

Сопоставление

ультразвуковых признаков,
данных компьютерной томографии
и морфологического исследования
легких у пациентов с коронавирусной
инфекцией: *post hoc* анализ

Р.Е. Лахин^{1,*}, Е.А. Жирнова², А.В. Щеголев¹,
И.С. Железняк¹, В.С. Чирский¹, Д.Ю. Пламинский¹

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

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

Реферат

АКТУАЛЬНОСТЬ: Ультразвуковое исследование (УЗИ) легких показало высокую эффективность в диагностике пневмонии при коронавирусной инфекции (COVID-19). **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** Изучение соответствий признаков, определяемых при УЗИ легких, с признаками компьютерной томографии (КТ) и морфологическими данными у пациентов с пневмонией COVID-19. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** В *post hoc* анализ было включено 388 пациентов, которым одновременно было выполнено УЗИ и КТ легких. УЗИ легких проводили согласно 16-зонному «Русскому протоколу». Морфологические данные получены по результатам патологоанатомического исследования умерших пациентов. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а затем исследовали под световым микроскопом. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** Сопоставление признаков, выявляемых с помощью КТ и УЗИ легких, выполнено в ходе многомерного анализа соответствий. Анализ был проведен с помощью трехмерного решения, которое объясняло 64,9% инерции ($p < 0,001$). КТ-признаку «матового стекла» (100%) соответствовали В-линии при УЗИ (100%), КТ-признаку консолидации (44,8%) — ультразвуковые (УЗ) признаки консолидации (46,9%), аэробронхограмме КТ (34%) — аэробронхограмма УЗИ

Comparison

of ultrasound signs, computed
tomography data and morphological
examination of the lungs in patients
with coronavirus infection:
post hoc analysis

R.E. Lakhin^{1,*}, E.A. Zhirnova², A.V. Shchegolev¹,
I.S. Zheleznyak¹, V.S. Chirsky¹, D.Y. Pluminsky¹

¹ Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

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

Abstract

INTRODUCTION: Ultrasound examination (US) of the lungs has shown high efficiency in the diagnosis of COVID-19 pneumonia. The aim of the research was studying the correspondence of computed tomography (CT) US signs of the lungs and morphological data in patients with COVID-19 pneumonia. **MATERIALS AND METHODS:** The *post hoc* analysis included 388 patients who simultaneously underwent ultrasound and CT of the lungs. Lung ultrasound was performed according to the 16-zone "Russian Protocol". Morphological data were obtained from the results of pathoanatomic examination of deceased patients. **RESULTS:** The comparison of signs detected by CT and ultrasound of the lungs was performed during a multidimensional correspondence analysis. The analysis was carried out using a three-dimensional solution that explained 64.9% of inertia ($p < 0.001$). CT signs of "ground glass opacity" (100%) corresponded to the B-line at ultrasound (100%), CT of the consolidation sign (44.8%) — ultrasound signs of consolidation (46.9%), aэробронхограмм of CT (34%) — aэробронхограмм of ultrasound (36.9%), free liquid CT (11.1%) — free liquid Ultrasound (13.9%). CT signs of reticular changes (29.6%) and "cobblestone pavement" (12.4%) corresponded to various combinations of ultrasound signs of subpleural consolidation and B-lines. The B-lines were caused by the exudation of fluid

(36,9%), свободной жидкости КТ (11,1%) — свободная жидкость УЗИ (13,9%). КТ-признакам ретикулярных изменений (29,6%) и «булыжной мостовой» (12,4%) соответствовали различные комбинации УЗ-признаков субплевральной консолидации и В-линий. В экссудативной фазе В-линии были обусловлены протеканием жидкости и белковых молекул во внутриальвеолярное пространство на фоне массивной гибели альвеолоцитов и поражением эндотелия капилляров. В ранней пролиферативной фазе В-линии были сформированы развитием внутриальвеолярного отека и образованием гиалиновых мембран. УЗ-признак консолидации появлялся в безвоздушной зоне легких. Небольшие зоны субплевральной консолидации обусловлены утолщением и воспалительной инфильтрацией плевры, диффузным альвеолярным повреждением, с гибелью и спаданием альвеолоцитов, периваскулярной воспалительно-клеточной реакцией. Большие объемы консолидации в экссудативной фазе формировались за счет внутриальвеолярного отека, наслоений десквамированного альвеолярного эпителия и макрофагами в просветах альвеол. При лечении более 7 суток в легочной ткани формировались признаки дезорганизации структуры органа за счет развивающегося фиброза. **Выводы:** Многомерный анализ соответствий показал связь признаков, выявляемых с помощью КТ и УЗИ легких. Морфологический анализ показал полиморфность гистологических данных, обусловивших формирование ультразвуковых признаков.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: коронавирусная инфекция, COVID-19, ультразвуковое исследование, компьютерная томография; пневмония, патологическая анатомия

* *Для корреспонденции:* Лахин Роман Евгеньевич — д-р мед. наук, профессор кафедры военной анестезиологии и реаниматологии ФГБВОУ 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., Чирский В.С., Пламинский Д.Ю. Сопоставление ультразвуковых признаков, данных компьютерной томографии и морфологического исследования легких у пациентов с коронавирусной инфекцией: *post hoc* анализ. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2023;3:82–96. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-3-82-96>

📅 *Поступила:* 01.02.2023

📅 *Принята к печати:* 03.06.2023

📅 *Дата онлайн-публикации:* 28.07.2023

and protein molecules into the intraalveolar space against the background of massive death of alveolocytes and formed by the development of intraalveolar edema and the formation of hyaline membranes. The ultrasonic sign of consolidation appeared in the airless zone of the lungs. Subpleural consolidation are caused by thickening and inflammatory infiltration of the pleura, diffuse alveolar damage, with intraalveolar edema, death and decay of alveolocytes, perivascular inflammatory cell reaction/ During treatment for more than 7 days, consolidation in the lung tissue developed due to the disorganization of the organ structure due to the progression of fibrosis. **CONCLUSIONS:** Multivariate correspondence analysis showed correlation of CT signs and US signs of the lungs. Morphological analysis showed polymorphism of histological data that caused the formation of ultrasound signs.

KEYWORDS: coronavirus infection, COVID-19, ultrasonography, tomography; pneumonia, pathology

* *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., Chirsky V.S., Pluminsky D.Y. Comparison of ultrasound signs, computed tomography data and morphological examination of the lungs in patients with coronavirus infection: *post hoc* analysis. Annals of Critical Care. 2023;3:82–96. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-3-82-96>

📅 *Received:* 01.02.2023

📅 *Accepted:* 03.06.2023

📅 *Published online:* 28.07.2023

Введение

При коронавирусной инфекции (COVID-19) основной и быстро достижимой мишенью возбудителя являются альвеолярные клетки, что определяет развитие пневмонии с обширным поражением легких [1–5]. Поэтому важную роль приобрели методы сканирования, которые могут определить поражение легких [6–8]. Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки является наиболее информативным методом диагностики воспалительных заболеваний легких и имеет решающее значение для визуализации патологических изменений легких при COVID-19 [9–12]. При коронавирусной инфекции у пациентов выявляют типичные проявления вирусной пневмонии, к которым относятся уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» преимущественно округлой формы, различной протяженности с консолидацией или без нее, ретикулярные изменения, утолщение междолькового интерстиция по типу «бульбной мостовой», участки консолидации, перилобулярные уплотнения (в сочетании с уплотнением легочной паренхимы по типу «матового стекла»), симптом воздушной бронхографии [7, 11, 13, 14].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) легких было в течение многих лет недооцененным методом диагностики, поскольку нормальное воздушное легкое является барьером для распространения ультразвуковых волн [15]. Первоначально ультразвуковой метод исследования использовался только для диагностики патологических поражений в плевральной полости (свободная жидкость, опухолевые поражения) [15]. Впоследствии было установлено, что при поражении ткани легких происходит снижение аэрации, а воздействие ультразвука приводит к появлению специфических артефактов [16–19]. Консенсус Европейского респираторного общества об УЗИ органов грудной клетки стратифицировал ультразвуковую оценку состояния грудной стенки, париетальной плевры, плеврального выпота, диафрагмы и дал характеристику ультразвуковых (УЗ) признаков пневмоторакса, интерстициального синдрома, консолидации легких [18]. В ряде исследований на основании корреляционного анализа и простого сопоставления данных исследовалась связь признаков, выявляемых с помощью КТ и УЗИ [9, 13, 20–24]. Однако подходы к оценке признаков УЗИ и КТ у разных исследователей различаются, как различаются и методики оценки обнаруженных изменений [9, 19, 20, 23].

Цель исследования — изучение соответствий признаков, определяемых при УЗИ легких, с признаками КТ и морфологическими данными у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19.

Материалы и методы

Протоколы, статистический анализ и основные результаты изучения УЗИ легких при COVID-19 были опу-

бликованы ранее [25]. Клиническое исследование проводили в ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, его проведение было одобрено независимым этическим комитетом (протокол № 236 от 21.05.2020). В *post hoc* анализ было включено 388 пациентов, которым было выполнено УЗИ и КТ легких [25].

Анализируемое исследование носило проспективный характер. Критериями включения в исследование были: возраст пациентов 18–75 лет, развитие внебольничной пневмонии, подтвержденный COVID-19 или подозрение на COVID-19. Критерии невключения: наличие пневмоторакса, травма грудной клетки или операция на легких в анамнезе, фоновые специфические заболевания (туберкулез, саркоидоз). Прикроватное УЗИ проводили с помощью портативного ультразвукового аппарата (Mindray M7, Китай), конвексным датчиком 2,5–5,0 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 от состояния пациента. УЗИ легких проводили согласно 16-зонному «Русскому протоколу» (восемь зон справа и слева) [26]. КТ проводили на аппарате Philips Ingenuity (128 срезов). Период между проведением КТ и УЗИ легких — не более 24 ч.

Морфологические данные получены по результатам патолого-анатомического исследования умерших пациентов. Материал для гистологического анализа был забран в зонах наиболее типичных ультразвуковых признаков. Фиксированные в забуференном растворе формалина участки ткани легких обезвоживали и заливали в парафиновые блоки. На ротационном микротоме HM 3600 (MICROM. Laborgerate GmbH, Германия) изготавливали серийные срезы толщиной 5–6 мкм, которые помещали на предметные стекла. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а затем исследовали в светлом поле с использованием микроскопа Olympus BX46.

Сбор данных и статистический анализ

Данные для этой работы были получены из оригинальных материалов исследования УЗИ легких при COVID-19 [25]. При КТ легких определяли патологические признаки, которые регистрировали по сегментам легких. Для верификации бронхолегочных сегментов на КТ использовали нумерацию и анатомическую номенклатуру, принятую Лондонским международным конгрессом отоларингологов в 1949 г. и Международным

Парижским конгрессом анатомов в 1955 г. При УЗИ легких использовали проекцию сегментов легких на зоны «Русского протокола», в которых определяли патологические признаки и сопоставляли с данными КТ. Учитывали внутрисегментную пространственную локализацию признака.

Статистический анализ проводился с помощью программы SPSS-26 для Windows (Statistical Package for Social Science, SPSS Inc. Chicago IL, USA). При нормальном распределении данные были представлены средним 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 процентов — $Me (Q1-Q3)$. Был проведен анализ для описания и обобщения распределений переменных. Описание частот в исследуемой выборке представлено с обязательным указанием на приводимую характеристику выборки (n (%)). Сопоставление признаков, выявляемых с помощью КТ и УЗИ легких, выполнено в ходе многомерного анализа соответствий, с помощью построения таблицы

сопряженности и графического представления строк и столбцов таблицы в качестве точек в пространстве. Статистически значимыми считали тесты при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В исследование были включены данные 388 пациентов. В кислородной поддержке нуждались 252 (64,9 %) пациента. По степени повреждения легких по данным КТ пациенты распределились: КТ-2 — 207 (53,4 %); КТ-3 — 156 (40,2 %); КТ-4 — 25 (6,4 %) (табл. 1). Двустороннее вовлечение было обнаружено в 100 % случаев. Насыщение крови кислородом (SpO_2) при самостоятельном дыхании воздухом (для расчетов концентрации кислорода в воздухе $[FiO_2]$ определяли как 21 %) составило: SpO_2 — 93 (86–97), соотношение SpO_2/FiO_2 — 380 (260–462).

Характерными КТ-признаками коронавирусной пневмонии стали: уплотнение легочной паренхимы по

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Characteristics of patients included in the study

Параметр	Значение
Возраст, лет	52,6 ± 10,5
Пол (мужчины/женщины), %	267/121
Рост, см	173,4 ± 12,4
Масса тела, кг	94,2 ± 17
Индекс массы тела, кг/м ²	31,2 ± 4,7
День болезни при поступлении, n	5,4 ± 2,0
Среднетяжелая/тяжелая форма пневмонии, n	184/204
Сатурация крови (SpO_2) при дыхании атмосферным воздухом, $Me (Q1-Q3)$	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	207 (53,4)
3	156 (40,2)
4	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)

типу «матового стекла», утолщенная плевра, консолидация, ретикулярные уплотнения интерстиция, симптом «булыжной мостовой», аэробронхограмма, свободная жидкость в плевральной полости. При УЗИ легких определяли признаки утолщения плевральной линии,

различные характеристики В-линий (мультифокальные, дискретные или сливающиеся), признаки консолидации (субплевральный или сегментарный, долевого), аэробронхограммы, свободной жидкости в плевральной полости. Частота выявления признаков представлена в табл. 2.

Таблица 2. Частота выявления признаков по данным КТ и УЗИ легких и плевры

Table 2. Frequency of detection of signs according to CT and lung ultrasound

Исследование	Код признака	Признаки	n (%)
КТ	1	Утолщенная плевра	310 (79,9)
	2	Уплотнение легочной паренхимы по типу «матового стекла»	388 (100)
	3	Ретикулярные уплотнения интерстиция	115 (29,6)
	4	Субплевральная консолидация	144 (37,1)
	5	Сегментарная (долевая) консолидация	174 (44,8)
	6	Аэробронхограмма на фоне признака консолидации	132 (34,0)
	7	Симптом «булыжной мостовой»	48 (12,4)
	8	Свободная жидкость в плевральной полости	43 (11,1)
УЗИ	10	В-линии (мультифокальные, дискретные или сливающиеся)	388 (100)
	11	Утолщенная плевральная линия	321 (82,7)
	12	Субплевральная консолидация	174 (44,8)
	13	Сегментарная (долевая) консолидация	182 (46,9)
	14	Признак аэробронхограммы	143 (36,9)
	15	Свободная жидкость в плевральной полости	54 (13,9)

Сопоставление признаков, выявляемых с помощью КТ и УЗИ легких, выполнено в ходе многомерного анализа соответствий с помощью построения таблицы сопряженности и графического представления строк и столбцов таблицы в качестве точек в пространстве.

Анализ был проведен с помощью трехмерного решения, так как при переходе от четвертой к пятой оси происходил скачок. Три первые оси в совокупности объясняли 64,9% инерции, что являлось хорошим показателем качества решения (табл. 3).

Таблица 3. Сингулярные значения, инерция и доли инерции

Table 3. Singular values, inertia and fractions of inertia

Измерение	Сингулярное значение	Инерция	χ^2	ρ	Доля инерции	
					учтенная	суммарно
1	0,954	0,911	—	—	0,229	0,229
2	0,929	0,863	—	—	0,217	0,447
3	0,896	0,803	—	—	0,202	0,649
4	0,869	0,755	—	—	0,190	0,839
5	0,799	0,639	—	—	0,161	1,000
Всего	—	3,971	5821,199	0,00	1,000	1,000

При графическом отображении карты соответствия признаков КТ и УЗИ легких определяются 3 признака, обособленных от основного массива данных: утолщенная плевра, аэробронхограмма и свободная жидкость в плевральной полости. Следует отметить, что расстояние между точками признаков, выявляемых с помощью КТ и УЗИ легких, невелико, что еще раз подчеркивает сопряжение признаков в таблице соответствий (рис. 1). Массив данных, характеризующий инфильтрацию

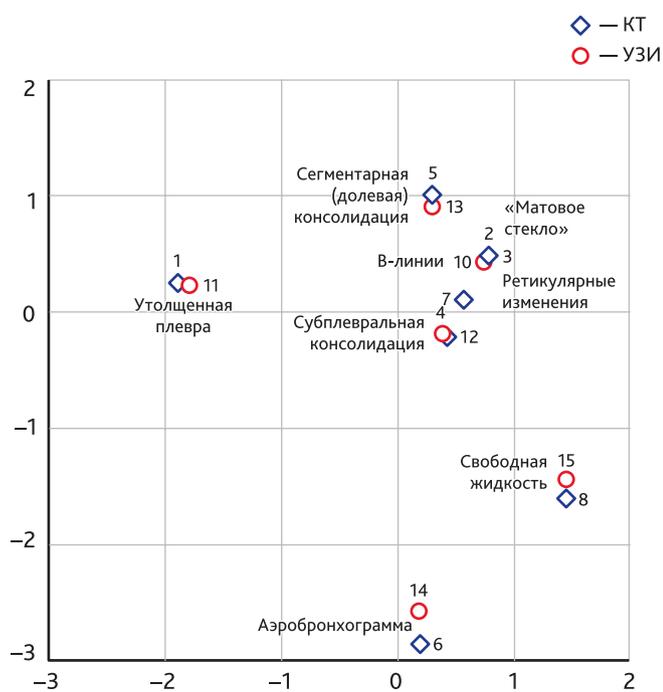


Рис. 1. Карта соответствия признаков КТ и УЗИ легких

Кодирование признаков КТ: 1 — утолщенная плевра; 2 — уплотнение легочной паренхимы по типу «матового стекла»; 3 — ретикулярные уплотнения интерстиция; 4 — субплевральная консолидация; 5 — сегментарная (долевая) консолидация; 6 — аэробронхограмма; 7 — симптом «булыжной мостовой»; 8 — свободная жидкость в плевральной полости. Кодирование признаков УЗИ легких: 10 — В-линии; 11 — утолщенная плевра; 12 — субплевральная консолидация; 13 — сегментарная (долевая) консолидация; 14 — аэробронхограмма; 15 — свободная жидкость в плевральной полости.

Fig. 1. Map of the correspondence of signs of CT and lungs ultrasound

Coding of CT signs: 1 — thickened pleura; 2 — compaction of the pulmonary parenchyma by the type of "ground-glass opacity"; 3 — reticular interstitial seals; 4 — subpleural consolidation; 5 — segmental (lobar) consolidation; 6 — airbronchogram; 7 — symptom of "cobblestone pavement"; 8 — free fluid in the pleural cavity. Coding of lung ultrasound signs: 10 — B-lines; 11 — thickened pleura; 12 — subpleural consolidation; 13 — segmental (lobar) consolidation; 14 — airbronchogram; 15 — free fluid in the pleural cavity.

легочной ткани и консолидационные изменения, включал В-линии, признак «матового стекла», субплевральную, сегментарную и долевую консолидацию, ретикулярные изменения и признак «булыжной мостовой» и сосредоточен в одной зоне карты. На карте соответствия (рис. 3) имеется перекрытие точек, что затрудняет интерпретацию данных, поэтому для оценки расстояния между точками, принадлежащими к признакам КТ и УЗИ легких, следует использовать координатные точки (табл. 4).

Непосредственно рядом с КТ-признаками «матовое стекло» и «ретикулярные уплотнения» расположен УЗ-признак «В-линии». Рядом с КТ-признаком «субплевральная консолидация» лежит УЗ-признак с аналогичным названием, также рядом расположены КТ- и УЗ-признаки «сегментарная (долевая) консолидация». КТ-признак «булыжной мостовой» расположен между УЗ-признаками «субплевральная консолидация» и «В-линии».

Построенная на основании сопряжения таблица демонстрирует соответствие признаков КТ и УЗИ легких (табл. 5). Если при КТ обнаруживали утолщение плевры, то при УЗИ также 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). КТ-признакам субплевральной и сегментарной (долевой) консолидации соответствуют УЗ-признаки субплевральной и сегментарной (долевой) консолидации. Если при КТ на фоне признака консолидации определялись воздушные бронхи, то при УЗИ внутри зон консолидации визуализировали признак воздушной бронхограммы, который, как правило, носил динамический характер. Симптом «булыжной мостовой» при КТ обусловлен сочетанием признака «матового стекла» с утолщенными междольковыми перегородками, эта комбинация при УЗИ легких характеризовалась комбинацией В-линий, перемежающихся с небольшой субплевральной консолидацией в местах утолщения перегородок и поражения альвеол. Свободная жидкость в плевральной полости выявлялась редко и была связана с тяжелым, длительным заболеванием, присоединением бактериальной микрофлоры и декомпенсированной сердечной недостаточностью. Визуальное соответствие признаков КТ и УЗИ легких представлено на рис. 2.

Сопоставление признаков УЗИ легких и гистологических данных было проведено у 6 пациентов, погибших на 2, 3, 5, 8, 12, 18-е сутки. Аутопсийный материал для гистологического исследования был забран в субплевральной зоне с участком плевры. Проведенный анализ показал, что ультразвуковые признаки могут быть обусловлены различными патоморфологическими проявлениями.

Таблица 4. Координатные точки признаков КТ и УЗИ легких

Table 4. Coordinate points of signs of CT and lung ultrasound

Исследование	Признак	Массовое значение	Оценки в измерении			Инерция
			1-я ось	2-я ось	3-я ось	
УЗИ	В-линии	0,381	0,739	-0,702	0,439	0,514
	Утолщенная плевра	0,218	-1,806	-0,288	0,227	0,709
	Субплевральная консолидация	0,15	0,375	-0,109	-0,195	0,551
	Сегментарная (долевая) консолидация	0,12	0,276	2,407	0,907	0,751
	Аэробронхограмма	0,098	0,181	0,46	-2,559	0,714
	Свободная жидкость	0,033	0,169	0,395	-1,439	0,732
КТ	Утолщенная плевра	0,2	-1,893	-0,31	0,254	0,716
	«Матовое стекло»	0,255	0,774	-0,755	0,49	0,414
	Ретикулярные уплотнения	0,065	0,774	-0,755	0,49	0,106
	Субплевральная консолидация	0,074	0,393	-0,117	-0,218	0,421
	Сегментарная (долевая) консолидация	0,102	0,289	2,591	1,012	0,75
	Аэробронхограмма	0,076	0,19	0,495	-2,856	0,701
	Симптом «булыжной мостовой»	0,065	0,569	-0,413	0,11	0,096
	Свободная жидкость	0,025	0,177	0,425	-1,606	0,725

Таблица 5. Таблица соответствий признаков КТ и УЗИ легких

Table 5. Table of correspondences of signs of CT and lung ultrasound

Признак	УЗИ							
	В-линии	Утолщенная плевра	Субплевральная консолидация	Сегментарная (долевая) консолидация	Аэробронхограмма	Свободная жидкость	Активное поле	
КТ	Утолщенная плевра	0	293	0	0	0	0	293
	«Матовое стекло»	374	0	0	0	0	0	374
	Ретикулярные изменения	96	0	0	0	0	0	96
	Субплевральная консолидация	0	0	109	0	0	0	109
	Сегментарная (долевая) консолидация	0	0	0	150	0	0	150
	Аэробронхограмма	0	0	0	0	111	0	111
	Симптом «булыжной мостовой»	44	0	51	0	0	0	95
	Свободная жидкость	0	0	0	0	0	36	36
	Активное поле	559	320	220	176	143	48	1466

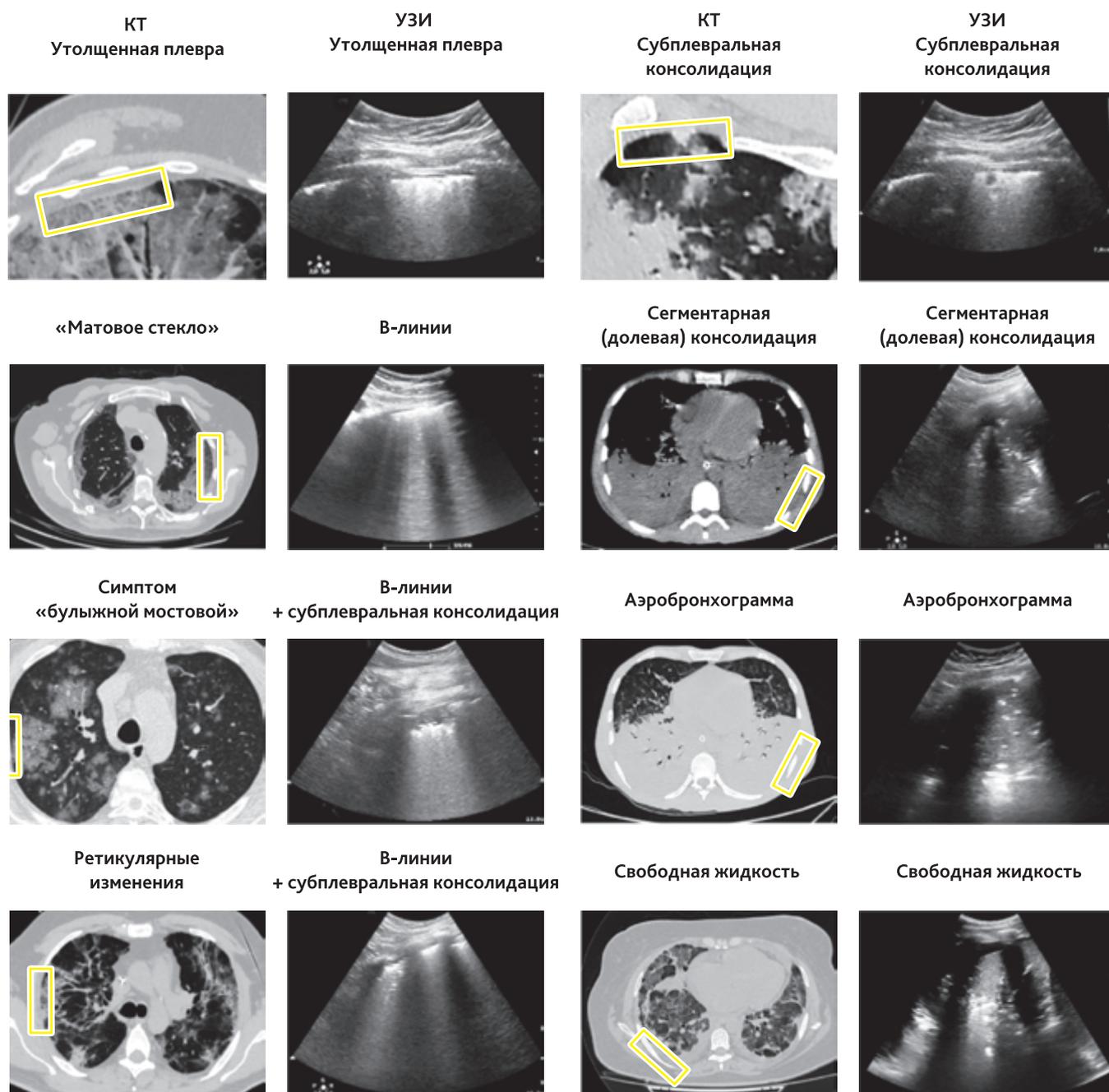


Рис. 2. Соответствие признаков КТ и УЗИ легких
 Fig. 2. Correspondence of signs of CT and lung ultrasound

Ультразвуковому признаку В-линий гистологически соответствовали проявления диффузного альвеолярного повреждения в экссудативной и пролиферативной фазах. В экссудативной фазе В-линии были обусловлены экссудацией жидкости и белковых молекул во внутриальвеолярное пространство на фоне массивной гибели альвеолоцитов 1-го типа и поражением эндотелия капилляров, приводивших к пропитыванию в просвет альвеол серозного экссудата с присоединением преципитатов и нитей фибрина (рис. 3, Б). Периваскулярная

воспалительно-клеточная реакция выявлялась у всех умерших пациентов. Она включала скопления лимфоидных клеток и макрофагов. При тяжелом поражении эндотелия наблюдали выход эритроцитов в интерстиций и внутрь альвеол (рис. 3, А). При длительности лечения более 3–5 суток выявлялись признаки ранней пролиферативной фазы, характеризующейся прогрессированием диффузного альвеолярного повреждения с развитием внутриальвеолярного отека (рис. 3, Б), а также образования гиалиновых мембран. В просветах альвеол

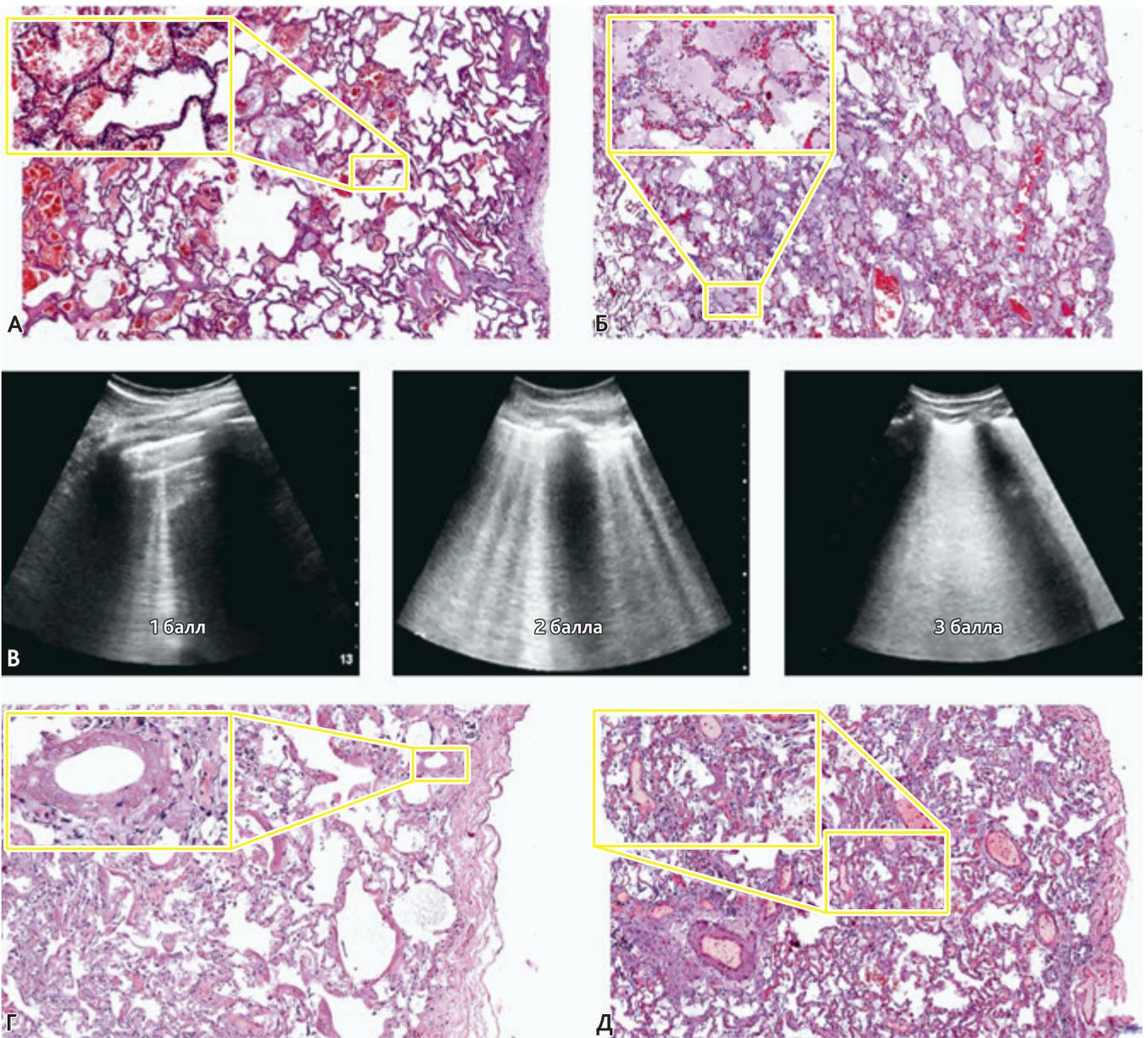


Рис. 3. Сопоставление признака В-линий и гистологических данных:

А — зоны ателектатических и эмфизематозных изменений. Внутриальвеолярные очаговые кровоизлияния; Б — снижение воздушности легкого за счет внутриальвеолярного отека, перерастяжение и разрыв межальвеолярных перегородок, полнокровие сосудов микроциркуляторного русла — отек легкого; В — степень выраженности УЗ-признака В-линий в баллах согласно «Русскому протоколу»; Г — снижение воздушности легкого за счет утолщения и деформации межальвеолярных перегородок вследствие их воспалительной инфильтрации. Однородные эозинофильные белковые наложения — гиалиновые мембраны в просвете альвеол; Д — снижение воздушности легкого за счет спадания альвеол. В просвете альвеол десквамированные альвеолоциты и макрофаги. Тромбоз сосудов среднего и мелкого калибра.

Fig. 3. Comparison of the feature of B-lines and histological data:

А — zones of atelectatic and emphysematous changes. Intraalveolar focal hemorrhages; Б — a decrease in the airiness of the lung due to intraalveolar edema, overstretching and rupture of the interalveolar septa, fullness of the vessels of the microcirculatory bed — pulmonary edema; В — the degree of severity of the ultrasound of the B-line sign in points according to the "Russian Protocol"; Г — reduction of lung airiness due to thickening and deformation of the interalveolar septa due to their inflammatory infiltration. Homogeneous eosinophilic protein overlays — hyaline membranes in the lumen of the alveoli; Д — decrease in the airiness of the lung due to the collapse of the alveoli. In the lumen of the alveoli desquamated alveolocyttes and macrophages. Thrombosis of vessels of medium and small caliber.

определялись макрофаги, клетки десквамированного альвеолярного эпителия, лимфоидные клетки и полиморфноядерные лейкоциты (рис. 3, Г). В 100 % случаев межальвеолярные перегородки были деформированы и утолщены за счет отека на фоне воспалительно-клеточной инфильтрации, представленной макрофагами, лимфоидными клетками, полиморфноядерными лейкоцитами (рис. 3, Г). Кроме этого, во всех случаях определяли признаки нарушения микроциркуляции в виде эритроцитарных сладжей, стазов, фокусов экстравазации и дилатации капилляров. В просветах ветвей легочных артериол выявлялись фибриновые и эритроцитарно-фибриновые тромбы. Эндотелий в зонах прикрепления тромботических масс характеризовался укрупнением ядер, признаками внутриклеточного отека и набухания (рис. 3, А, Д).

Ультразвуковой признак консолидации появляется в безвоздушной зоне легких. Размеры консолидированных зон были различными — от нескольких миллиметров до консолидации всей доли. Небольшие зоны субплевральной консолидации обусловлены утолщением и воспалительной лимфо-лейкоцитарной инфильтрацией плевры, а также развитием субплевральных кровоизлияний, диффузным альвеолярным повреждением с гибелью и спаданием альвеолоцитов, периваскулярной воспалительно-клеточной реакцией за счет скопления лимфоидных клеток и макрофагов (рис. 4, А, Б). Большие объемы консолидации в экссудативной фазе формировались за счет внутриальвеолярного отека, наслоений десквамированного альвеолярного эпителия и макрофагами в просветах альвеол (рис. 4, Г). Прогрессирование патологии с переходом в пролиферативную фазу характеризовалось формированием по контурам альвеолярных ходов, альвеолярных мешочков, альвеол и части бронхиол полосовидных гомогенных эозинофильных масс (так называемых гиалиновых мембран) со снижением воздушности легочной ткани. Также была характерна денудация — «оголение» базальных мембран аэрогематического барьера с разрушением его «рабочей зоны» и наличие в просвете альвеол среди фрагментированных гиалиновых мембран диффузно расположенных клеточных инфильтратов из легочных макрофагов, полиморфноядерных лейкоцитов, немногочисленных лимфоцитов (рис. 4, Д). При лечении более 7 суток в легочной ткани формировались признаки дезорганизации структуры органа за счет развивающегося фиброза. Гистологически на фоне имевшейся диффузной инфильтрации легких макрофагами, полиморфноядерными лейкоцитами и немногочисленными лимфоцитами за счет пролиферации фибробластов и увеличения объема коллагеновых волокон отмечалось утолщение межальвеолярных перегородок с редукцией их капиллярного русла и коллабированием альвеол (рис. 4, Е).

Обсуждение

УЗИ легких было изучено в ряде исследований и включено в диагностические протоколы при коронавирусной инфекции [27–29]. В диагностике пневмонии УЗИ легких может достигать 75–90 % специфичности и 65–95 % чувствительности [30–33]. Ультразвуковой метод исследования показал более высокие чувствительность, специфичность и точность диагностики поражения легких по сравнению с рентгенографией грудной клетки [34, 35]. В Кокрейновском систематическом обзоре чувствительность КТ при диагностике COVID-19 поражения легких составила 86,9 % (95 %-й доверительный интервал [95% ДИ] 83,6–89,6), специфичность — 78,3 % (95% ДИ 73,7–82,3). Для рентгенографии грудной клетки чувствительность рентгенографии грудной клетки составила 73,1 % (95% ДИ 64–80,5), специфичность — 73,3 % (95% ДИ 61,9–82,2). Для УЗИ легких чувствительность составила 88,9 % (95% ДИ 84,9–92,0), специфичность — 72,2 % (95% ДИ 58,8–82,5). Это исследование продемонстрировало, что КТ грудной клетки и УЗИ легких являются чувствительными и умеренно специфичными для диагностики COVID-19, а рентгенография грудной клетки уступает им по чувствительности метода в диагностике COVID-19 поражения легочной ткани [36].

Наиболее частым КТ-признаком поражения легких при COVID-19 в других исследованиях, так же как и в нашей работе, являлась инфильтрация по типу «матового стекла» с консолидацией или без нее. Признак «матового стекла» был преимущественно двусторонним, периферическим, мультифокальным, признак консолидации — в основном двусторонним с преобладанием субплеврального периферического расположения и/или консолидации целого сегмента (доли). Дополнительными КТ-признаками служили картина «бульжной мостовой», утолщения плевры, признак воздушной бронхограммы, ретикулярные изменения. Плевральный выпот встречался нечасто и был в основном небольшим [37–40].

Сонографические признаки COVID-19 аналогичны признакам других типов вирусной пневмонии [16, 41–44]. В большинстве исследований основным сонографическим признаком, наблюдаемым у пациентов с COVID-19, были В-линии [18, 19, 28, 32, 45–47]. Существует большое количество разновидностей В-линий (таких как единичные, очаговые), которые проявляются при небольшом поражении, мультифокальные отдельные или сливающиеся вплоть до «белого легкого» В-линии, возникающие при увеличении объема и тяжести изменений легочной ткани [18, 19, 35, 48, 49]. Так, в когорте из 105 пациентов с COVID-19 у 92 % пациентов были выявлены сливающиеся В-линии, а у 38 % — признак «белого легкого» [50]. Еще одним

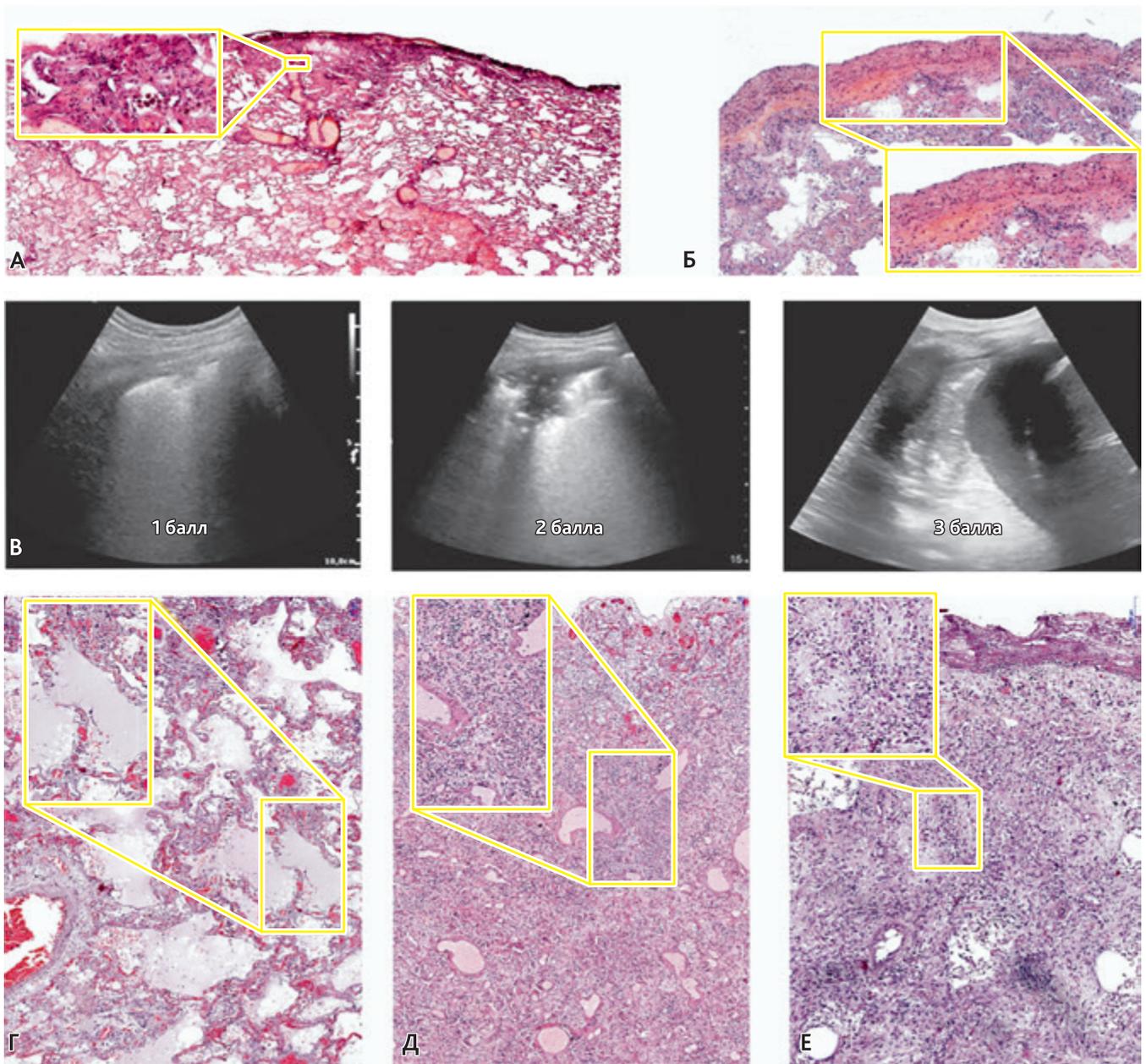


Рис. 4. Сопоставление признака консолидации и гистологических данных:

А — субплевральная консолидация. Фокусы формирующейся соединительной ткани рядом с тромбированным сосудом. Очаговые скопления отекающей жидкости в альвеолярных полостях; *Б* — субплевральное кровоизлияние, спадание альвеол с гиалиновыми мембранами и лейкоцитарной инфильтрацией. Участки эмфизематозного расширения и ателектаза легкого; *В* — степень выраженности признака консолидации в баллах согласно «Русскому протоколу»; *Г* — альвеолы с отекающей жидкостью, содержащей слущенные альвеолоциты и нейтрофилы. Полнокровие сосудов межальвеолярных перегородок; *Д* — деформация и изменение гистоархитектоники легкого за счет разрастания в ней соединительной ткани; *Е* — формирование зрелой соединительной ткани в паренхиме легкого и висцеральном листке плевры.

Fig. 4. Comparison of consolidation sign and histological data:

A — subpleural consolidation. Foci of the forming connective tissue next to the thrombosed vessel. Focal accumulations of edematous fluid in the alveolar cavities; *B* — subpleural hemorrhage, collapse of the alveoli with hyaline membranes and leukocyte infiltration. Areas of emphysematous enlargement and atelectasis of the lung; *B* — the degree of severity of the consolidation sign in points according to the "Russian Protocol"; *Г* — alveoli with edematous fluid containing exfoliated alveolocytocytes and neutrophils. Fullness of the vessels of the interalveolar septa; *Д* — deformation and change of histoarchitectonics of the lung due to the growth of connective tissue in it; *Е* — formation of mature connective tissue in the lung parenchyma and visceral pleural leaf.

сонографическим признаком, встречающимся, по данным литературы, в 70 % случаев [48], была небольшая субплевральная консолидация [49]. Более обширные субплевральные уплотнения в заднебоковых отделах наблюдались, как правило, у пациентов с искусственной вентиляцией легких и могли сопровождаться аэробронхограммами [49–52]. Изменения линии плевры при COVID-19 визуализировали часто. Линия плевры была утолщенной, неправильной или фрагментированной в пораженных областях [35, 46].

Мы не обнаружили в литературе многомерного анализа соответствий УЗ- и КТ-признаков. Проводимые исследования были ограничены простым сопоставлением данных и изучением корреляционных связей признаков. Все проведенные исследования показали наличие корреляции между КТ- и УЗ-признаками. Силу корреляционной связи оценивали как среднюю [48] или сильную [9, 53]. В нашем исследовании были статистически доказаны соответствия между признаками «уплотнение легочной паренхимы по типу “матового стекла”» и «В-линии», различных объемов консолидации, аэробронхограммы, изменений плевры и плевральной линии, свободной жидкости в плевральной полости. Аналогичные соответствия находили и другие исследователи [9, 20, 48, 49, 54].

Диффузное альвеолярное повреждение является основной гистологической находкой при морфологических исследованиях легких у пациентов с коронавирусной инфекцией [55–57]. При прогрессировании диффузное альвеолярное повреждение проходит экссудативную фазу, раннюю и позднюю пролиферативные или организирующие фазы и позднюю фиброзную фазу [58, 59]. Экссудативная и пролиферативная фазы оказывают наибольшее влияние на альвеолярное и интерстициальное пространство, формируя основу для возникновения ультразвуковых артефактов [17, 57]. Гибель клеток с потерей эпителиального слоя внутри альвеол, поражение эндотелия капилляров приводят к нарастанию количества внесосудистой жидкости вплоть до внутриальвеолярного кровоизлияния [59, 60]. Гиалиновые мембраны появляются уже на ранних стадиях заболевания, нарастают интерстициальный и альвеолярный отеки. Кроме того, развивается тромбоз пораженных капилляров, кровоизлияния, инфильтрация воспалительными клетками, появляются рассеянные фибробласты, происходит утолщение альвеолярных перегородок, денудация альвеолярного эпителия и гиперплазия II типа. Фаза пролиферации характеризуется пролиферацией фибробластов в перегородках и альвеолярных пространствах, появлением атипичных пневмоцитов на фоне пока еще сохраняющихся нарушений микроциркуляции. Фаза организации может перейти в фиброзную стадию примерно через 3–4 нед. [55–59]. Выполненная работа показала, что УЗ-признаки В-линий и консолидации могут быть выявлены при экссудативной, пролиферативной

и фиброзной стадиях и зависят от воздушности альвеол. Мы обнаружили только одно исследование в виде письма в редакцию, которое сопоставляло данные УЗИ легких с гистологическими находками [61]. В работе А. Monteiro et. al. (2020) сообщали, что пневмония COVID-19 при УЗИ легких на ранней стадии характеризовалась нерегулярной и утолщенной линией плевры с демонстрацией В-линий и участков воздушного легкого. Этим признакам соответствовало острое диффузное повреждение легких с гиалиновыми мембранами. Промежуточную фазу при УЗИ характеризовали утолщением плевры с субплевральными уплотнениями, которым морфологически соответствовали ранние фибропролиферативные изменения, связанные с острым диффузным повреждением альвеол. Большим зонам консолидации при УЗИ были гистологически сопоставлены фибропролиферативные изменения с исчезновением воздушности альвеол [61].

Сильной стороной нашей работы было выполнение УЗИ 16 зон грудной клетки по сравнению с другими исследованиями, в которых использовали протоколы с оценкой в 14, 12, 8, 6 зонах, поскольку сканирование меньшего количества областей легких может ухудшить точность диагностики [32].

Ограничения исследования

Настоящее исследование имело некоторые ограничения. Во-первых, это был *post hoc* анализ проспективного наблюдательного исследования без рандомизации или ослепляющего дизайна. Во-вторых, имелось гендерное преимущество (пациенты-мужчины), что обусловлено спецификой медицинской организации, где проводилось исследование.

Заключение

КТ является «золотым стандартом» для оценки объема и характера поражения легких у пациентов с COVID-19. Многомерный анализ соответствий показал связь признаков, выявляемых с помощью КТ и УЗИ легких. КТ-признаку «матового стекла» соответствовали В-линии при УЗИ; КТ-признаку консолидации — УЗ-признаки консолидации; аэробронхограмме КТ — аэробронхограмма УЗИ; свободной жидкости КТ — свободная жидкость УЗИ. КТ-признакам ретикулярных изменений и «бульбной мостовой» соответствовали различные комбинации УЗ-признаков субплевральной консолидации и В-линий. Морфологический анализ показал полиморфность гистологических данных, обусловивших формирование УЗ-признаков. Используемые методы диагностики не заменяют друг друга, а дополняют, что способствует лучшей оценке изменений в легких и может влиять на изменение лечебной тактики.

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 клинического исследования было одобрено независимым этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская акаде-

мия 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).

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Декларация о наличии данных. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, находятся в открытом доступе в репозитории Mendeley Data, по адресу: <http://doi.org/10.17632/zjhjmrz4vh.1>

Data Availability Statement. The data that support the findings of this study are openly available in repository Mendeley Data at <http://doi.org/10.17632/zjhjmrz4vh.1>

ORCID авторов:

Лахин 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

Чирский В.С. — 0000-0002-8336-1981

Пламинский Д.Ю. — 0000-0003-0368-4260

Литература/References

- [1] Seyed Hosseini E., Riahi Kashani N., Nikzad H., et al. The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology*. 2020; 551: 1–9. DOI: 10.1016/j.virol.2020.08.011
- [2] Sharma A., Ahmad Farouk I., Lal S.K. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses*. 2021; 13(2). DOI: 10.3390/v13020202
- [3] Umakanthan S., Sahu P., Ranade A.V., et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J*. 2020; 96(1142): 753–8. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-138234
- [4] Avdeev S.N., Nekludova G.V., Trushenko N.V., et al. Lung ultrasound can predict response to the prone position in awake non-intubated patients with COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2021; 25(1): 35. DOI: 10.1186/s13054-021-03472-1
- [5] Rothe C., Schunk M., Sothmann P., et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020; 382(10): 970–1. DOI: 10.1056/nejmc2001468
- [6] 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.202002030
- [7] Xu X., Yu C., Qu J., et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020; 47(5): 1275–80. DOI: 10.1007/S00259-020-04735-9
- [8] Huang P., Liu T., Huang L., et al. Use of Chest CT in Combination with Negative RT-PCR Assay for the 2019 Novel Coronavirus but High Clinical Suspicion. *Radiology*. 2020; 295(1): 22–3. DOI: 10.1148/radiol.20200330
- [9] 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
- [10] Garin N., Marti C., Scheffler M., et al. Computed tomography scan contribution to the diagnosis of community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med*. 2019; 25(3): 242–8. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000567
- [11] Cellina M., Orsi M., Valenti Pittino C., et al. Chest computed tomography findings of COVID-19 pneumonia: pictorial essay with literature review. *Jpn J Radiol*. 2020; 38(11): 1012–9. DOI: 10.1007/S11604-020-01010-7
- [12] Franquet T. Imaging of Community-acquired Pneumonia. *J Thorac Imaging*. 2018; 33(5): 282–94. DOI: 10.1097/RTI.0000000000000347
- [13] 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
- [14] Nasir N., Habib K., Khanum I., et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19: Experience at a major tertiary care center in Pakistan. *J Infect Dev Ctries*. 2021; 15(4): 480–9. DOI: 10.3855/jidc.14345

- [15] Mayo P.H., Copetti R., Feller-Kopman D., et al. Thoracic ultrasonography: a narrative review. *Intensive Care Med.* 2019; 45(9): 1200–11. DOI: 10.1007/S00134-019-05725-8
- [16] Lichtenstein D.A., Mezière G.A. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure the BLUE protocol. *Chest.* 2008; 134(1): 117–25. DOI: 10.1378/chest.07-2800
- [17] McElyea C., Do C., Killu K. Lung ultrasound artifacts in COVID-19 patients. *J Ultrasound.* 2022; 25(2): 333–8. DOI: 10.1007/s40477-020-00526-y
- [18] Laursen C.B., Clive A., Hallifax R., et al. European Respiratory Society Statement on Thoracic Ultrasound. *Eur Respir J.* 2020; 57(3): 2001519. DOI: 10.1183/13993003.01519-2020
- [19] Soldati G., Smargiassi A., Inchingolo R., et al. Proposal for International Standardization of the Use of Lung Ultrasound for Patients With COVID-19. *J Ultrasound Med.* 2020; 39(7): 1413–9. DOI: 10.1002/jum.15285
- [20] 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.* Published online 2021. DOI: 10.1007/s10396-021-01081-7
- [21] Karacaer C., Karabay O., Gunduz Y., et al. Correlation of lung ultrasound and computed tomography findings in COVID-19 pneumonia. *J Coll Physicians Surg Pakistan.* 2021; 30(10): S147–S152. DOI: 10.29271/jcpsp.2020.Supp2.S147
- [22] Peng Q.Y., Wang X.T., Zhang L.N. Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019–2020 epidemic. *Intensive Care Med.* 2020; 46(5): 849–50. DOI: 10.1007/s00134-020-05996-6
- [23] Rizzetto F., Perillo N., Artioli D., et al. Correlation between lung ultrasound and chest CT patterns with estimation of pulmonary burden in COVID-19 patients. *Eur J Radiol.* 2021; 138: 109650. DOI: 10.1016/j.ejrad.2021.109650
- [24] Trias-Sabrià P., Dorca Duch E., Molina-Molina M., et al. Radio-Histological Correlation of Lung Features in Severe COVID-19 Through CT-Scan and Lung Ultrasound Evaluation. *Front Med (Lausanne).* 2022; 9: 820661. DOI: 10.3389/fmed.2022.820661
- [25] Лакхин Р.Е., Журнова Е.А., Щеголев А.В. и др. 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. DOI: 10.21320/1818-474X-2022-3-45-56 [Lakhin R.E., Zhirnova E.A., Shchegolev A.V., et al. 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. DOI: 10.21320/1818-474X-2022-3-45-56 (In Russ)]
- [26] Лакхин Р.Е., Журнова 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: 58–9. [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: 58–9. (In Russ)]
- [27] Allinovi M., Parise A., Giacalone M., et al. Lung Ultrasound May Support Diagnosis and Monitoring of COVID-19 Pneumonia. *Ultrasound Med Biol.* 2020; 46(11): 2908–17. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.07.018
- [28] McDermott C., Łacki M., Sainsbury B., et al. Sonographic Diagnosis of COVID-19: A Review of Image Processing for Lung Ultrasound. *Front big data.* 2021; 4: 612561. DOI: 10.3389/fdata.2021.612561
- [29] Manivel V., Lesnewski A., Shamim S., et al. CLUE: COVID-19 lung ultrasound in emergency department. *EMA — Emerg Med Australas.* 2020; 32(4): 694–6. DOI: 10.1111/1742-6723.13546
- [30] Barbieri G., Gargani L., Lepri V., et al. Long-term lung ultrasound follow-up in patients after COVID-19 pneumonia hospitalization: A prospective comparative study with chest computed tomography. *Eur J Intern Med.* Published online December 2022. DOI: 10.1016/j.ejim.2022.12.002
- [31] Binkiewicz-Orluk M., Konopka M., Jakubiak A., et al. Lung Ultrasonography and Computed Tomography Comparison in Convalescent Athletes after Sars-CoV-2 Infection — A Preliminary Study. *J Ultrason.* 2022; 22(90): e153. DOI: 10.15557/jou.2022.0025
- [32] Jari R., Alfuraih A.M., McLaughlan J.R. The diagnostic performance of lung ultrasound for detecting COVID-19 in emergency departments: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Ultrasound.* 2022; 50(5): 618–27. DOI: 10.1002/jcu.23184
- [33] Sorlini C., Femia M., Nattino G., et al. The role of lung ultrasound as a frontline diagnostic tool in the era of COVID-19 outbreak. *Intern Emerg Med.* 2021; 16(3): 749–56. DOI: 10.1007/s11739-020-02524-8
- [34] Dhawan J., Singh G. Bedside Lung Ultrasound as an Independent Tool to Diagnose Pneumonia in Comparison to Chest X-ray: An Observational Prospective Study from Intensive Care Units. *Indian J Crit Care Med.* 2022; 26(8): 920. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-24283
- [35] Caroselli C., Blaivas M., Marcosignori M., et al. Early Lung Ultrasound Findings in Patients With COVID-19 Pneumonia: A Retrospective Multicenter Study of 479 Patients. *J Ultrasound Med.* 2022; 41(10): 2547–56. DOI: 10.1002/jum.15944
- [36] 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). DOI: 10.1002/14651858.CD013639.PUB4
- [37] Roberto G., Roberta F., Paola B.M., et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy: features on chest computed tomography using a structured report system. *Sci Rep.* 2020; 10(1). DOI: 10.1038/S41598-020-73788-5
- [38] Zhou X., Pu Y., Zhang D., et al. CT findings and dynamic imaging changes of COVID-19 in 2908 patients: a systematic review and meta-analysis. *Acta Radiol.* 2022; 63(3): 291–310. DOI: 10.1177/0284185121992655
- [39] Zarifian A., Ghasemi Nour M., Akhavan Rezayat A., et al. Chest CT findings of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A comprehensive meta-analysis of 9907 confirmed patients. *Clin Imaging.* 2021; 70: 101–10. DOI: 10.1016/j.clinimag.2020.10.035
- [40] Garg M., Gupta P., Maralakunte M., et al. Diagnostic accuracy of CT and radiographic findings for novel coronavirus 2019 pneumonia: Systematic review and meta-analysis. *Clin Imaging.* 2021; 72: 75–82. DOI: 10.1016/j.clinimag.2020.11.021

- [41] *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
- [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
- [43] *Cho Y.J., Song K.H., Lee Y., et al.* Lung ultrasound for early diagnosis and severity assessment of pneumonia in patients with coronavirus disease 2019. *Korean J Intern Med*. 2020; 35(4): 771–81. DOI: 10.3904/kjim.2020.180
- [44] *Chavez M.A., Shams N., Ellington L.E., et al.* Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2014; 15: 50. DOI: 10.1186/1465-9921-15-50
- [45] *Sultan L.R., Sehgal C.M.* A Review of Early Experience in Lung Ultrasound in the Diagnosis and Management of COVID-19. *Ultrasound Med Biol*. 2020; 46(9): 2530–45. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.05.012
- [46] *Mohamed M.F.H., Al-Shokri S., Yousaf Z., et al.* Frequency of Abnormalities Detected by Point-of-Care Lung Ultrasound in Symptomatic COVID-19 Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Trop Med Hyg*. 2020; 103(2): 815–21. DOI: 10.4269/ajtmh.20-0371
- [47] *Мишина Е.А., Иванова И.В., Пыхова А.Ю. и др.* Ультразвуковое исследование легких в условиях реанимационного отделения перинатального центра. *Анестезиология и реаниматология*. 2022; (5): 67–70. DOI: 10.17116/anaesthesiology202205167 [Mishina E.A., Ivanova I.V., Pykhova A.Y., et al. Lung ultrasound in the intensive care unit of the perinatal centre. *Russ J Anesthesiol Reanimatol*. 2022; 2022(5): 67–70. DOI: 10.17116/anaesthesiology202205167 (In Russ)]
- [48] *Ciurba B.E., Sárközi H.K., Szabó I.A., et al.* Applicability of lung ultrasound in the assessment of COVID-19 pneumonia: Diagnostic accuracy and clinical correlations. *Respir Investig*. 2022; 60(6): 762–71. DOI: 10.1016/j.resinv.2022.06.015
- [49] *Gil-Rodríguez J., Pérez de Rojas J., Aranda-Laserna P., et al.* Ultrasound findings of lung ultrasonography in COVID-19: A systematic review. *Eur J Radiol*. 2022; 148. DOI: 10.1016/j.ejrad.2022.110156
- [50] *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
- [51] *Seiler C., Klingberg C., Hårdstedt M.* Lung Ultrasound for Identification of Patients Requiring Invasive Mechanical Ventilation in COVID-19. *J Ultrasound Med*. 2021; 40(11): 2339–51. DOI: 10.1002/jum.15617
- [52] *Xing C., Li Q., Du H., et al.* Lung ultrasound findings in patients with COVID-19 pneumonia. *Crit Care*. 2020; 24(1). DOI: 10.1186/s13054-020-02876-9
- [53] *Giovannetti G., De Michele L., De Ceglie M., et al.* Lung ultrasonography for long-term follow-up of COVID-19 survivors compared to chest CT scan. *Respir Med*. 2021; 181: 106384. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106384
- [54] *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
- [55] *Konopka K.E., Nguyen T., Jentzen J.M., et al.* Diffuse alveolar damage (DAD) resulting from coronavirus disease 2019 Infection is Morphologically Indistinguishable from Other Causes of DAD. *Histopathology*. 2020; 77(4): 570–8. DOI: 10.1111/his.14180
- [56] *Vasquez-Bonilla W.O., Orozco R., Argueta V., et al.* A review of the main histopathological findings in coronavirus disease 2019. *Hum Pathol*. 2020; 105: 74–83. DOI: 10.1016/j.humpath.2020.07.023
- [57] *Ito G.N.W., Rodrigues V.A.C., Hümmelgen J., et al.* COVID-19 pathophysiology and ultrasound imaging: A multiorgan review. *J Clin Ultrasound*. 2022; 50(3): 326–38. DOI: 10.1002/jcu.23160
- [58] *Tomashefski J.F.* Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med*. 2000; 21(3): 435–66. DOI: 10.1016/S0272-5231(05)70158-1
- [59] *Samsonova M.V., Chernyaev A.L., Omarova Z.R., et al.* Features of pathological anatomy of lungs at COVID-19. *Pulmonologiya*. 2020; 30(5): 519–32. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-519-532
- [60] *Laforge M., Elbim C., Frère C., et al.* Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20(9): 579. DOI: 10.1038/S41577-020-00425-7
- [61] *Almeida Monteiro R.A., de Oliveira E.P., Nascimento Saldiva P.H., et al.* Histological-ultrasonographical correlation of pulmonary involvement in severe COVID-19. *Int Care Med*. 2020; 46(9): 1766–8. DOI: 10.1007/S00134-020-06125-z