЛ — 46 (28–60) %. Двустороннее вовлечение было обнаружено в 100 % случаев. При ультразвуковом исследовании легких и плевры выявляемые признаки соответствовали признакам, выявленным на КТ. Если при КТ обнаруживали утолщение плевры, то при УЗИ тоже визуализировали утолщенную плевральную линию. Наиболее часто при КТ встречалось уплотнение легочной паренхимы по типу «матового стекла», которому при УЗИ соответствовали В-линии (мультифокальные, дискретные или сливающиеся). Если ретикулярные уплотнения интерстиция достигали плевры или зоны консолидации, то при УЗИ они определялись как В-линии (чаще дискретные). Признаку консолидации легких при КТ соответствовал ультразвуковой признак консолидации при УЗИ легких.

Насыщение крови кислородом при самостоятельном дыхании воздухом (для расчетов концентрацию кислорода в воздухе определяли как 21 %) составило: SpO₂ — 93 (86–97), соотношение SpO₂/FiO₂ — 443 (390–462).

Изменение УИПЛ, определяемого по «Русскому протоколу», имело сильную прямую корреляционную связь 0,873 (95 %-й доверительный интервал [95% ДИ] 0,842–0,897, *p* < 0,01) с изменением объема вовлечения легких, определяемого с помощью КТ (рис. 4). Корреляция УИПЛ с индексом SpO₂/FiO₂ также была сильной, но носила обратный характер: –0,850 (95% ДИ 0,827–0,871, *p* < 0,01) (рис. 5).

Снижение индекса SpO₂/FiO₂ < 315 свидетельствует о развитии острого респираторного дистресс-синдрома. Дискриминационную способность УИПЛ и снижения индекса SpO₂/FiO₂ < 315 оценивали с помощью ROC-анализа с вычислением площади под кривой (AUC ROC) с 95% ДИ и точки отсечения, которой соответствовало наилучшее сочетание чувствительности и специфичности (индекс Юдена) (рис. 6). Дискриминационная способность индекса УИПЛ и снижения индекса SpO₂/FiO₂ < 315 составила 44 балла и выше с площадью под кривой 0,837 (95% ДИ 0,766–0,909; *p* = 0,03), чувствительностью 96 % и специфичностью 78 %.

Количество летальных исходов в исследуемой группе (*n* = 388) составило 56 (14,4%), медиана времени до наступления неблагоприятного исхода у умерших пациентов — 7 (4–14) сут.

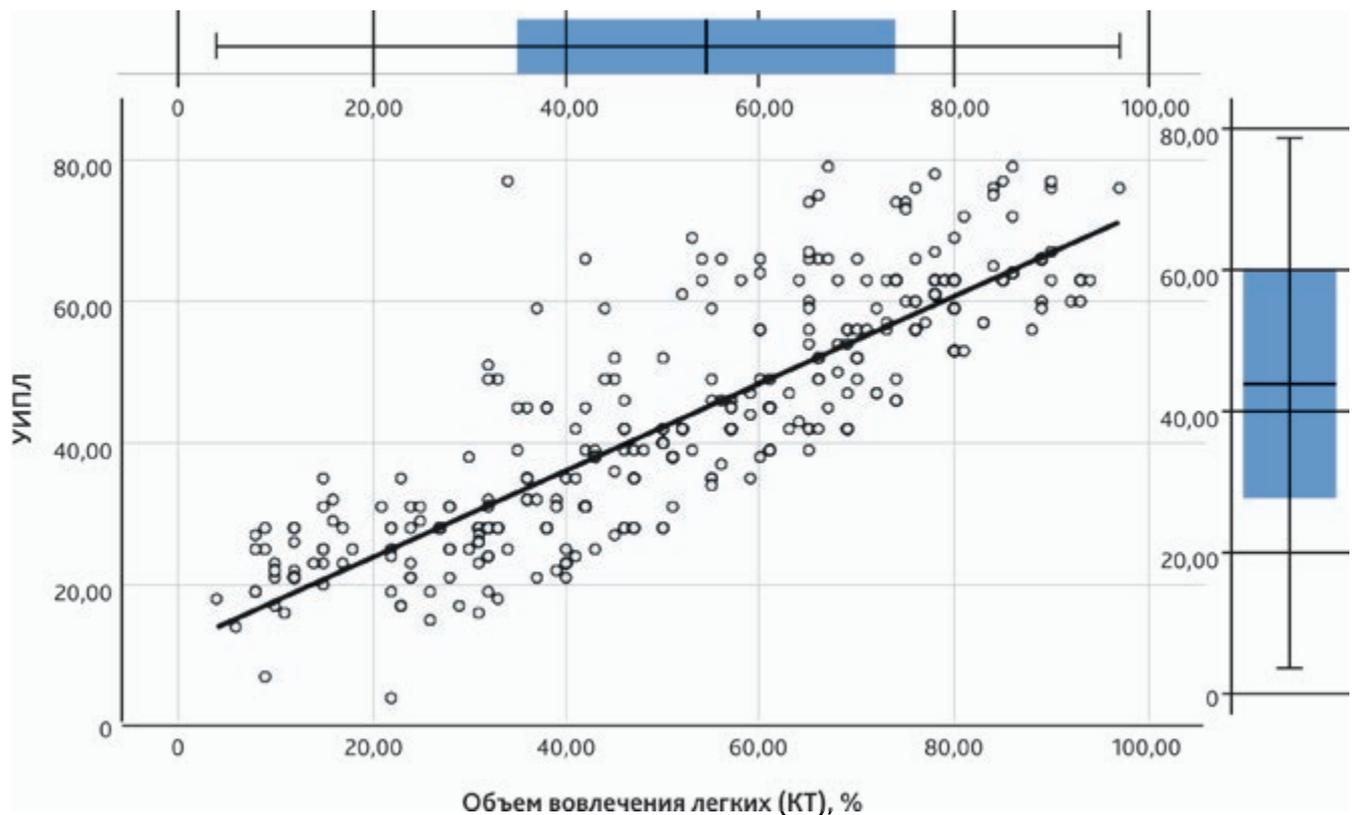


Рис. 4. Диаграмма рассеяния связи УИПЛ с объемом вовлечения легких, определяемого с помощью КТ
КТ — компьютерная томография; УИПЛ — ультразвуковой индекс поражения легких.

Fig. 4. Scatter plot of the relationship between UIL and the volume of lung involvement determined by CT
КТ — computed tomography (CT); УИПЛ — the ultrasound-guided lung lesion index (UIL).

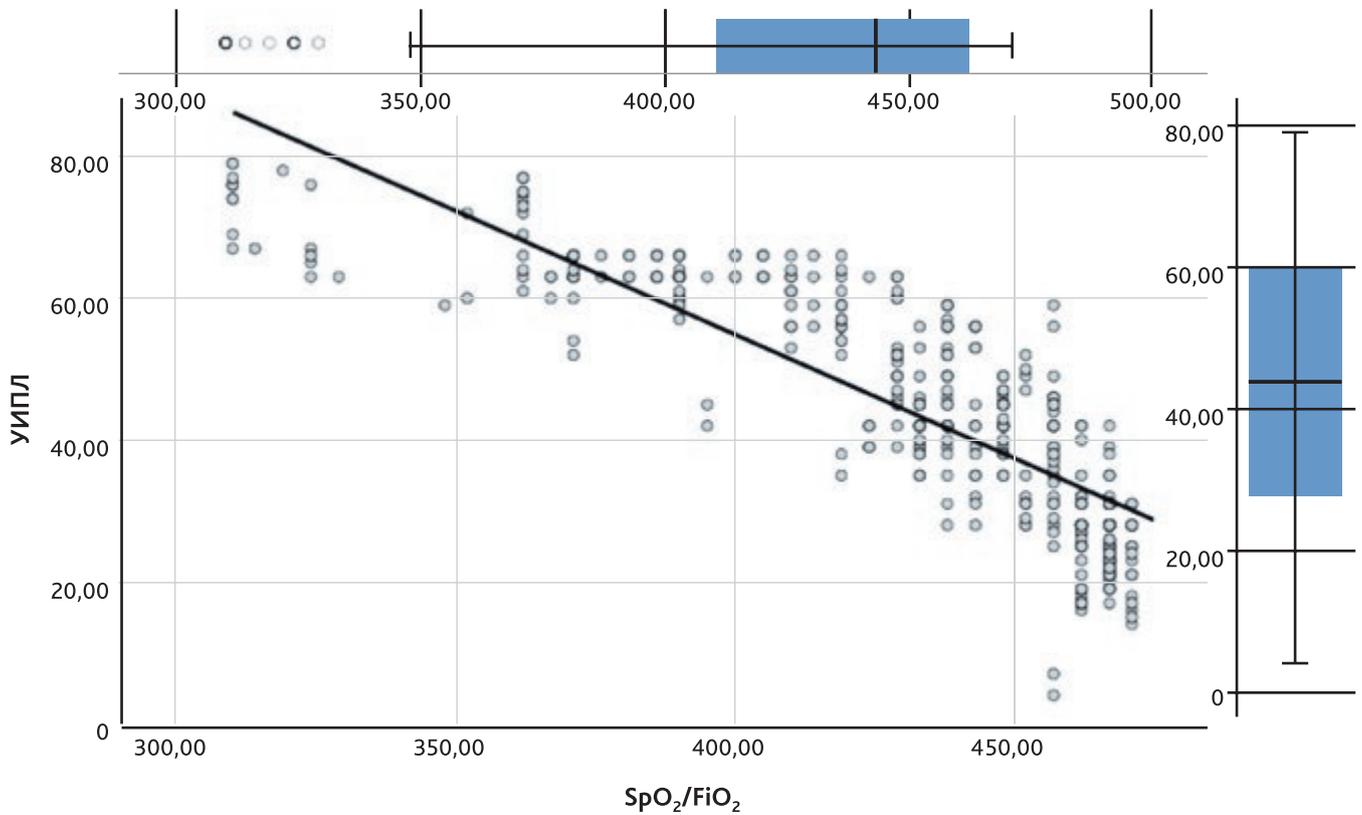


Рис. 5. Диаграмма рассеяния связи УИПЛ с индексом SpO_2/FiO_2
 УИПЛ — ультразвуковой индекс поражения легких.

Fig. 5. Scatter plot SpO_2/FiO_2 index between UIL
 УИПЛ — the ultrasound-guided lung lesion index (UIL).

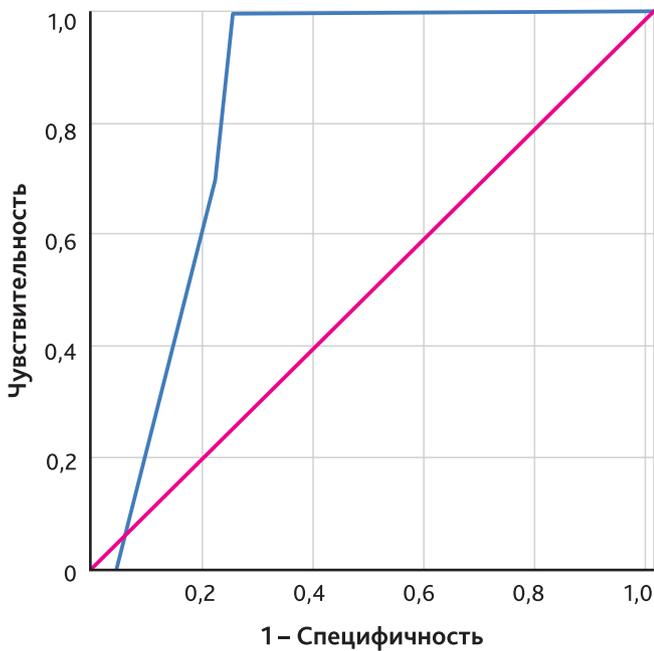


Рис. 6. Чувствительность и специфичность дискриминационной способности УИПЛ при снижении индекса $SpO_2/FiO_2 < 315$

Fig. 6. Sensitivity and specificity of UIL discriminatory ability when the SpO_2/FiO_2 index decreases below 315

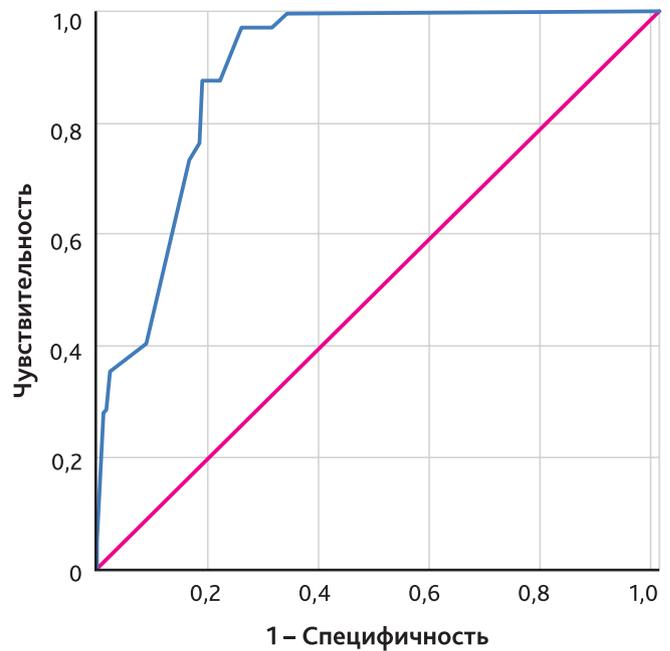


Рис. 7. Чувствительность и специфичность УИПЛ в прогнозировании летальности у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19

Fig. 7. Sensitivity and specificity of UIL for predicting mortality in patients with COVID-19 pneumonia

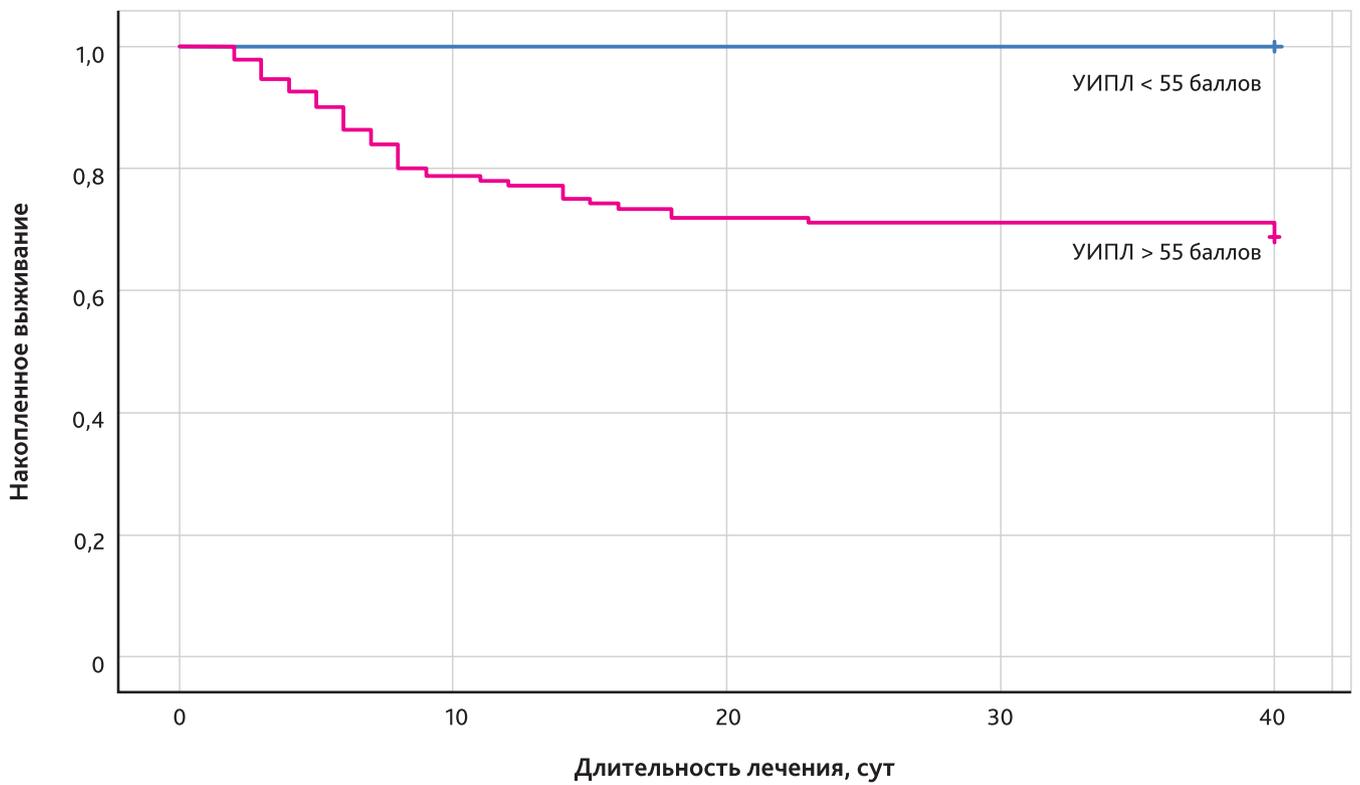


Рис. 8. Кривые Каплана—Мейера зависимости выживания в группах со значениями УИПЛ > 55 баллов и < 55 баллов

Fig. 8. Kaplan—Meier curves of survival dependence in groups with UIL index more and less than 55 points

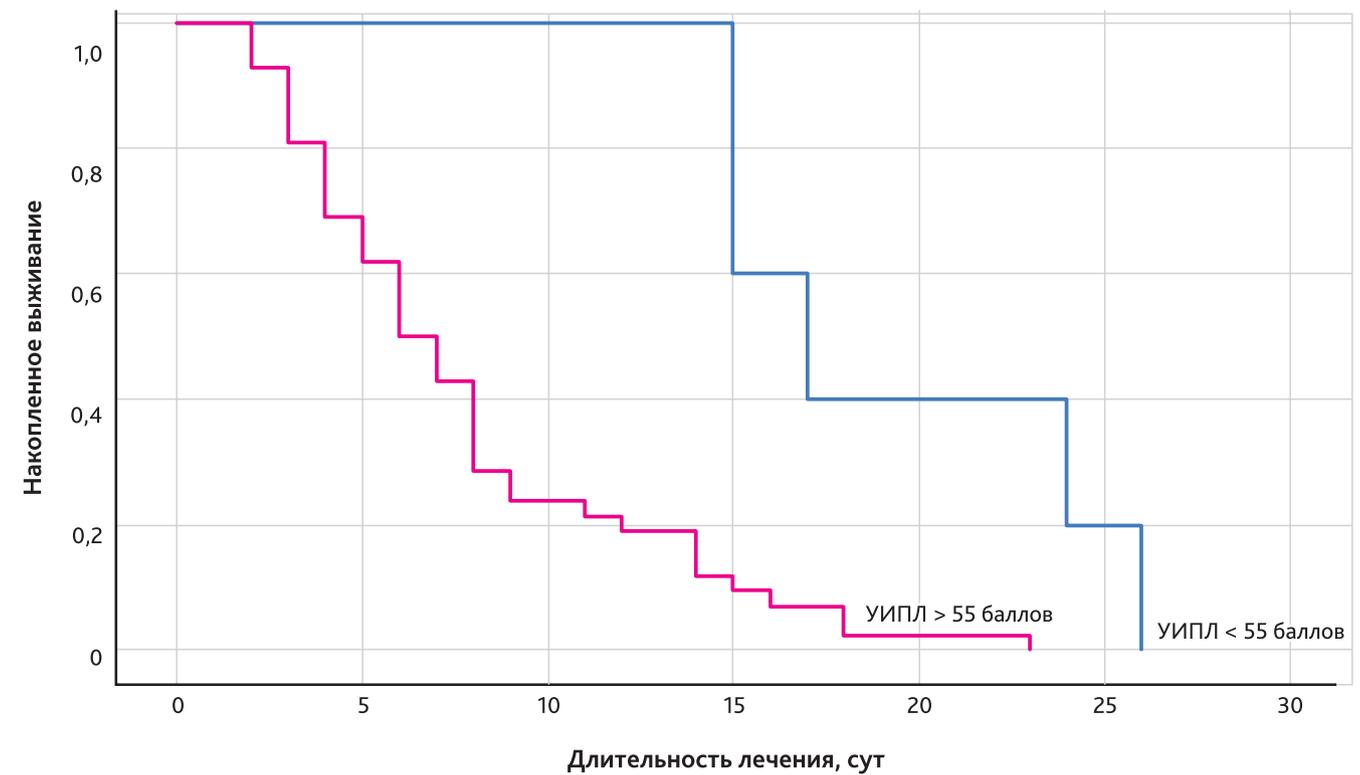


Рис. 9. Кривые дожития Каплана—Мейера зависимости сроков наступления неблагоприятного исхода у умерших пациентов в группах со значениями УИПЛ > 55 баллов и < 55 баллов

Fig. 9. Kaplan—Meier curves of the timing of adverse outcomes in deceased patients in the groups with UIL index more than 55 and less than 55

Анализ ROC-кривой УИПЛ для прогнозирования летального исхода показан на рис. 7. Площадь под кривой составила 0,896 (95% ДИ 0,861–0,931), $p = 0,018$. Оптимальная точка отсечения, определяемая как самый высокий индекс Юдена для УИПЛ при прогнозировании неблагоприятного исхода у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, составила 55 баллов и имела чувствительность 97,6% и специфичность 73,9%.

Исследование по методу Каплана—Мейера проводили на основании полученных в ходе ROC-анализа данных о точке отсечения при прогнозировании летальности. Для введения категориальной переменной были сформированы 2 группы со значениями УИПЛ > 55 баллов и < 55 баллов. Анализ Каплана—Мейера на всем массиве данных ($n = 388$) продемонстрировал выживаемость 97,6% (в группе УИПЛ < 55 баллов) и 62% (в группе УИПЛ > 55 баллов) (рис. 8). Различия между группами были статистически значимы (логранговый тест $p < 0,001$; тест Бреслоу $p < 0,001$). При анализе кривых отчетливо видно, что наиболее крутая часть в группе пациентов со значением УИПЛ > 55 баллов длится в течение первых 7 сут, далее начинается пологая часть кривой. Это означает (при снижении УИПЛ > 55 баллов), что основная часть неблагоприятных исходов произошла в течение 1-й недели лечения. В группе со значением УИПЛ < 55 баллов в течение первых 2 нед. пологая линия кривой, затем максимальный наклон в течение 3 сут и далее снова пологая линия. Это подчеркивает характер течения заболевания с развити-

ем осложнений и неблагоприятных исходов в отдаленный период по сравнению с группой пациентов со значением УИПЛ < 55 баллов.

Отдельный анализ данных умерших пациентов ($n = 56$) показал, что продолжительность жизни в группе со значением УИПЛ < 55 баллов была больше и составила 17 (95% ДИ 12,7–21,3) сут по сравнению с группой со значением УИПЛ > 55 баллов — 7 (95% ДИ 5,4–8,6) сут. Различия между группами были статистически значимы (логранговый тест $p = 0,002$; тест Бреслоу $p = 0,005$) (рис. 9).

Для выявления потенциальных предикторов смерти в исследуемые показатели отобраны индекс SpO_2/FiO_2 , объем поражения по данным КТ, УИПЛ. Был проведен многомерный регрессионный анализ Кокса с использованием метода пошагового исключения. С учетом небольшого количества включенных в анализ предикторов регрессионная модель была построена в 3 шага (табл. 2). На первом шаге из модели был исключен индекс SpO_2/FiO_2 как показатель с наименьшим влиянием на сроки возникновения неблагоприятного исхода и наибольшим уровнем значимости, превышающим 0,05 (Exp (B) = 0,993; $p = 0,199$). На втором шаге из модели был исключен предиктор объема поражения легких, определенного с помощью КТ (Exp (B) = 1,013; $p = 0,246$). В результате значимым предиктором неблагоприятного исхода в многомерной модели регрессионного анализа Кокса остался только УИПЛ ($p < 0,01$).

Таблица 2. Показатели многомерного регрессионного анализа Кокса с использованием метода пошагового исключения

Table 2. Indices of multivariate Cox regression analysis, using the stepwise exclusion method

Шаг	Предиктор	B	Вальд	Ст. св.	p	Exp (B)	95% ДИ для Exp (B)	
							нижн.	верхн.
1	SpO_2/FiO_2	-0,0007	1,652	1	0,199	0,993	0,983	1,004
	Объем поражения (КТ)	0,016	2,019	1	0,155	1,017	0,994	1,040
	УИПЛ	0,081	10,021	1	0,002	1,084	1,031	1,140
2	Объем поражения (КТ)	0,013	1,344	1	0,246	1,013	0,991	1,034
	УИПЛ	0,107	46,300	1	0,000	1,121	1,179	1,197
3	УИПЛ	0,114	71,794	1	0,000	1,214	1,202	1,291

КТ — компьютерная томография; ст. св. — степень свободы; УИПЛ — ультразвуковой индекс поражения легкого; SpO_2/FiO_2 — соотношение насыщения кислородом к фракции вдыхаемого кислорода; 95% ДИ — 95 %-й доверительный интервал.

Обсуждение

Стоит отметить тот факт, что это исследование, как и многие другие во время пандемии COVID-19, проводили в варианте прикроватного фокусированного ультра-

звукового исследования. Типичные ультразвуковые признаки пневмонии были определены и популяризированы в работах основоположника направления D. Lichtenstein, а также в согласительных консенсусах [18–22]. В нашем исследовании, так же как и в других, при УЗИ легких

ультразвуковые признаки пневмонического поражения ткани представляли собой утолщение плевры, В-линии различной характеристики (мультифокальные, дискретные или сливающиеся) и признак консолидации.

Определяемый с помощью 16-зонного «Русского протокола» УИПЛ показал сильную прямую корреляцию с объемом вовлечения легких в патологический процесс при коронавирусной инфекции. Чем выше было значение индекса, тем больший процент объема легочной ткани был поражен пневмонией. Ряд публикаций об УЗИ легких при COVID-19 показал наличие корреляции между ультразвуковыми индексами некоторых протоколов исследования со степенью дыхательной недостаточности и различными рисками. Так, в работе Chardoli M. et al. (2021) многомерная логистическая регрессия продемонстрировала возможность УЗИ легких в прогнозировании необходимости механической вентиляции легких (площадь под кривой 0,80) и риска госпитальной смертности (площадь под кривой 0,87) [23]. Lichter Y. et al. (2020) также показали, что УЗИ легких сильно коррелирует с потребностью в инвазивной механической вентиляции легких и является значимым предиктором летальности [24]. В исследовании Secco G. et al. (2021) при использовании 12-зонного протокола ультразвуковой индекс поражения коррелировал с индексом Горовица (P/F) на фоне ингаляции кислородом (R_2 0,68; $p < 0,0001$) и P/F при дыхании атмосферным воздухом (R_2 0,59; $p < 0,0001$) [25]. Примерно такую же корреляцию (R_2 -0,697; $p < 0,0001$) ультразвукового индекса и P/F выявляли Sumbul H. et al. (2021) [26].

Имеющиеся в литературе данные показали, что выжившие пациенты имели более низкий балл оценки при УЗИ легких, чем умершие [27, 28]. При УЗИ легких проводят полуколичественную оценку внесосудистой воды в легких и, косвенно, оксигенации крови [29, 30]. Более низкий балл оценки УЗИ легких означает менее нарушенную аэрацию легких у пациентов с COVID-19 [31, 32]. В опубликованных исследованиях оценка УЗИ легких была связана с летальностью при COVID-19. Была показана связь результатов УЗИ легких с несколькими доказанными предикторами неблагоприятного исхода при COVID-19, включая оценку тяжести КТ, С-реактивный белок, интерлейкин-6 (IL-6), D-димер и индекс PaO_2/FiO_2 . В ряде исследований оценка УЗИ легких достоверно положительно коррелировала с объемом поражений легких [10, 33–35], С-реактивным белком [36], IL-6 [37] и уровнем D-димеров [38]. Корреляция с индексом PaO_2/FiO_2 была отрицательной [25, 32, 37–39]. Все эти корреляции иллюстрируют, что высокий балл оценки УЗИ легких является потенциальным фактором риска для пациентов с COVID-19.

Величина балльной оценки УЗИ легких была также связана с необходимостью респираторной поддержки, госпитализации или поступления в отделение интенсивной терапии [9, 29, 40], однако для подтверждения этих

результатов необходимы дополнительные исследования. Оценка УЗИ легких была связана с тяжестью течения COVID-19. Согласно результатам метаанализа, проведенного Song G. et al. (2021), более высокий балл УЗИ легких означает более тяжелое течение COVID-19 [28]. В ряде исследований уже использовали оценку УЗИ легких в качестве инструмента стратификации рисков осложнений и исходов для пациентов с COVID-19. В нескольких работах было предложено значение точки отсечения балльной оценки УЗИ легких для летальности и тяжести COVID-19 [24, 25, 34, 40–42]. Величины точки отсечения для прогнозирования неблагоприятного исхода в разных исследованиях составили 13 [25], 16 [40], 17 [42], 18 [24], 20 [33], 22,5 [39], 24 [38], 25 [27], 30 [29] сут (в зависимости от использованного протокола УЗИ легких). Значение точки отсечения для прогнозирования тяжелого COVID-19 составило 7, с чувствительностью 80,8% и специфичностью 95,8% [34]. В работе Claudio T. (2022), так же как и в нашем исследовании, при многомерном регрессионном анализе Кокса УЗИ легких было единственным независимым предиктором госпитальной летальности — 7,42 (95% ДИ 1,59–34,5) [33].

Таким образом, большинство исследований, в контекст которых встраивается и наша работа, делает вывод о значимости УЗИ легких для оценки состояния и стратификации рисков, в первую очередь неблагоприятного исхода, у пациентов с COVID-19.

Заключение

УИПЛ, определяемый по 16-зонному «Русскому протоколу», имел сильную прямую корреляционную связь с объемом вовлечения легких, определяемым с помощью КТ, и значительную обратную корреляцию с индексом SpO_2/FiO_2 . Дискриминационная способность индекса УЗИ и снижения индекса $SpO_2/FiO_2 < 315$ как показателя развития острого респираторного дистресс-синдрома составила 44 балла и выше, с чувствительностью 96% и специфичностью 78%. Показатель летальности в исследуемой группе составил 56 (14,4%). Оптимальная точка отсечения при ROC-анализе для УИПЛ при прогнозировании неблагоприятного исхода у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, составила 55 баллов и имела чувствительность 97,6% и специфичность 73,9%. Анализ Каплана—Мейера продемонстрировал выживаемость 97,6% в группе со значением УИПЛ < 55 баллов и 62% в группе со значением УИПЛ > 55 баллов. В результате многомерного регрессионного анализа Кокса с использованием метода пошагового исключения значимым предиктором неблагоприятного исхода остался только УИПЛ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Author contribution. All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing

and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Этическое утверждение. Проведение исследования было одобрено независимым этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (протокол № 236 от 21.05. 2020).

Ethics approval. This study was approved by the independent Ethical Committee of Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia (reference number: 236-21.05.2020).

ORCID авторов:

Ляхин Р.Е. — 0000-0001-6819-9691

Жирнова Е.А. — 0000-0003-1865-3838

Щеголев А.В. — 0000-0001-6431-439X

Железняк И.С. — 0000-0001-7383-512X

Меньков И.А. — 0000-0002-1569-2180

Чугунов А.А. — 0000-0002-2532-6133

Литература/References

- [1] *Grippa F., Grande E., Maraschini A., et al.* Evolution of Pathology Patterns in Persons Who Died From COVID-19 in Italy: A National Study Based on Death Certificates. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 645543. DOI: 10.3389/fmed.2021.645543
- [2] *Tsang H.F., Chan L.W.C., Cho W.C.S., et al.* An update on COVID-19 pandemic: the epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021; 19(7): 877–88. DOI: 10.1080/14787210.2021.1863146
- [3] *Perazzo H., Cardoso S.W., Ribeiro M.P.D., et al.* In-hospital mortality and severe outcomes after hospital discharge due to COVID-19: A prospective multicenter study from Brazil. *Lancet Reg Health Am*. 2022; 11: 100244. DOI: 10.1016/j.lana.2022.100244
- [4] *Bertsimas D., Lukin G., Mingardi L., et al.* COVID-19 mortality risk assessment: An international multi-center study. *PLoS One*. 2020; 15(12): e0243262. DOI: 10.1371/journal.pone.0243262
- [5] *Islam N., Ebrahimzadeh S., Salameh J.P., et al.* Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021; 3(3): CD013639. DOI: 10.1002/14651858.CD013639.pub4
- [6] *Vetruigno L., Bove T., Orso D., et al.* Our Italian experience using lung ultrasound for identification, grading and serial follow-up of severity of lung involvement for management of patients with COVID-19. *Echocardiography*. 2020; 37(4): 625–7. DOI: 10.1111/echo.14664
- [7] *Kalafat E., Yaprak E., Cinar G., et al.* Lung ultrasound and computed tomographic findings in pregnant woman with COVID-19. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020; 55(6): 835–7. DOI: 10.1002/uog.22034
- [8] *Kong S., Wang J., Li Y., et al.* Value of Bedside Lung Ultrasound in Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. *Respir Care*. 2021; 66(6): 920–7. DOI: 10.4187/respcare.08382
- [9] *Yasukawa K., Minami T., Boulware D.R., et al.* Point-of-Care Lung Ultrasound for COVID-19: Findings and Prognostic Implications From 105 Consecutive Patients. *J Intensive Care Med*. 2021; 36(3): 334–42. DOI: 10.1177/0885066620988831
- [10] *Nouvenne A., Zani M.D., Milanese G., et al.* Lung Ultrasound in COVID-19 Pneumonia: Correlations with Chest CT on Hospital admission. *Respiration*. 2020; 99(7): 617–24. DOI: 10.1159/000509223
- [11] *Chung M., Bernheim A., Mei X., et al.* CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020; 295(1): 202–7. DOI: 10.1148/radiol.2020200230
- [12] *Ökmen K., Yıldız D.K., Soyaslan E.* Comparison of lung ultrasonography findings with chest computed tomography results in coronavirus (COVID-19) pneumonia. *J Med Ultrason* (2001). 2021; 48(2): 245–52. DOI: 10.1007/s10396-021-01081-7
- [13] *Tung-Chen Y., Martí de Gracia M., Díez-Tascón A., et al.* Correlation between Chest Computed Tomography and Lung Ultrasonography in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Ultrasound Med Biol*. 2020; 46(11): 2918–26. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.07.003
- [14] *Karacaer C., Karabay O., Gunduz Y., et al.* Correlation of Lung Ultrasound and Computed Tomography Findings in COVID-19 Pneumonia. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2020; 30(10): 147–52. DOI: 10.29271/jcsp.2020.supp2.5147
- [15] *Soldati G., Smargiassi A., Inchingolo R., et al.* Is There a Role for Lung Ultrasound During the COVID-19 Pandemic? *J Ultrasound Med*. 2020; 39(7): 1459–62. DOI: 10.1002/jum.15284
- [16] *Soldati G., Smargiassi A., Inchingolo R., et al.* On Lung Ultrasound Patterns Specificity in the Management of COVID-19 Patients. *J Ultrasound Med*. 2020; 39(11): 2283–4. DOI: 10.1002/jum.15326
- [17] *Ляхин Р.Е., Жирнова Е.А.* Способ фокусированного ультразвукового исследования легких (Русский протокол). Усовершенствование способов и аппаратуры, применяемых в учебном процессе, медико-биологических исследованиях и клинической практике. Под общей ред. проф. Б.Н. Котива. СПб.: ВМедА, 2021: 58–59. [Lakhin R.E., Zhirnova E.A. Sposob fokusirovannogo ul'trazvukovogo issledovaniya legkih (Russkij protokol). Usovershenstvovanie sposobov i apparatury, primenyaemyh v uchebnom processe, mediko-biologicheskikh issledovaniyah i klinicheskoy praktike. Pod obshchey red. prof. B.N. Kotiva. SPb.: VMedA, 2021: 58–59. (In Russ)]
- [18] *Lichtenstein D.A., Mezière G.A.* Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol

- [published correction appears in *Chest*. 2013; 144(2): 721]. *Chest*. 2008; 134(1): 117–25. DOI: 10.1378/chest.07-2800
- [19] *Volpicelli G., Elbarbary M., Blaivas M., et al.* International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med*. 2012; 38(4): 577–91. DOI: 10.1007/s00134-012-2513-4
- [20] *Laursen C.B., Clive A., Hallifax R., et al.* European Respiratory Society statement on thoracic ultrasound. *Eur Respir J*. 2021; 57(3): 2001519. DOI: 10.1183/13993003.01519-2020
- [21] *Митьков В.В., Сафонов Д.В., Митькова М.Д. и др.* Консенсусное заявление РАСУДМ об ультразвуковом исследовании легких в условиях пандемии COVID-19 (версия 2). Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2020: 46–77. DOI: 10.24835/1607-0771-2020-1-46-77 [*Mitkov V.V., Safonov D.V., Mitkova M.D., et al.* RASUDM Consensus Statement: lung ultrasound in the context of COVID-19 (version 2). *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2020; (1): 46–77. DOI: 10.24835/1607-0771-2020-1-46-77 (In Russ)]
- [22] *Volpicelli G., Gargani L.* Sonographic signs and patterns of COVID-19 pneumonia. *Ultrasound J*. 2020; 12(1): 22. DOI: 10.1186/s13089-020-00171-w
- [23] *Chardoli M., Sabbaghan Kermani S., Abdollahzade Manqoutaei S., et al.* Lung ultrasound in predicting COVID-19 clinical outcomes: A prospective observational study. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2021; 2(6): e12575. DOI: 10.1002/emp2.12575
- [24] *Lichter Y., Topilsky Y., Taieb P., et al.* Lung ultrasound predicts clinical course and outcomes in COVID-19 patients. *Intensive Care Med*. 2020; 46(10): 1873–83. DOI: 10.1007/s00134-020-06212-1
- [25] *Secco G., Delorenzo M., Salinaro F., et al.* Lung ultrasound presentation of COVID-19 patients: phenotypes and correlations. *Intern Emerg Med*. 2021; 16(5): 1317–27. DOI: 10.1007/s11739-020-02620-9
- [26] *Sumbul H.E., Koc A.S., Pinar A., et al.* Modified Lung Ultrasound Score in Evaluating the Severity of Covid-19 Pneumonia. *Ultrasound Med Biol*. 2021; 47(8): 2080–9. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2021.04.023
- [27] *Vetrugno L., Meroi F., Orso D., et al.* Can Lung Ultrasound Be the Ideal Monitoring Tool to Predict the Clinical Outcome of Mechanically Ventilated COVID-19 Patients? An Observational Study. *Healthcare (Basel)*. 2022; 10(3): 568. DOI: 10.3390/healthcare10030568
- [28] *Song G., Qiao W., Wang X., Yu X.* Association of Lung Ultrasound Score with Mortality and Severity of COVID-19: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Int J Infect Dis*. 2021; 108: 603–9. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.06.026
- [29] *Skopljanac I., Ivelja M.P., Barcot O., et al.* Role of Lung Ultrasound in Predicting Clinical Severity and Fatality in COVID-19 Pneumonia. *J Pers Med*. 2021; 11(8): 757. DOI: 10.3390/jpm11080757
- [30] *Zong H.F., Guo G., Liu J., et al.* Using lung ultrasound to quantitatively evaluate pulmonary water content. *Pediatr Pulmonol*. 2020; 55(3): 729–39. DOI: 10.1002/ppul.24635
- [31] *Di Serafino M., Notaro M., Rea G., et al.* The lung ultrasound: facts or artifacts? In the era of COVID-19 outbreak. *Radiol Med*. 2020; 125(8): 738–53. DOI: 10.1007/s11547-020-01236-5
- [32] *Bosso G., Allegorico E., Pagano A., et al.* Lung ultrasound as diagnostic tool for SARS-CoV-2 infection. *Intern Emerg Med*. 2021; 16(2): 471–6. DOI: 10.1007/s11739-020-02512-y
- [33] *Tana C., Ricci F., Coppola M.G., et al.* Prognostic Significance of Chest Imaging by LUS and CT in COVID-19 Inpatients: The ECOVID Multicenter Study. *Respiration*. 2022; 101(2): 122–31. DOI: 10.1159/000518516
- [34] *Zhu F., Zhao X., Wang T., et al.* Ultrasonic Characteristics and Severity Assessment of Lung Ultrasound in COVID-19 Pneumonia in Wuhan, China: A Retrospective, Observational Study. *Engineering (Beijing)*. 2021; 7(3): 367–75. DOI: 10.1016/j.eng.2020.09.007
- [35] *Deng Q., Zhang Y., Wang H., et al.* Semiquantitative lung ultrasound scores in the evaluation and follow-up of critically ill patients with COVID-19: a single-center study. *Acad Radiol*. 2020; 27(10): 1363–72. DOI: 10.1016/j.acra.2020.07.002
- [36] *Møller-Sørensen H., Gjedsted J., Jørgensen V.L., Lindskov Hansen K.* COVID-19 Assessment with Bedside Lung Ultrasound in a Population of Intensive Care Patients Treated with Mechanical Ventilation and ECMO. *Diagnostics (Basel)*. 2020; 10(7): 447. DOI: 10.3390/diagnostics10070447
- [37] *Rojatti M., Regli I.B., Zanforlin A., et al.* Lung Ultrasound and Respiratory Pathophysiology in Mechanically Ventilated COVID-19 Patients—an Observational Trial. *SN Compr Clin Med*. 2020; 2(11): 1970–7. DOI: 10.1007/s42399-020-00536-1
- [38] *Perrone T., Soldati G., Padovini L., et al.* A New Lung Ultrasound Protocol Able to Predict Worsening in Patients Affected by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Pneumonia. *J Ultrasound Med*. 2021; 40(8): 1627–35. DOI: 10.1002/jum.15548
- [39] *Li L., Qin A., Yang X., et al.* Findings and Prognostic Value of Lung Ultrasonography in Coronal Virus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia. *Shock*. 2021; 56(2): 200–5. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001700
- [40] *de Alencar J.C.G., Marchini J.F.M., Marino L.O., et al.* Lung ultrasound score predicts outcomes in COVID-19 patients admitted to the emergency department. *Ann Intensive Care*. 2021; 11(1): 6. DOI: 10.1186/s13613-020-00799-w
- [41] *Ji L., Cao C., Gao Y., et al.* Prognostic value of bedside lung ultrasound score in patients with COVID-19. *Crit Care*. 2020; 24(1): 700. DOI: 10.1186/s13054-020-03416-1
- [42] *Recinella G., Marasco G., Tufoni M., et al.* Clinical Role of Lung Ultrasound for the Diagnosis and Prognosis of Coronavirus Disease Pneumonia in Elderly Patients: A Pivotal Study. *Gerontology*. 2021; 67(1): 78–86. DOI: 10.1159/000512209