

Федеральное государственное бюджетное учреждение
Гематологический научный центр
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Новиков Вячеслав Александрович

Оценка поражений легких при острой дыхательной недостаточности у
онкогематологических больных

14.01.21 - гематология и переливание крови

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель,

д.м.н.

Галстян Г.М.

Москва 2016

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	5
Актуальность темы исследования	5
Степень разработанности диссертации.....	7
Цель исследования	7
Задачи исследования	7
Научная новизна	8
Теоретическая и практическая значимость.....	9
Методология и методы исследования.....	9
Положения, выносимые на защиту.....	10
Степень достоверности и апробация результатов	10
Объем и структура диссертации.....	11
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Оценка поражения легких с помощью компьютерной томографии легких у больных с ОДН.....	12
1.2 Ультразвуковая диагностика поражений легких	15
1.2.1 Выбор датчика	16
1.2.2 Техника проведения ультразвукового сканирования	17
1.2.3 Ультразвуковые признаки, выявляемые при сканировании легких в норме	18
1.2.4 Альвеолярная консолидация	19
1.2.5 Динамичная бронхограмма	21
1.2.6 Альвеолярно-интерстициальный синдром	22
1.2.6 Определение объема плеврального выпота	26
1.2.7 Ультразвуковая диагностика пневмоторакса и пневмомедиастинума	31

1.2.8 Ограничения УЗИЛ	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	36
2.1. Объем работы и дизайн исследования	36
2.2. Характеристика больных, включенных в исследование	39
2.3. Критерии включения в исследование и основные понятия	41
2.4. Методы исследования	43
2.4.1. Транспульмональная термодилуция.....	43
2.4.2. Ультразвуковое исследование легких	43
2.4.3. Рентгенография.....	45
2.4.4 Компьютерная томография	45
2.4.5. Фибробронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважом	47
2.5. Лабораторная база исследования	48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	50
3.1. Характеристика обследованных больных.....	50
3.2. Данные исследований	51
3.2.1. Результаты визуальной оценки КТ легких и жидкости БАЛ.....	51
3.2.2. Данные сегментации и количественного анализа КТ легких	53
3.2.3. Диагностика ОРДС с помощью определения удельной массы легких.....	60
3.3. Сравнение ВСВЛ, измеренной ТТД, с данными количественной КТ	62
3.4. Рентгенография легких	65
3.4.1. Диагностика пневмоний	65
3.4.2. Определение плеврального выпота и пневмоторакса	67
3.5. Оценка тяжести поражения легких по шкале Murray.....	68
3.6. Ультразвуковое сканирование легких у больных гемобластозами	69

3.6.1. Общие данные.....	69
3.6.2. Ультразвуковые признаки, выявленные при сканировании различных областей грудной клетки.....	70
3.6.3 Выявленные ультразвуковые признаки и величина коэффициента оксигенации у больных с ОДН	72
3.6.4. Оценка количества В-линий в диагностике пневмонии.....	72
3.6.5. Ультразвуковые признаки и величина ВСВЛ	74
3.6.6. Сравнение визуальной оценки КТ и УЗИЛ	74
3.6.7. Сопоставление выявленных ультразвуковых признаков с данными количественной оценки КТ легких.....	76
3.6.8. Ультразвуковые признаки и этиология пневмонии у больных гемобластозами.....	77
3.6.9. Изменения ультразвуковых признаков при лечении больных	80
3.6.10. Оценка объема плеврального выпота с помощью УЗИЛ.....	83
3.6.12. Диагностика пневмоторакса с помощью УЗИЛ.....	85
3.6.13. Ограничения метода УЗИЛ	88
3.6.7. УЗИЛ у беременных, больных гемобластозами.....	88
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	97
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	109
ВЫВОДЫ.....	111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	112
Количественная КТ	112
Практические рекомендации для проведения УЗИ легких	112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	115

Введение

Актуальность темы исследования

Паренхиматозные поражения легких и острая дыхательная недостаточность (ОДН) являются одними из самых частых осложнений и причин перевода в отделения реанимации и интенсивной терапии пациентов с заболеваниями системы крови [4]. «Золотым стандартом» диагностики поражений легких у этой категории больных считается мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), которая позволяет обнаружить ранние изменения в легких, что особенно важно у больных в состоянии агранулоцитоза, у которых рентгенография часто неинформативна даже при пневмонии, протекающей с острой дыхательной недостаточностью [9, 62]. У больных с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) компьютерная томография (КТ) позволяет также оценить содержание внесосудистой воды легких (ВСВЛ), ее накопление приводит к развитию интерстициального и альвеолярного отека легких [54]. С помощью компьютерной томографии можно определить содержание внесосудистой воды легких не только качественно, но и количественно, используя специальное компьютерное обеспечение [96].

Однако у больных, находящихся в критических состояниях, которым проводится искусственная вентиляция легких (ИВЛ), не всегда возможно быстро выполнить диагностику легочного поражения с помощью рентгенографии и/или компьютерной томографии, кроме того у этих методов есть ограничения, которые затрудняют диагностику легочного поражения. Рентгенография легких, произведенная на палатном аппарате, малоинформативна: она выполняется в условиях палаты интенсивной терапии на портативных рентгеновских установках, малая мощность излучения портативного аппарата приводит к тому, что для снимка требуется большее время экспозиции, а больные с дыхательной недостаточностью длительно не могут задержать дыхание, поэтому высок риск артефактов, связанных с дыханием; короткое фокусное расстояние приводит на снимках к эффекту увеличения теней, в частности, размеров сердечной тени. На повторных снимках обычно не удается воспроизвести одни и те же условия съемки, эти рентгенограммы трудно сопоставлять между собой [2]. Для

выполнения компьютерной томографии необходима транспортировка больного в рентгенологическое отделение, что сложно выполнить у больных в критических состояниях, у больных в состоянии агранулоцитоза, нуждающихся в изоляции [77, 78]. Исследование невозможно выполнять часто, т.к. велика лучевая нагрузка [77, 78].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) легких (УЗИЛ) является быстрым, доступным, легко повторяемым способом диагностики респираторных нарушений у больных, находящихся в критическом состоянии [68, 77, 78]. Ультразвук уже давно показал свою информативность при обследовании сердца, печени, селезенки, почек и т.д. Легкие традиционно были исключены [60] из «репертуара» ультразвуковых исследований из-за рассеивания ультразвука в воздушной среде [12]. В последние 10 лет показано, что при патологических процессах (отек, консолидация и т.д.) [33, 63, 74, 82] содержание воздуха в альвеолах уменьшается, и создается необходимое акустическое сопротивление, позволяющее отражать ультразвуковые лучи. Последние формируют изображение на ультразвуковом аппарате. Выполнение ультразвукового исследования легких занимает около 3 мин [81], оно может выполняться повторно, использоваться для контроля терапии, подбора параметров вентиляции легких.

В то же время в литературе нет данных о применении количественной компьютерной томографии легких, ультразвукового исследования легких у больных с заболеваниями системы крови, этиология поражения легких, у которых нередко значительно отличается от таковых в общей популяции.

Особую группу составляют беременные с гемобластомами. У этой категории больных, у которых иммунокомпрометированное состояние вызвано как самим гемобластомом, так и проводимой во время беременности химиотерапией, поражения легких нередко носит сочетанный, полиэтиологический характер, и диагностика этих поражений представляет собой особенно сложную проблему. В литературе эта проблема не освещена.

В этой связи изучение различных методов диагностики поражений легких при острой дыхательной недостаточности у разных категорий больных гемобластомами представляется своевременным и актуальным.

Степень разработанности диссертации

Неинформативность рентгенографии для диагностики ОДН у больных с заболеваниями системы крови была показана в работах Костиной И.Э. [9] и Gruson D.[62]. У этой группы больных для диагностики поражения легких методом выбора является МСКТ. С помощью КТ легких у больных с ОДН можно оценить объем ВСВЛ, что было показано в работах L. Gattinoni [47]. Нет работ, посвященных определению объема ВСВЛ с помощью КТ у онкогематологических больных.

Еще одним методом диагностики ОДН является УЗИ легких. Данный метод уже длительное время используют в реаниматологии [24, 72-81, 88]. Этому методу посвящены работы D.Lichtenstein [72] и P. Mayo [88]. Но работы приведенных авторов не учитывают применение УЗИ легких для диагностики ОДН у иммунокомпрометированных больных.

Имеются единичные работы, посвященные применению УЗИ легких у беременных с ОДН у L. Zieleskiewicz и соавт [125]. Эти труды содержат основы УЗИ легких, но не уделяют внимание беременным с гемобластомами и ОДН.

Таким образом, существующие в литературе данные о применении количественной КТ для определения объема ВСВЛ, применение УЗИ легких не затрагивают иммунокомпрометированных больных с острой дыхательной недостаточностью, а также беременных с гемобластомами и поражением легких.

Цель исследования

Разработать алгоритм диагностики легочных поражений и оценки выраженности отека легких у гематологических больных с острой дыхательной недостаточностью.

Задачи исследования

1. Разработать метод количественного анализа компьютерного томографического изображения легких для оценки выраженности поражений легких и эффективности лечения у онкогематологических больных с острой дыхательной недостаточностью.

2. Оценить семиотику легочного поражения различной этиологии с помощью ультразвукового исследования легких у онкогематологических больных с острой дыхательной недостаточностью.

3. Изучить возможность использования ультразвукового исследования легких у онкогематологических больных с острой дыхательной недостаточностью для оценки эффективности лечения поражений легких

4. Сравнить результаты различных методов оценки легочного поражения (ультразвукового исследования легких, транспульмональной термодилуции, компьютерной томографии, рентгенографии) у гематологических больных с острой дыхательной недостаточностью.

5. Оценить возможность применения ультразвукового исследования легких у беременных женщин с гемобластомами и острой дыхательной недостаточностью.

Научная новизна

Впервые разработан метод определения удельной массы легких с помощью количественной компьютерной томографии легких у онкогематологических больных, что позволило количественно оценить выраженность отека легких при остром респираторном дистресс-синдроме, оценить эффективность проводимого лечения. Подана заявка на изобретение № 2015108646 (013717) от 12.03.2015 г.: «Способ диагностики острого респираторного дистресс-синдрома». Показано изменение структуры различных легочных регионов при острой дыхательной недостаточности у онкогематологических больных.

Показана возможность применения ультразвукового исследования легких у онкогематологических больных с ОДН. Установлены ультразвуковые признаки поражений легких у онкогематологических больных с пневмонией, вызванными различными возбудителями. Показана возможность использования ультразвукового исследования легких у беременных с гемобластомами для выявления поражений легких и оценки эффективности лечения.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость диссертационной работы заключается в том, что результаты, полученные автором в ходе исследования дополняют представление о возможностях диагностики ОДН у онкогематологических больных в условиях отделения интенсивной терапии с помощью количественного анализа КТ изображения легких и УЗИ легких.

Практическая значимость состоит в возможности использования:

- метода количественного анализа компьютерного томографического изображения легких с использованием отечественного программного обеспечения, позволяющего оценить массу и объем регионов легких в норме и при остром респираторном дистресс-синдроме, эффективность лечения острого респираторного дистресс-синдрома.

- способа диагностики острого респираторного дистресс-синдрома у онкогематологических больных с помощью расчета удельной массы легких.

- УЗИ легких для диагностики ОДН у онкогематологических больных. Ультразвуковые признаки поражения легких позволяют предполагать этиологию легочного поражения у онкогематологических больных. Показана возможность применения ультразвукового исследования легких у онкогематологических больных для оценки выраженности отека легких. Показано, что у беременных с гемобластозами и ОДН ультразвуковое исследование легких может рассматриваться как метод выбора диагностики легочного поражения.

Методология и методы исследования

Методологической и теоретической основой диссертационного исследования послужили труды отечественных и зарубежных исследователей в области интенсивной терапии, гематологии и трансфузиологии, лучевой диагностики.

Большое значение в теоретическом и практическом аспекте имели научные исследования и концепции, обобщающие принципы и методы диагностики поражений легких в условиях отделений реанимации.

При проведении исследования и изложения материала были применены философские и общенаучные подходы.

При изучении методов диагностики ОДН у онкогематологических больных применялись следующие методы исследования: системно-структурный, описательный, статистический. Применение указанных методов, а также анализ обширного статистического материала позволил обеспечить объективность полученных выводов и результатов.

Положения, выносимые на защиту

1. При остром респираторном дистресс-синдроме у онкогематологических больных с помощью количественного анализа компьютерной томографии легких выявляются увеличение массы легких, уменьшение объема легких, и, как следствие, увеличение удельной массы легких более 0,20 г/мл, а также изменяется соотношения гипервентилируемых, хорошо вентилируемых и плохо вентилируемых участков легких в пользу последних.

2. Ультразвуковое исследование легких у онкогематологических больных позволяет не только диагностировать поражение легких, но и по ультразвуковым признакам дифференцировать пневмоцистную пневмонию от бактериальной пневмонии, оценить эффективность проводимого лечения ОДН.

3. Ультразвуковое исследование легких может рассматриваться как метод выбора при диагностике поражений легких у беременных с гемобластозами.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность и обоснованность выводов, полученных в результате исследования, подтверждается использованием соответствующей методологии, изучением достаточного объема научной литературы, нормативной базы, а также оперированием эмпирическими данными, собранными в процессе работы над диссертационным исследованием.

Полученные результаты представлены на ведущих отечественных и зарубежных конгрессах, съездах и конференциях в виде устных и стендовых докладов: 1. «Diagnostic value of bedside Lung Ultrasound for assessment of pulmonary abnormalities in neutropenic patients with hematological malignancies» (27TH Annual Congress ESICM, Barcelona, 2014) 2. «Количественная оценка выраженности легочного поражения при ОДН у онкогематологических больных с помощью компьютерной томографии» (II Конгресс гематологов России. Москва, 2014). 3. «Оценка внесосудистой воды легких с помощью количественного анализа компьютерного изображения у больных с острым респираторным дистресс-синдромом» (заседание Московского научного общества анестезиологов и реаниматологов, 18 ноября 2014 г. Москва). 4. «Оценка поражения легких с помощью ультразвукового исследования у онкогематологических больных с острым респираторным дистресс – синдромом» (заседание Московского научного общества анестезиологов и реаниматологов, 15 декабря 2015 г. Москва).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании проблемной комиссии ФГБУ «Гематологический Научный Центр» МЗ РФ, «Клинические исследования в гематологии (гемобласты, депрессии кроветворения; ТКМ; миело- и лимфопролиферативные заболевания; опухоли лимфатической системы; патология красной крови; ИТП; порфирии), трансфузиологии, патологии гемостаза, хирургической гематологии, анестезиологии и интенсивной терапии», протокол № 8 23 ноября 2015.

По теме диссертации опубликовано 4 статьи в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК РФ, и 2 тезисов.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 126 работ. Текст диссертации иллюстрирован 36 рисунками и 6 таблицами.

Глава 1. Обзор литературы

1.1 Оценка поражения легких с помощью компьютерной томографии легких у больных с ОДН

ОДН является самой частой причиной перевода в отделения реанимации и интенсивной терапии больных в гематологических стационарах [4]. Обследование гематологических больных с поражениями легких, находящихся на лечении в отделениях интенсивной терапии, представляет собой сложную задачу. Рентгенография легких, выполненная на палатном аппарате, малоинформативна, особенно у больных в состоянии агранулоцитоза [9]. Рентгенологическое исследование легких выполняется в условиях палаты интенсивной терапии на портативных рентгеновских установках. Небольшая мощность излучения портативного аппарата приводит к тому, что для снимка требуется большее время экспозиции, а больные с ОДН не могут надолго задержать дыхание, поэтому высок риск артефактов, связанных с дыханием. Короткое фокусное расстояние приводит к эффекту увеличения теней на снимках, в частности сердечной тени. Неправильная укладка пациента во время рентгенографии, суммация изображения - при анализе рентгенограмм приводят к неправильной интерпретации результатов и неверному решению [33, 119]. При использовании портативной рентгеновской установки для повторных снимков обычно не удается воспроизвести одни и те же условия съемки, поэтому эти рентгенограммы трудно сопоставлять между собой. С помощью этих снимков можно исключить экстрапульмональные причины ОДН (пневмоторакс, пневмомедиастинум, гидроторакс и т.д.) и провести первичную оценку состояния легочной ткани. У больных в состоянии агранулоцитоза пневмония протекает без нейтрофильной инфильтрации легочной ткани. У 18% больных с лейкопенией в первые дни развития пневмонии не обнаруживаются рентгенологические изменения в легких [62]. Сложности диагностики легочного поражения возникают не только при агранулоцитозе, но и при гиперлейкоцитозе. У части больных с гемобластомами, протекающими с гиперлейкоцитозом и лейкостазами, даже при развитии ОДН на рентгенограмме в легких не находят изменений, но их обнаруживают при КТ. Скучные

рентгенографические изменения отмечаются при грибковых, вирусных и пневмоцистных пневмониях. При сравнении рентгенологического заключения с данными аутопсии при лейкоэмических повреждениях легких полное совпадение диагнозов обнаружено лишь в 3% случаев, частичное — в 60%, расхождение — в 38% случаев [46].

«Золотым стандартом» диагностики поражений легких у этой категории больных может быть МСКТ, которая позволяет исследовать все отделы легких, выявить ранние изменения, что особенно важно у больных в состоянии агранулоцитоза [9, 5].

У больных с ОРДС МСКТ позволяет также оценить содержание ВСВЛ. ВСВЛ включает в себя воду в легких за исключение той, которая содержится в легочных сосудах, ее накопление приводит к развитию интерстициального и альвеолярного отека легких [54]. В то же время с помощью КТ можно определить ВСВЛ не только качественно, но и количественно. Для этого информация сохраняется в специальном формате данных DICOM. Для визуализации томограмм используют DICOM-визуализаторы [44, 45, 47, 96]. Эти программы обеспечивают визуализацию томограмм в виде полутоновых изображений в 2D проекциях, а также возможность построения 3D изображения [45]. Для количественной оценки ВСВЛ используют мультиобъемную реконструкцию и сегментацию КТ изображения, затем производится измерение рентгеновской плотности тканей зон интереса – денситометрия. Это позволяет превратить зрительно воспринимаемый образ в цифровой аналог. Денситометрия – это регистрация и математическая обработка цифровых данных, отражающих ослабление рентгеновского излучения в каждом элементе изображения [18, 104]. Восстановление изображения основано на различиях в контрастности отдельных структур [18]. На основе этого создается матрица изображения области визуализации 512 x 512 или более элементов изображения (пикселей). Пиксели выглядят на экране монитора как участки, окрашенные различными оттенками серого цвета в зависимости от коэффициента ослабления. Современные аппараты способны охватить 4096 оттенков серой шкалы, которыми представлены различные уровни плотности, и выражаются в единицах Хаунсфилда (Hounsfield Units - HU). Плотность воды принята за 0 HU, а воздуха — за - 1000 HU [18]. Используя такой подход, можно количественно рассчитать объем и массу легких. Расчет основан на нескольких допущениях: 1) имеется прямая линейная корреляция между физической плотностью тканей и

затуханием рентгеновского сигнала; 2) физическая плотность неаэрируемой легочной ткани, включая легочную паренхиму и жидкость, имеет плотность, равную воде, т.е. 0 HU; 3) объемная КТ-единица легкого состоит только из газа и легочной ткани [96].

Количественная оценка сканов КТ позволяет оценить массу и объемы различных легочных компартментов и не противоречит традиционному визуальному анализу изображений, получаемых при сканировании органов грудной клетки. В исследовании, проведенном группой L. Gattinoni [45], коэффициент корреляции между визуальной и количественной оценкой КТ легких составил 0,86. В то же время количественная оценка позволяет дифференцировать ателектазы, отек, консолидацию, эмфизему легочной ткани, оценить их выраженность и распространенность [47, 112].

В другой работе L. Gattinoni [47] на основе количественного анализа КТ сканов 100 здоровых людей (57 мужчин и 43 женщины) установлено, что у них невентилируемые участки составили $7\pm 4\%$ общего легкого, плохо вентилируемые - $18\pm 3\%$, перераздутые - $11\pm 7\%$, нормально вентилируемые - $65\pm 8\%$.

При хронических обструктивных заболеваниях и эмфиземе легких точность количественной КТ-денситометрии уменьшалась от основания к верхушкам легких, что особенно сказывается при оценке перераздутых, эмфизематозных участков [112].

У больных, которым проводилась ИВЛ из-за развития посттравматического острого повреждения легких, по данным количественной КТ-оценки увеличение массы легких, соответствующее легочной консолидации, выявлено лишь в 22% случаев. У 59% больных, которым проводилась ИВЛ, масса легких оставалась в пределах референсных значений, что объясняется преимущественным развитием у этих больных ателектазов, которые и привели к гипоксемии [104].

Сравнение массы легких больных с ОРДС, измеренной прижизненно по КТ с помощью программы Lungview, и посмертно гравитационным методом показало, что они хорошо коррелируют друг с другом, но при этом имела место недооценка массы легкого по данным КТ [104].

При развитии ОРДС у животных отмечалось увеличение массы легких в 2,2 раза и уменьшение объема легких, а также уменьшение доли нормально аэрируемых участков легких с 87% до 11% и увеличение плохо или неаэрируемых участков с 13% до 90% [44].

В исследовании N. Patroniti и соавт. [96] при обработке КТ изображения с помощью программы Labview 6 у больных ОРДС при средней массе легких 1500 г невентилируемые участки составили $31 \pm 15\%$, плохо вентилируемые - $44 \pm 12\%$, нормально вентилируемые - $24 \pm 14\%$ и участки с гипервентиляцией - $0,4 \pm 0,9\%$. В аналогичном исследовании китайских авторов [123] получено примерно такое же распределение невентилируемых, плохо вентилируемых, нормально вентилируемых и гипервентилируемых легочных компартментов (соответственно, $32,5 \pm 9,3\%$, $39,9 \pm 13,8\%$, $27,5 \pm 9,3\%$ и $0,06 \pm 0,11\%$).

Одной из основных причин увеличения массы легких у больных с ОРДС считают развитие отека легких и накопление ВСВЛ. Увеличение ВСВЛ является ранним маркером ОРДС и имеет прогностическое значение [56]. Некоторые авторы [8, 111] предлагают ввести этот параметр в качестве обязательного критерия ОРДС. Для определения ВСВЛ в последние годы широко применяется транспульмональная термодилуция (ТТД) [67]. Имеются лишь единичные работы [96, 123], сравнивающие ВСВЛ у больных с ОРДС, оцененную с помощью КТ и ТТД. С отечественным программным обеспечением таких работ не проводилось.

1.2 Ультразвуковая диагностика поражений легких

В последние годы в отделениях интенсивной терапии для диагностики легочного поражения, оценки эффективности проводимой терапии все более широкое применение находит УЗИЛ. Неинвазивность, быстрота выполнения, точность, доступность, мобильность, отсутствие необходимости в транспортировке больных позволяют рассматривать УЗИЛ как прикроватный метод диагностики легочных поражений у больных в отделениях интенсивной терапии [30, 68, 78]. Традиционные лучевые методы диагностики заболеваний легких такие как, КТ, рентгенография, во многом уступают возможностям УЗИЛ у больных в критических состояниях.

КТ в настоящее время рассматривается как «золотой стандарт» диагностики поражений легких, в том числе и у больных в состоянии агранулоцитоза [62]. Однако для ее выполнения требуется транспортировка больного в радиологическое отделение, перекалывание больного с койки на томограф, что не всегда возможно у больных с

выраженной ОДН, нестабильной гемодинамикой. Эти действия ассоциируются с высоким риском осложнений и повышенной летальностью [92]. К таким осложнениям можно отнести: гипотензию, аритмию, гипоксию, синус-арест. УЗИЛ можно выполнять у кровати пациента, его можно выполнять часто, т.к. при этом отсутствует лучевая нагрузка [78].

Много лет ультразвук не использовался для диагностики легочной патологии [60]. Существовало мнение, что в связи с высоким содержанием воздуха, легкие не имеют акустического сопротивления, от которого могут отражаться ультразвуковые лучи, т.е. при прохождении мягких тканей ультразвуковые лучи рассеиваются [98]. В 1961 г. была опубликована работа о возможности УЗИЛ при патологических состояниях [51]. Но для продолжения исследований требовалась более мощная аппаратура, которая в то время отсутствовала.

Было показано [16, 26, 79, 83], что при отеке легких, пневмонии, фиброзе легких происходит уменьшение содержания воздуха в легких, утолщение интралобулярных септ, которые находятся на поверхности висцеральной плевры. При таких состояниях создается акустическое сопротивление тканей легких, от которых отражаются ультразвуковые лучи и на экране монитора формируется изображение [79]. В 1982 г. у больного с огнестрельным ранением печени, при УЗИ была обнаружена картина по типу «хвоста-кометы», которая представляла собой ЭХО-сигналы, распространяющиеся от пули в дистальном направлении [126]. С физической точки зрения, этот признак является реверберацией (множественные повторные эхо-сигналы) [76]. При дальнейших исследованиях [13] этот признак был выявлен у больных с интерстициальными заболеваниями легких. В 1997 г. D. Lichtenstein и соавт. [74] диагностировали признак по типу «хвоста-кометы» у больных пневмонией и отеком легких. С начала 1990-х годов в литературе появилось большое количество работ о применении ультразвуковой диагностики патологических состояний легких [60, 72-80, 113].

1.2.1 Выбор датчика

Для получения общей картины патологических изменений и визуализации глубоко расположенных объектов (например, ателектаз, долевая пневмония)

применяют датчик с частотой 3-5 МГц [81]. Для изучения поверхностных структур (плевры, мягкие ткани грудной стенки) применяют датчик с частотой 7-10 МГц. Для получения оптимального изображения объектов на разной глубине в грудной полости, лучше иметь два разных по форме датчика с различным набором частот и, соответственно, функциональным назначением. В идеале - это микроконвексный низко-и среднечастотный датчик 3-6 МГц для общего обзора и линейный высокочастотный 7-10 МГц для визуализации поверхностных структур. Используют также доплеровское сканирование легких с целью выявления тромбоза ветвей легочной артерии [81, 85].

1.2.2 Техника проведения ультразвукового сканирования

Ультразвуковое исследование легких можно выполнять в положении сидя, полулежа, лежа на спине, лежа на боку. Все определяется показаниями при проведении исследования [60, 81].

В. Nakimisefat и Р. Mayo [63] выполняли сканирование датчиком, направленным перпендикулярно грудной клетки, меткой к голове пациента. Грудная клетка делилась на переднюю, латеральную и заднюю сканируемые области. Передняя область начиналась от грудины и продолжалась до передней аксиллярной линии. Латеральная область располагалась между передней и задней аксиллярной линиями. Задняя область ограничивалась задней аксиллярной линией и позвоночником. Пациентов в критической ситуации сканировали в положении лежа, так что только передняя и латеральная области были доступны для исследования. В случае необходимости изучения задних областей грудной клетки пациенты поворачивались на бок. Альтернатива этому – обследование пациента в положении полусидя с вытянутой в сторону рукой для удобства сканирования латеральных областей [63].

В работе В. Bouhemad и М. Zhang [33] ориентирами для исследования были передняя и задняя подмышечные линии. Грудная клетка делилась на 6 областей: верхняя и нижняя части передней, боковой и задней стенок грудной клетки. Сканирование проводили поперек межреберного промежутка, в интересующей области [33].

D. Lichtenstein и соавт. [81] исследовали три зоны грудной клетки с обеих сторон: переднюю, латеральную, заднюю. Передняя зона была ограничена парастернальной и передне-подмышечной линиями, латеральная зона -- передне-подмышечной и задне-подмышечной линиями, задняя зона -- задне-подмышечной и паравертебральной линиями. Каждая зона дополнительно делилась на верхнюю и нижнюю. Исследование проводилось по 4 зонам передне-боковой поверхности грудной клетки с каждой стороны, а также исследовалась задняя зона. Датчик проводился продольно ребру [81].

В международных рекомендациях по ультразвуковому исследованию легких [118] предложено делить грудную клетку на 8 регионов. Верхний и нижний регионы на передней поверхности грудной клетки и верхний и нижний регионы латеральной поверхности грудной клетки с каждой стороны. Рекомендовано сканировать 28 межреберных промежутков для полной количественной оценки патологического процесса, в экстренных ситуациях разрешается сканировать только два региона на передней поверхности грудной клетки [118].

Датчик устанавливают перпендикулярно грудной клетке в межреберном промежутке [63, 85, 81]. Метка датчика располагается по направлению к голове, краниально.

1.2.3 Ультразвуковые признаки, выявляемые при сканировании легких в норме

При сканировании здоровых легких визуализируются: кожа, мягкие ткани, ребра, париетальный и висцеральный листки плевры. Далее ультразвуковой луч рассеивается и на экране формируется А-линия - гиперэхогенная горизонтальная линия (их может быть несколько), находящаяся глубоко под плеврой, и располагается параллельно плевре. А-линии могут быть как в норме, так и при патологии. Представляют собой реверберации от кожи и париетальной плевры [63, 81, 85].

Выделяют признак «летучей мыши» (bat sign) [81, 85], являющийся важным и постоянным признаком при УЗИЛ. Его можно выявить, размещая датчик вертикально в межреберном промежутке. На экране при этом видны верхние и нижние ребра, изогнутые как лук, их акустические тени из плевральной линии, соединяющей ребра

(линия ребра). Плевральная линия или плевра видны в виде гиперэхогенной линии, расположенной сразу под ребрами. Плевральная линия соответствует поверхности легких. Ультразвуковой признак «летучей мыши» отсутствует при пневмотораксе [81, 85].

Скольжение легкого (lung sliding) - это ритмичное, синхронное с дыханием движение висцеральной плевры. Присутствует в нормальных легких. Скольжение максимально в нижних легочных полях. Скольжение легкого не всегда можно увидеть на двухмерном ультразвуковом изображении. М-режим является предпочтительным режимом для определения скольжения легкого. При скольжении легкого наблюдается характерный признак «морского берега». Скольжение легкого становится неопределенным при эмфиземе легких, исчезает при пневмотораксе, ателектазе, плевральном фиброзе и при апноэ [63, 81, 85].

В норме [81, 85] можно увидеть единичные В-линии - гиперэхогенные линейные вертикальные признаки. В-линии еще называют «хвостом кометы». В реальном масштабе времени они движутся синхронно со «скольжением легкого», напоминая лазерный луч. Считается нормальным, если их количество не более 3-х в одном межреберном промежутке [63, 81, 85]. Также встречаются отдельные (изолированные) В-линии, их еще называют b-линии. Они обычно располагаются при сканировании грудной клетки в нижних отделах боковой области [76, 78, 81].

1.2.4 Альвеолярная консолидация

Консолидация, по данным УЗИЛ, является собирательным понятием. Она может быть обусловлена пневмонией, тромбоэмболией легочной артерии, новообразованием с метастазами, ателектазом легкого, коллапсом легкого, контузией легкого [68, 79]. Альвеолярная консолидация появляется в результате заполнения жидкостью альвеол, от которых отражается ультразвуковой сигнал. При этом вместо обычного воздушного барьера наблюдаются эхоструктуры, напоминающие печеночную паренхиму. Верхней границей при отсутствии выпота является висцеральная плевра. Дистальная граница может быть «рваной» (стык между консолидированной и воздушной паренхимой легкого) [63, 75, 79], такой признак называют «тканевым знаком» (tissue-like sign).

Описан и такой ультразвуковой признак, являющийся проявлением консолидации, как гепатизация, который возникает при поражении всей доли легкого [52, 79].

Множество точек или линейных гиперэхогенных затемнений, обнаруживаемых в области консолидации, называются воздушной бронхограммой [81]. Бронхограмма бывает динамичной и статичной. Динамичная бронхограмма, является результатом движения воздуха от крупных бронхов к периферическим во время вдоха, что проявляется исчезновением гиперэхогенных затемнений во время дыхания. Когда во время дыхания не происходит исчезновения гиперэхогенных затемнений, такая бронхограмма называется статичной [79, 81]. При статичной бронхограмме отсутствует движение воздуха в бронхах. Консолидация может быть и без бронхограммы. Консолидация очень редко располагается на передней поверхности грудной клетки, чаще всего такая локализация соответствует ателектазу [75].

Предложено [75, 118] рассчитывать объем консолидации. Для этого проводят измерение длины от кардиальной стороны плевры до поверхности и высоты в краниокаудальном направлении. Так же можно рассчитать индекс консолидации если величины умножить друг на друга.

Консолидация может включать дополнительные ультразвуковые знаки: признак «хвост кометы», плевральный выпот. Если нет плеврального выпота, то такую консолидацию называют сухой [75, 118].

В литературе описаны также С-линии, под которыми понимают признак, обнаруживаемый на поверхности легкого, размером не более сантиметра, куполообразной формы, вогнутый внутрь, представляют собой небольшой «узел» [85].

В работе D. Lichtenstein [81] признаками пневмонии в 75 из 83 случаев являлись альвеолярная консолидация и плевральный выпот в задненижних отделах. В 6 случаях при сканировании грудной клетки с двух сторон по передней поверхности наряду с признаками консолидации выявлялись В-линии и скользяние легкого. В 9 случаях наряду с альвеолярной консолидацией и В-линиями скользяние легкого отсутствовало. В 12 случаях консолидация диагностирована в сочетании с В-линиями по передней поверхности с одной стороны грудной клетки и А-линиями с другой. В 1 случае альвеолярная консолидация была выявлена при сканировании передних верхних отделах в комбинации с консолидацией в нижних отделах и в 9 -- в комбинации с признаком скользяния легких. В 34 случаях консолидация в задних

нижних отделах легких была выявлена с комбинацией А-линий в передних верхних отделах грудной клетки [81].

В исследовании N. Xirouchaki и соавт. [119] показана эффективность УЗИЛ в диагностике альвеолярной консолидации по сравнению с рентгенографией легких. Альвеолярная консолидация, подтвержденная КТ, была диагностирована у всех обследованных, однако при рентгенографии альвеолярная консолидация была диагностирована только у 25 больных. В 41 случае выявление альвеолярной консолидации с помощью рентгенографии не совпало с данными КТ.

В исследовании D. Lichtenstein и соавт. [79] с помощью УЗИЛ альвеолярная консолидация была диагностирована у 59 из 65 пациентов с доказанной при КТ пневмонией. В контрольной группе, состоявшей из 52 здоровых людей, альвеолярная консолидация при УЗИЛ была диагностирована лишь у одного обследованного.

1.2.5 Динамичная бронхограмма

В исследование Pan-Chyng Yang и соавт. [120] был включен 161 больной. Всем больным выполнялось УЗИЛ в положении на спине или на животе, а также КТ и рентгенография легких. По данным КТ пневмония выявлена у всех больных. При УЗИЛ воздушная бронхограмма была у 141 больного, а при рентгенографии грудной клетки бронхограмма выявлена у 106 больных. Воздушная бронхограмма не всегда является признаком пневмонии. Это показано в исследовании D. Lichtenstein и соавт. [75], в котором принимало участие 2 группы больных: в первую группу были включены 52 больных с пневмонией, во вторую - 16 больных с ателектазами легких. При УЗИЛ в группе с пневмонией у 32 пациентов была выявлена динамичная бронхограмма и у 20 больных – статичная бронхограмма, в группе больных с ателектазами - соответственно у 1 и 15 больных. Это означает, что при пневмониях характерным признаком является динамичная бронхограмма, а при ателектазах - статичная бронхограмма.

Таким образом, области с консолидацией, обнаруживаемые при УЗИЛ, характеризуются эхообедненным изображением [118] и соответствуют безвоздушным областям, в отличие от нормальных областей, где есть воздух и ультразвуковой луч

рассеивается, не создавая изображения. Могут выявляться также такие дополнительные признаки, как В-линии, плевральный выпот, воздушная бронхограмма [75, 118].

1.2.6 Альвеолярно-интерстициальный синдром

Альвеолярно-интерстициальный синдром не имеет физикальных признаков, его сложно диагностировать с помощью рентгенографии грудной клетки [74], но хорошо выявляется при КТ, а также при УЗИЛ [37, 68, 76]. Альвеолярно-интерстициальный синдром возникает при многих патологических состояниях: кардиогенном отеке легких, пневмонии различной этиологии, хронических интерстициальных заболеваниях легких в период обострения [37, 76, 118].

Ультразвуковыми признаками альвеолярно-интерстициального синдрома являются В-линии [76, 81]. В литературе встречаются разные названия данного признака: «хвост кометы», «ракеты легких», «down-rings» [68, 76, 81, 83]. В-линия является признаком, который возникает вследствие ревербераций ультразвукового сигнала [53]. При присутствии двух параллельных поверхностей с высокой отражающей способностью (утолщенные интралобулярные септы, которые находятся на поверхности висцеральной плевры), эхосигнал, полученный от первичного пучка ультразвука, может быть многократно отражен перед его фиксацией датчиком, в результате на экране отображаются множественные эхосигналы -- В-линии [53].

В-линия - это вертикальный, гиперэхогенный признак, который начинается от плевры и продолжается до конца экрана, двигается синхронно с вдохом и выдохом. Если имеются А-линии, то В-линии располагаются поверх них [81, 124]. Признаком альвеолярно-интерстициального синдрома являются множественные В-линии [124]. Если выявляется более трех В-линий в одном промежутке, то их обозначают как В+ линии или «ракеты легкого» (lung rockets) [63, 75, 85]. Выделяют также сливные В-линии (confluent B-lines) [113]. В некоторых работах [75, 85] В-линии делят на диффузные и изолированные. Проводят измерение расстояния их друг от друга [76], а также измеряют их ширину [85]. При расстоянии между В-линиями 7 мм у плевры, ультразвуковая картина соответствует КТ картине интерстициального отека легких.

При расстоянии между В-линиями 3 мм, ультразвуковая картина соответствует КТ картине «матового стекла» [76].

В исследовании D. Lichtenstein и соавт. [81] у 62 из 64 больных, у которых диагностирован отек легких, были выявлены В+-линии, которые располагались в передних верхних отделах грудной клетки. Скольжение легких обнаружено во всех случаях. Комбинация В+-линий с консолидацией в нижних задних отделах легких обнаружена в 56 случаях [81].

В другой работе D. Lichtenstein и соавт. [74] по данным КТ альвеолярно-интерстициальный синдром был выявлен у 17 пациентов. По данным УЗИЛ у 15 из них наблюдались признаки по типу «хвоста кометы» в передних и боковых областях грудной клетки. Учитывая, что «хвост-кометы» является следствием отека интралобулярных септ, в связи с накоплением в них воды, либо их утолщением при фиброзе [64], этот признак может быть использован для диагностики отека легких и интерстициальных заболеваний легких, поскольку он отражает содержание ВСВЛ. В исследовании Z. Jambrik и соавт. [64] у 82 пациентов были выявлены «кометы легкого», в среднем, у одного пациента было выявлено от 17 до 25 «комет легкого», найдена корреляция между количеством «комет легкого» и ВСВЛ, оцененной с помощью рентгенографии ($r=0,78$, $p<0,01$).

В работе G. Baldi и соавт. [26] установлена корреляция между количеством В-линий и массой легких. В исследовании принимало участие 7 здоровых людей, 5 больных с пневмонией, 5 - с ОРДС, 2 - с ателектазами легких, один -- с плевральным выпотом. У каждого пациента оценивали количество В-линий. При общем количестве В-линий менее 5 отек легких отсутствовал.

В другом исследовании [20] проводилось сравнение между суммой В-линий и количественной оценкой рентгенограммы легких, ВСВЛ, измеренной с помощью транспульмональной темодилуции, давлением заклинивания легочной артерии, оцененным при катетеризации легочной артерии. УЗИЛ проводилось датчиком с частотой 1,8-3,6 мГц. Сканирование проводили по парастернальной, среднеключичной, передней, средней и задней подмышечным линиям. Учитывались изолированные В-линии, множественные В-линии, расстояние между которыми было менее 7 мм. Полученное количество В-линий суммировалось. Были выявлены корреляции между количеством В-линий и ВСВЛ ($r=0,42$; $p=0,001$), между количеством В-линий и

количественной оценкой рентгенограммы легких ($r=0,60$; $p=0,0001$), между количеством В-линий и давлением заклинивания в легочной артерии ($r=0,48$; $p=0,01$).

В работе P. Enghard и соавт. [53] исследование проводилось в четырех точках: в третьем и шестом межреберьях с двух сторон между парастернальной и среднеключичной линиям. В зависимости от количества выявленных В-линий, согласно предложенной авторами шкале В-линий, каждой точке присваивали определенное количество баллов: при отсутствии В-линий - 0 баллов, при выявлении от 1 до 5 В-линий -- количество баллов было равно количеству В-линий, если В-линия занимала 50% пространства в исследуемой точки, то присваивали 6 баллов, больше 75% - 7 баллов, при 100% - 8 баллов, затем все баллы суммировали. Сумма баллов по предложенной шкале равная, 1,5 баллам, соответствовала индексу ВСВЛ (ИВСВЛ) 7 мл/кг, а сумма баллов 18,5 -- ИВСВЛ 15 мл/кг. Выявлена сильная корреляция между количеством баллов, измеренным с помощью УЗИЛ, и ИВСВЛ ($r=0,9$; $p=0,0001$). Метод обладал высокими чувствительностью (92,3%) и специфичностью (94,6%) при диагностике отека легких.

В работе В. Vouhemaд и соавт. [34] показана диагностическая ценность УЗИЛ при проведении маневра раскрытия альвеол. Исследование выполнено у 10 больных с ОРДС, которым проводилась ИВЛ. Оценивалась кривая давление-объем при положительном давлении в конце выдоха (ПДКВ) 0 и 15 см.водн.ст. С помощью УЗИЛ оценивались баллы ультразвуковой реаэрации, которые рассчитывались по сумме областей с консолидацией с количеством обнаруженных В-линий. Была найдена корреляция между баллами ультразвуковой реаэрации и измерениями кривой давление-объем ($r=0,8$, $p<0,05$) и корреляция между баллами ультразвуковой реаэрации и напряжением кислорода в артериальной крови после выполнения маневра раскрытия альвеол.

В работах G. Prosen и соавт. [99] и A. Liteplo и соавт. [84] показана эффективность УЗИЛ в дифференциальной диагностике дыхательной недостаточности. Проводилась оценка В-линий и уровня N-терминального натрий-уретического пептида (NT-pro BNP). Больным [99] выполнялись рентгенография легких, УЗИЛ, измерение сывороточных концентраций тропонина I, С-реактивного белка, Д-димера, N NT-pro BNP. Оценивалась сердечная недостаточность согласно Бостонским и Фрамингемским критериям. У 129 больных с дыхательной недостаточностью на фоне сердечной

недостаточности отмечались множественные В-линии с двух сторон по данным УЗИЛ. В 116 случаях было выявлено повышение концентрации NT-pro BNP в сыворотке крови более 1000 пкг/мл и в 106 случаях сердечная недостаточность была оценена более 8 баллов. У 81 больных с обострением хронических обструктивных заболеваний легких в 5 случаях было выявлено В-линии. В 11 случаях сывороточная концентрация NT-pro BNP была выше 1000 пкг/мл. В 14 случаях сердечная недостаточность по Бостонским критериям была оценена более 8 баллов. Авторы [99] заключили, что наличие множественных В-линий и высокой сывороточной концентрации NT-pro BNP характерны для дыхательной недостаточности, возникшей на фоне сердечной недостаточности, в отличие от дыхательной недостаточности при хронических обструктивных заболеваний легких, при которой практически не выявлялись В-линии, а концентрации NT-pro BNP в сыворотке крови был ниже 1000 пкг/мл.

В другом исследовании [84] также установлена эффективность комбинации УЗИЛ с определением сывороточной концентрации NT-pro BNP в диагностике обострения сердечной недостаточности.

В исследованиях А. М. Гришина и соавт. [6, 7] показана возможность применения УЗИЛ для определения тяжести состояния и оценки эффективности терапии у больных с сердечной недостаточностью. У больных с острой и хронической сердечной недостаточностью при УЗИЛ выявлялись множественные В-линии («кометы легкого»). У всех больных по данным эхокардиографии выявлялась легочная гипертензия. В процессе лечения отмечалось уменьшение количества ультразвуковых «комет легких», а также уменьшение легочной гипертензии. У здоровых людей «комет легких» при УЗИЛ не выявлено.

Таким образом, утолщение межальвеолярных перегородок создает условия для генерации ультразвуковых В-линий [85]. Однако роль этого феномена в диагностике этиологии поражений, выраженности поражения легких у гематологических больных, у которых нередко интерстициальные процессы в легких, не ясна и требует дальнейшего изучения.

1.2.6 Определение объема плеврального выпота

Плевральная полость образована париетальным и висцеральным листками плевры. В норме в плевральной полости содержится 0,1-0,2 мл/кг плевральной жидкости. Жидкость дренируется в системный кровоток через сеть лимфатических капилляров и попадает в лимфатические узлы средостения. По разным причинам (инфекции, опухолевое поражение плевры, обструкция лимфатических узлов или протока, и т.д.) жидкость может скапливаться в плевральной полости [22].

Плевральный выпот может быть первым проявлением заболевания системы крови [22, 107]. Плевральный выпот часто встречается при миелопролиферативных заболеваниях, миелофиброзе, лимфомах, лейкозах [22, 107]. Исследование плеврального выпота является важным этапом в диагностике легочных поражений.

В 20% случаев плевральный выпот встречается при неходжкинских лимфомах (НХЛ). В 10% диагноз НХЛ устанавливают при исследовании плеврального выпота [22]. Механизмами возникновения плеврального выпота при лимфомах являются: опухолевая инфильтрация плевры, обструкция легочных и медиастинальных лимфатических узлов опухолевыми клетками, обструкция грудного лимфатического протока, который может привести к хилотораксу [22].

При лимфомах плевральный выпот часто представлен экссудатом [22, 107]. Жидкость может быть серозной или серозно-геморрагической. В 12% случаях плевральный выпот при НХЛ представлен хилотораксом. При цитологическом исследовании опухолевые клетки идентичны клеткам, циркулирующим в крови и в вовлеченных лимфатических узлах [22].

При лимфогранулематозе (ЛГМ) и расположении опухоли в грудной клетке выпот выявляется в 30% случаях [22]. Изолированный выпот при ЛГМ встречается редко.

Опухолевая инфильтрация плевры при острых лейкозах редко диагностируется [22]. Часто это находка при КТ легких или аутопсии [22, 28], причем эта инфильтрация может сохраняться даже при достижении ремиссии заболевания. 10 из 15 умерших больных, у которых во время аутопсии была выявлена инфильтрация плевры опухолевыми клетками, находились в костномозговой ремиссии заболевания [22]. Чаще плевральный выпот выявляют при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ), реже –

при острых миелоидных лейкозах (ОМЛ). Наиболее частым механизмом возникновения плеврального выпота при острых лейкозах является инфильтрация плевры опухолевыми клетками [43]. Другим патогенетическим механизмом образования выпота при лейкозах является экстрамедулярный источник кроветворения, располагающийся в плевре [25, 28, 69]. По составу выпот чаще является экссудатом [71, 115].

Редко плевральный выпот выявляется при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ). Механизмом его образования, как и при острых лейкозах, является инфильтрация плевры опухолевыми клетками плевры [22]. Выпот может быть геморрагическим и содержать в своем составе лимфоциты, идентичные лимфоцитам крови и костного мозга. Больные ХЛЛ с плевральным выпотом обычно имеют длительный анамнез заболевания.

При хроническом миелолейкозе (ХМЛ) [22] выпот чаще геморрагический. В своем составе имеет зрелые и незрелые гранулоциты, лимфоциты, бластные клетки. Инфильтрация плевры при ХМЛ, иногда является признаком трансформации в острый лейкоз. В этом случае плевральный выпот содержит большое количество бластных клеток.

При миелодиспластическом синдроме (МДС) плевральный выпот чаще всего является следствием инфекции [22].

У больных множественной миеломой (ММ) плевральный выпот встречается в 6% случаях [22]. В работе R. Kamble и соавт. [65] плевральный выпот был выявлен у 11 из 80 больных ММ. Плевральный выпот не зависит от источника опухоли (интрамедуллярная или экстрамедуллярная). У больных ММ инфильтрация плевры опухолевыми клетками встречается менее, чем в 1% случаев. Чаще, причиной выпота являются нефротический синдром, сердечная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии, специфическая инфильтрация легких.

После трансплантации костного мозга плевральный выпот, несвязанный с инфекцией, возникает от 10 до 39% случаев [22]. Его причинами могут быть веноокклюзионная болезнь, реакция «трансплантат против хозяина», рецидив заболевания. При рецидиве заболевания в плевральной жидкости выявляется экспрессия антигенов лейкоцитов CD 8, DR, CD 57. Причиной выпота после

трансплантации костного мозга может быть реактивация вируса Эпштейна-Барр или цитомегаловируса.

Плевральный выпот может быть осложнением лучевой терапии лимфом [22]. Возникает он от полугода до нескольких лет после окончания лучевой терапии. Пострадиационный плевральный выпот часто сопровождают перикардит и пневмонит. Механизмами возникновения пострадиационных плевритов являются: обструкция лимфатического протока в результате фиброза медиастинальных структур или прямое воздействие ионизирующего излучения на плевру [22].

Еще одной причиной возникновения плеврального выпота у гематологических больных является токсическое действие различных препаратов [22]. Применение таких препаратов, как циклофосфамид во время кондиционирования перед трансплантацией костного мозга, длительная терапия гранулоцитарным колониестимулирующим фактором, приводят к накоплению плеврального выпота. Описаны случаи возникновения плеврального выпота при терапии ХМЛ ингибиторами тирозинкиназ (дазатиниб, нилотиниб) [42, 43, 71, 114]. Осложнения в виде плеврального выпота после применения ингибиторов тирозинкиназ возникают в 7-35% случаях [114]. Патогенез плеврального выпота остается не ясным. Предполагают [43, 79, 114] влияние цитокинов бета –рецептора фактора роста тромбоцитов и фактора роста эндотелия сосудов на проницаемость эндотелия. Есть мнение об иммунном механизме [79]. Приведены случаи возникновения плеврального выпота у пациентов при лечении острого промиелоцитарного лейкоза полностью транс-ретиноевой кислотой [58].

Дифференциальная диагностика плеврального выпота включает исследования на бактериальную, вирусную или грибковую флору, цитологическое исследование, электрофорез белков (при ММ), иммуноцитологическое исследование, проточную цитометрию, полимеразную цепную реакцию [22].

Для диагностики объема плеврального выпота используют разные методы. Физикальное обследование, рентгенография грудной клетки являются менее точными, чем ультразвуковое исследование при диагностике плеврального выпота [68, 92]. На рентгенограмме сложно отличить плевральный выпот и утолщение плевры, ателектаз, инфильтрацию или комбинацию этих патологических состояний. Для выявления жидкости при рентгенографии должно быть минимум 150 мл выпота в плевральной полости [70], а также необходима вертикализация пациента, что не требуется при

выполнении ультразвукового исследования [92]. С помощью ультразвукового исследования можно не только диагностировать плевральный выпот, но и выполнить безопасное дренирование плевральной полости [73, 92, 118].

Плевральный выпот визуализируется как анэхогенное пространство между париетальной и висцеральной плеврой [118]. В М-режиме плевральный выпот выглядит как синусоидный знак. Оценивается характер жидкости: транссудат или экссудат [76, 88, 118]. Если выпот имеет анэхогенную структуру, то это вероятно транссудат, если гомогенная или гетерогенная эхогенность, то не исключается экссудат. В случае эмпиемы плевры или гемоторакса, выпот имеет гетерогенную эхогенность. Когда клеточный состав оседает вниз, отмечается гипоэхогенный верхний слой и гиперэхогенный нижний слой. Более точная диагностика может быть сделана после торакоцентеза [76, 118]. Также при УЗИ плевральной полости можно выявить септы [118].

Описывается [24] признак V-линия (V-line) - ее можно увидеть в положении пациента лежа на спине при наличии плевральной жидкости. При осмотре задней стенки грудной клетки (тела позвонков и задние ребра), визуализируется эхогенная линия, проходящая краниально к диафрагме за счет передачи ультразвуковых волн через жидкость в плевральной полости.

В исследовании Косіjančić и соавт. [70], проведенном на 106 здоровых добровольцах, при УЗИ плевральной полости плевральный выпот был выявлен у 75% исследуемых, в то время как при рентгенографическом исследовании выпот был обнаружен только в одном случае. Размер физиологического выпота составлял около 40 мл, а УЗИ продолжалось 5 мин. [70].

В исследовании D. Lichtenstein и соавт. [80] показано преимущество УЗИ в диагностике плеврального выпота по сравнению с аускультацией и рентгенографией грудной клетки: точность УЗИ в обнаружении плеврального выпота была 93%, а при рентгенографии она составила всего 47%. Результаты УЗИ хорошо коррелировали с данными КТ грудной клетки.

В другом исследовании D. Lichtenstein [81] при УЗИ плевральный выпот был диагностирован в 40 из 45 случаев. Всем пациентам проводилась ИВЛ с разным ПДКВ. С помощью рентгенографии грудной клетки плевральный выпот у них был выявлен лишь в 27 случаях. Межплевральная дистанция составляла от 15 до 40 мм. Под

контролем УЗИ выполнено 45 торакоцентезов. Процедура занимала около 10 секунд. Осложнений не отмечено.

Используют разные формулы расчета для определения объема плеврального выпота [27, 88, 100, 103].

Для определения объема выпота F. Reme'gard и соавт. [103] использовали следующий метод. По паравертебральной линии отмечались две точки, ограничивающие выпот. Измерялась длина от верхней до нижней точки в сантиметрах (Lus). В конце выдоха, по середине между этими точками, в поперечном сечении в режиме стоп-кадра (замораживания) вручную проводили контур по границам плеврального выпота. Выделенная площадь измерялась программой автоматически (Aus). Полученное среднее число от трех последовательных измерений (Aus) умножалось на длину от верхней до нижней точки:

$$\text{Объем плеврального выпота (мл)} = \text{Lus} \times \text{Aus}$$

Объем плеврального выпота, измеренный с помощью УЗИ, сравнивали с объемом выпота, измеренным с помощью КТ, и с фактическим объемом выпота, полученным после пункции плевральной полости. Была выявлена сильная корреляция между объемом плеврального выпота при УЗИ и КТ ($r=0,90$, $p<0,001$) и фактическим объемом выпота ($r=0,84$, $p<0,001$) [103].

M. Balik и соавт. [27] предложили для определения объема плеврального выпота оценивать величину сепарации (расхождения) листков плевры по задне-подмышечной линии в конце выдоха. Полученная величина в мм умножается на 20:

$$\text{Объем выпота (мл)} = 20 \times \text{расхождение листков плевры (мм)}.$$

В исследовании, выполненным E. Usta и соавт. [115] у кардиохирургических пациентов, диагностика плеврального выпота проводилась в положение сидя. Измерялось расстояние от середины диафрагмы до висцеральной плевры в конце выдоха. Объем плеврального выпота рассчитывался по формуле:

$$\text{Объем (мл)} = 16 \times D \text{ (мм)},$$

где D - расстояние от диафрагмы до легкого. Была получена корреляция с фактическим объемом выпота ($r=0,89$; $p<0,001$) [115].

P. Vignon и соавт. [117] в своем исследовании показали сильную корреляцию между объемом плеврального выпота, измеренного с помощью УЗИ, и фактическим объемом. При УЗИ измерение проводилось по задней подмышечной линии на уровне

основания и верхушки легкого в положении больного лежа на спине. Выпот оценивался с двух сторон во время вдоха и выдоха и сравнивался с фактическим объемом выпота, измеренным при плевральной пункции. Корреляции объемов выпота, измеренных при УЗИ как во время вдоха, так и во время выдоха, были схожи. Корреляция объема выпота из правой плевральной полости была выше, чем слева. Это можно объяснить наличием сердца в левой плевральной полости. Поэтому объем выпота в левой плевральной полости, измеренный с помощью УЗИ, превышал объем фактического выпота [117].

Ультразвуковая диагностика и оценка объема плеврального выпота у гематологических больных является важным и эффективным диагностическим методом [27]. С помощью УЗИ можно определить даже незначительный плевральный выпот за короткий промежуток времени, при этом не требуется изменения положения тела больного, нет необходимости в транспортировке в радиологическое отделение [27, 77], можно безопасно дренировать плевральную полость [117, 118].

1.2.7 Ультразвуковая диагностика пневмоторакса и пневмомедиастинума

Пневмоторакс классифицируется на травматический и спонтанный. Спонтанный подразделяется на первичный и вторичный [90]. Пневмоторакс считается первичным спонтанным, если отсутствуют любые заболевания легких. Пневмоторакс, возникший вследствие заболевания легких, называется вторичным [29, 90]. Травматический пневмоторакс возникает при проведении неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) или ИВЛ в результате баротравмы, его частота варьирует от 0 до 49% [36]. При установке центральных венозных катетеров пневмоторакс возникает в 1-2,7% случаев [49, 105]. По данным других авторов [90], при катетеризации подключичной вены осложнение в виде пневмоторакса регистрируется в 22% случаев. Установка центрального венозного катетера у гематологических пациентов [105] является широко распространенной процедурой. Пневмоторакс может возникнуть также при торакоцентезе, биопсии загрудинных лимфатических узлов [97].

Описаны случаи возникновения спонтанного пневмоторакса при реакции «трансплантат против хозяина» [39], неходжкинских лимфомах [121]. Спонтанный

пневмоторакс возникает до 2,2% после лучевой терапии при ЛГМ [97]. Причинами возникновения пневмоторакса могут быть пострadiационный фиброз, пневмонии. В 35% случаев спонтанный пневмоторакс осложняет течение пневмоцистной пневмонии [95]. В работе Y.K. Park и соавт. [95] приведен случай возникновения пневмоторакса, пневмомедиастинума и пневмоперикарда у больного с пневмоцистной пневмонией. Причиной развития пневмомедиастинума явилось повышение градиента давления между альвеолами и интерстицием легких. При разрыве альвеол воздух по градиенту давления перемещается от периферии в интерстициальное пространство легких, а затем в средостение. Еще одним механизмом развития пневмомедиастинума у больных с пневмонией, вызванной пневмоцистами, является образование воздушных кист, в результате действия протеаз макрофагов, или в результате ишемического некроза сосудов [95].

S. Zachariah и соавт. [122] привели клиническое наблюдение пневмомедиастинума, диагностированного с помощью УЗИ. При исследовании грудной клетки визуализировались ультразвуковые признаки нормального легкого. Однако при ультразвуковом исследовании сердца были выявлены изменения по парастернальной линии по длинной и короткой осям и в области верхушки сердца. Выявлены диффузно расположенные А-линии. Наличие пневмомедиастинума подтвердило рентгенографическое исследование.

УЗИ грудной клетки до и после инвазивных процедур, таких как плевроцентез, катетеризация центральных вен (подключичной, внутренней яремной), трансбронхиальной биопсии легкого позволяет подтвердить или исключить пневмоторакс.

Для диагностики пневмоторакса применяют четыре признака: наличие «точки легкого», отсутствие «скольжение легкого», отсутствие В-линий, отсутствие пульсации легкого [88, 118].

Отсутствие «скольжения легкого» не всегда характеризует пневмоторакс. Например, при обструкции дыхательных путей, опухолью, инородным телом или при ОРДС, пневмонии, эмфиземе легких, при сращении плевры может отсутствовать скольжение легкого [68].

«Точка легкого» (lung point) при сканировании в В-режиме визуализируется, как граница между тканью легкого и пневмотораксом. В норме «точки легкого» не бывает [79, 88]. Признак «точка легкого» специфичен для пневмоторакса [80, 118, 68].

В М-режиме при пневмотораксе отсутствует такой признак, как «берег моря». Визуализируются горизонтальные линии - знак «стратосферы» (stratosphere sign) или «штрих-код» (barcode sign) [63, 80, 80, 118].

В случае наличия А-линий и отсутствия скольжения легкого или отсутствия В-линий, специфичность диагностики пневмоторакса возрастает до 96%. Наоборот, в случае комбинации А-линий со скольжением легких и/или В-линиями пневмоторакс исключен [63, 81].

В единичных работах описаны и другие признаки [24, 85]. Z-линии (Z-line) [24, 77] могут выявляться как в норме, так и при пневмотораксе. Они похожи на В-линии, но короче и более широкие, не четко определены. Они возникают из плевральной линии, но не распространяются до конца экрана ультразвукового с помощью УЗИ альвеолярная консолидация окна.

Е-линии (E-line) - их видно при подкожной эмфиземе или при наличии экзогенных инородных тел. Их описывают как признаки «хвост кометы», которые располагаются сверху от плевральной линии [24].

В исследовании D.A. Lichtenstein [81] пневмоторакс был выявлен у 9 из 260 обследованных пациентов. Во всех случаях отсутствовал знак скольжения легких по передней поверхности легких, а также имелись А-линии. Признак «точка легкого» диагностирован у 8 больных и выявлялся на границе между передней и задней областями грудной клетки. В 5 из 9 случаях при сканировании в нижнезадних отделах выявлены альвеолярная консолидация и плевральный выпот. В другой работе D.A. Lichtenstein и соавт. [80] выполнили 310 исследований у 200 больных, находившихся в отделении интенсивной терапии. У 43 больных был выявлен пневмоторакс. Ультразвуковое сканирование проводилось по передней поверхности грудной клетки. «Скольжение легкого» отсутствовало у всех больных с пневмотораксом. В контрольной группе «скольжение легкого» отсутствовало в 65 случаях. А-линии были выявлены в 41 случае в группе больных с пневмотораксом, тогда как в контрольной группе -- в 114 случаях. У 2 больных с пневмотораксом были выявлены В-линии. «Точка легкого» визуализировалась в 34 случаях в группе больных с пневмотораксом.

При исследовании контрольной группы в 16 случаях, в которых не выявлен признак «скольжения легкого», визуализировались А- линии, но отсутствовала «точка легкого» [80].

С помощью УЗИ можно также дифференцировать большой и малый пневмоторакс [118]. N. Oveland и соавт. [93] показали возможность определения величины пневмоторакса путем измерения расстояния от грудины до «точки легкого». Установлена линейная корреляция между данными УЗИ и КТ легких.

D. Lichtenstein [80] предложил считать малым пневмоторакс, при котором расстояние от грудины до «точки легкого» располагается до передней подмышечной линии, а большим - пневмоторакс, при котором расстояние от грудины до «точки легкого» располагалось дальше, чем передняя подмышечная линия [80].

В литературе нет рекомендаций по диагностике пневмомедиастинума с помощью УЗИ. Есть отдельные работы с описанием клинических случаев диагностики пневмомедиастинума [95, 101, 122]. Пневмомедиастинум, как и пневмоторакс, бывает спонтанным и травматическим [106]. Возникает при хронических обструктивных заболеваниях легких, затяжном кашле, механической вентиляции легких, разрыве пищевода [95, 106]. Впервые пневмомедиастинум был диагностирован с помощью УЗИ в 1983 г. американскими исследователями С.L. Reid и соавт. [101]. Они обследовали 6 больных, у 3 из которых была выявлена «воздушная ловушка», которая представляла собой прослойку воздуха, возникавшую при сокращении сердца и чередовалась с изображениями структур сердца.

Приведены случаи возникновения пневмомедиастинума после трансплантации аллогенного костного мозга [59]. Возможной причиной пневмомедиастинума является развитие облитерирующего бронхиолита с последующей обструкцией дыхательных путей и повышением положительного давления на выдохе.

Ультразвуковыми признаками пневмомедиастинума являются области с А- линиями [122] при УЗИ сердца по короткой и длинной осям по парастернальной линии и в области верхушки сердца.

Таким образом, применение УЗИ для диагностики пневмоторакса и пневмомедиастинума может снизить потребность в выполнении КТ грудной клетки и является более точным методом, чем рентгенография. В то же время данные о

применении этого метода у гематологических больных отсутствуют и требуют уточнения.

1.2.8 Ограничения УЗИЛ

Несмотря на то, что метод УЗИЛ является удобным, быстрым и эффективным, он имеет свои ограничения. Результативность и информативность этого метод обследования во многом зависит от навыков пользователя. Правильное выполнение исследования, правильная интерпретация результатов, требуют от операторов обучения УЗИ [80]. Трудности возникают при обследовании тучных пациентов. Затрудняет исследование наличие повязок на грудной клетке. Невозможно получить данные о состоянии легочной ткани при подкожной эмфиземе, т.к. ультразвуковые лучи рассеиваются и не доходят до легкого. Похожая ситуация возникает при исследовании больных с эмфиземой легких, у пациентов, которым проводится ИВЛ с высоким ПДКВ [72, 80]. Учитывая, что ультразвуковые синдромы характеризуют большое количество патологий, нельзя установить с точностью диагноз [72, 80, 84].

Глава 2. Материалы и методы

2.1. Объем работы и дизайн исследования

В проспективное исследование, выполненное с ноября 2012 г по июнь 2015 г., было включено 88 человек с заболеваниями системы крови. У 54 больных гемобластозами была ОДН, 29 больных с ОРДС. 22 больных с заболеваниями системы крови, но без поражений легких, были включены в контрольную группу, кроме того были обследованы 12 беременных, больных гемобластозами, у которых было подозрение на пневмонию и/или ОДН (рис. 1).

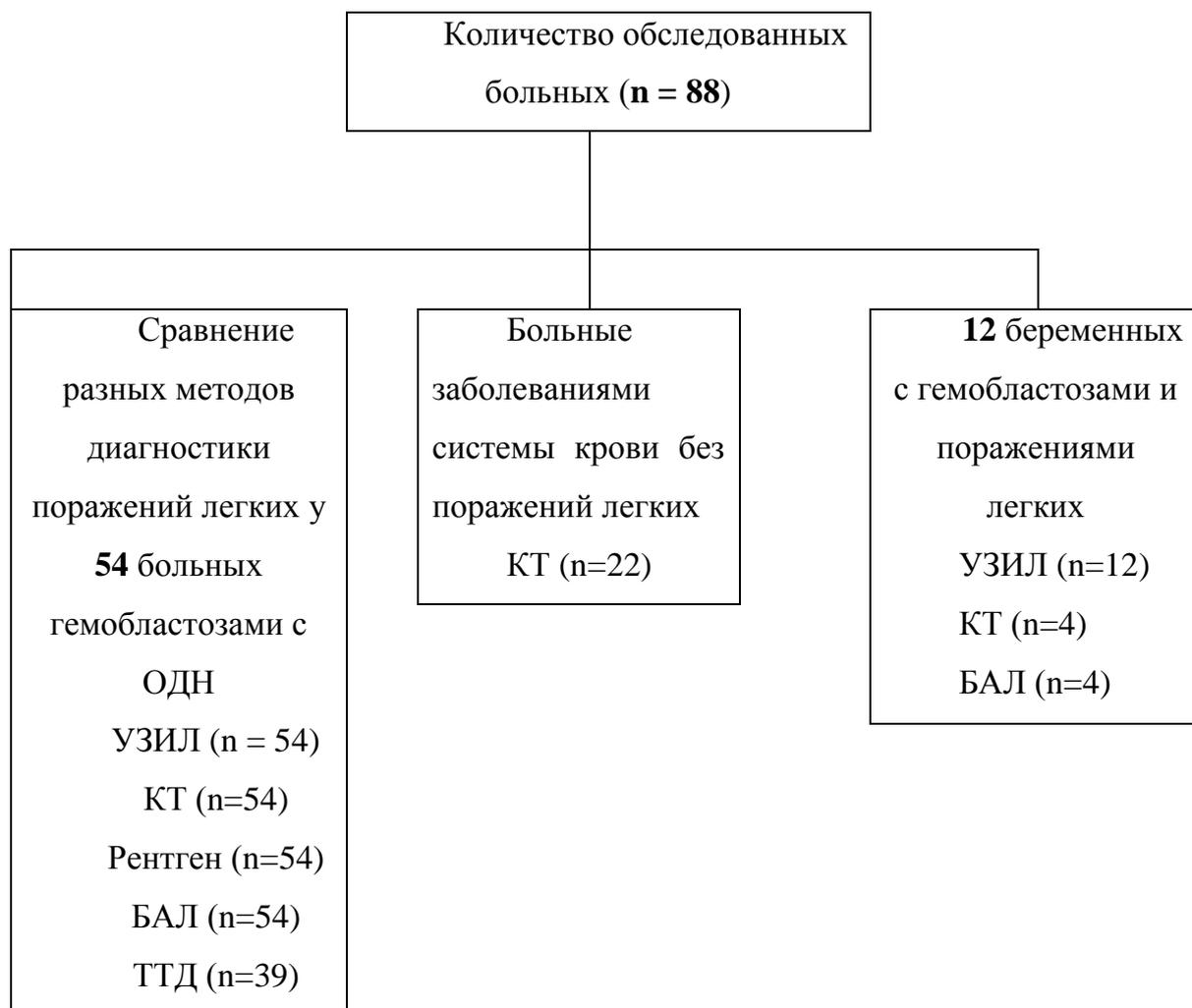


Рисунок 1. Основные группы обследованных больных.

В соответствии с поставленными задачами исследование состояло из нескольких этапов (рис. 2).

У 54 больных гемобластозами проводилось сравнение чувствительности и специфичности разных методов диагностики поражений легких (УЗИЛ, ТТД, рентгенография, КТ легких) при ОДН, а также сопоставление полученных данных с результатами микробиологического исследования жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). КТ легких, рентгенография легких, УЗИЛ и БАЛ, выполнены у всех больных, ТТД – у 39 больных.

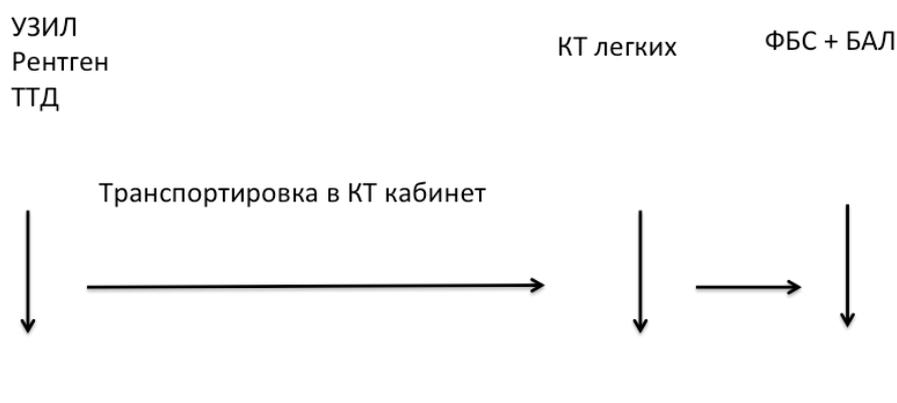


Рисунок 2. Этапы обследования больных.

Для этого у больных исследовали газы артериальной крови. Артериальную кровь получали путем пункции лучевой артерии; газы крови исследовали на аппарате «Radiometer ABL 800 FLEX». При выявлении гипоксемии больным проводилась оксигенотерапия (ингаляция кислорода через носовые катетеры, с помощью маски Вентури, либо маски с резервуаром). Если с помощью оксигенотерапии компенсировать гипоксемию не удавалось, начинали неинвазивную вентиляцию легких (НВЛ). Показанием к началу НВЛ была гипоксемия ($PaO_2 < 60$ мм рт. ст.), сохраняющаяся при ингаляции кислорода ($FiO_2 > 0,5$) через маску Вентури. При неэффективности НВЛ (нарастание одышки, снижение SaO_2 ниже 90% несмотря на

увеличение FiO_2 выше 50%) в условиях общей анестезии и миоплегии интубировали трахею и начинали проведение контролируемой ИВЛ.

Всем больным в отделении реаниматологии выполняли УЗИЛ, на портативном рентгеновском аппарате производили рентгенографию легких, у 39 больных проводилась ТТД. После чего для выполнения КТ органов грудной клетки больные транспортировали в отделение лучевой диагностики. Транспортировка и процедура КТ больных, которым проводилась ИВЛ, осуществлялась с помощью респиратора LTV 1200 (Pulmonetic Systems, Inc. США). При транспортировке и выполнении КТ вентиляция легких проводилась в тех же режимах и при тех же параметрах, что и при проведении ТТД и УЗИЛ. После выполнения КТ и выявления с ее помощью зоны наибольшего поражения легких, выполнялась фибробронхоскопия (ФБС) с БАЛ. По клиническим показаниям весь комплекс обследований мог быть повторен.

В проведенном исследовании сравнивались выявляемые разными методами визуализации изменения в легких (выраженность отека, участки консолидации, инфильтрации, ателектазов, плеврального выпота, пневмоторакса, величина внесосудистой воды легких). Полученные данные сопоставлялись между собой, с результатами микробиологического исследования жидкости БАЛ (рис. 2).

Количественный анализ КТ изображения легких у больных с ОДН сравнивали с результатами количественного анализа КТ изображения легких у больных без поражений легких, которым КТ органов грудной клетки выполнялось в рамках стандартного обследования больных гемобластозами [10], и результаты которых принимали за референсные значения.

Отдельным этапом работы явилось обследование беременных с гемобластозами, у которых было выявлено или заподозрено поражение легких. Поскольку, учитывая негативное влияние на плод, у них было нежелательным выполнение рентгеновских методов обследования, поражение легких оценивалось по данным УЗИЛ, после родоразрешения у 4 больных была выполнена КТ легких.

2.2. Характеристика больных, включенных в исследование

Всего в исследование включено 88 больных. Первую группу составили 54 больных (27 женщин, 27 мужчин) гемобластозами с ОДН (табл. 1). В контрольную группу включены 22 больных с различными заболеваниями системы крови, но без признаков поражения легких и ОДН (табл. 1). Больные контрольной группы статистически значимо не отличались от больных с ОДН по основным демографическим показателям (табл. 1). Учитывая отсутствие показаний к инвазивным вмешательствам, ТТД в этой группе не проводилась. В этой группе проводился только количественный анализ КТ изображения, данные которого принимались за референсные значения количественной КТ легких.

Таблица 1. Характеристика больных основной и контрольной групп. Данные представлены в виде абсолютных значений, а также в виде медианы, минимальных и максимальных значений.

Показатели, медиана (мин-макс)	Больные с ОДН, n= 54	Контрольная группа, n = 22
Возраст, годы	Me 48 (22-81)	Me 33,5 (16-75)
Пол (м/ ж)	27/27	9/13
Масса тела, кг	Me 69 (45-100)	Me 69 (54-94)
Рост, см	Me 170 (156-198)	Me 170 (160-185)
Индекс массы тела, кг/м ²	Me 23,3 (15.9-39)	Me 23,8 (19.3-31.2)
PaO ₂ /FiO ₂	Me 178 (68-450)	>400
Нозологические формы		
Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ)	24	11
Миелодиспластический синдром (МДС)	2	
Неходжкинские лимфомы (НХЛ)	8	1
Множественная миелома (ММ)	9	2
Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ)	3	
Лимфогранулематоз (ЛГМ)	5	6
Хронический миелолейкоз (ХМЛ)	3	2

В основной группе у 30 больных с ОДН проводилась ИВЛ в контролируемых режимах, у 9 больных - НВЛ. 17 больным ИВЛ начата сразу при поступлении в отделение реанимации, а 13 больным - на разных сроках госпитализации. ИВЛ и НВЛ выполнялись на респираторах Vela (Viasys Healthcare, США).

26 из 54 больных в основной группе на момент обследования были в состоянии миелотоксического агранулоцитоза. В контрольной группе, поскольку больные были без ОДН, респираторная поддержка не проводилась, все больные были с нормальным количеством лейкоцитов, вне состояния агранулоцитоза,

В исследование было включено 12 беременных (медиана возраста -- 35 лет колебания -- от 30 до 38 лет), получавших лечение в ФГБУ Гематологический научный центр по поводу гемобластоза, выявленного во время беременности, и у которых было подозрение на поражение легких. Медиана срока гестации составила 24 недели (колебания -- от 20 до 30 недель). У 9 женщин был ОМЛ, у 2 -- ОЛЛ, у 1 – НХЛ. 7 беременных во время обследования находились в состоянии миелотоксического агранулоцитоза. У 5 беременных опухолевое заболевание крови дебютировало с гиперлейкоцитоза, медиана лейкоцитов крови $27,5 \times 10^9/\text{л}$ (от $26,1$ до $57,2 \times 10^9/\text{л}$). У 2 беременных в связи с ОДН проводилась НВЛ на респираторах Vela (Viasys Healthcare, США).

2.3. Критерии включения в исследование и основные понятия

В исследование включались больные гемобластозами, поступившие в связи с ОДН в научно-клиническое отделение анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ГНЦ МЗ РФ. Поскольку обследование больных проводилось в рамках стандартных протоколов обследования больных в ФГБУ «Гематологический научный центр», соответствующих международным рекомендациям по обследованию больных с поражениями легких, и при этом не изучались лечебные вмешательства, получение дополнительного информированного согласия у больных не требовалось.

В исследование включались беременные с гемобластозами в случае возникновения у них подозрения либо клинических проявлений пневмонии.

Диагноз ОДН/ОРДС устанавливался согласно критериям Берлинской согласительной конференции [56]: острое начало, развитие в течение недели острой дыхательной недостаточности, наличие двустороннего инфильтративного поражения легких по данным рентгенографического исследования, отсутствие признаков

волемической перегрузки и/или сердечной недостаточности по данным эхокардиографии [4], снижение респираторного коэффициента PaO_2/FiO_2 менее 300 при ПДКВ или постоянном положительном давлении в дыхательных путях более 5 см водн. ст.

Диагноз *сепсиса* устанавливался клинически на основании выявления у больного очага инфекции, появления лихорадки выше $39^{\circ}C$, тахикардии более 90 уд. в 1 мин, тахипноэ более 30 дыханий в 1 мин, выявления бактериемии [50].

Диагноз *септического шока* устанавливался при выявлении сепсиса, протекающего с признаками нарушения органной перфузии и артериальной гипотензией, сохраняющейся, несмотря на внутривенное введение адекватных объемов жидкости, и требующей для своей коррекции введения инотропных и/или вазопрессорных препаратов [50]. Нарушение тканевой перфузии определялось как повышение содержания лактата в артериальной крови более 2,5 ммоль/л, наличие метаболического ацидоза (дефицит оснований больше 5 ммоль/л), олигурии, острого нарушения сознания. Под артериальной гипотензией понималось снижение систолического АД ниже 90 мм. рт. ст. в течение более 1 часа. Критерием адекватности проводимой инфузионной терапии считалось повышение центрального венозного давления до 12 мм. рт. ст. Наличие бактериемии не было обязательным условием для диагностики септического шока. Считали, что у больного регрессировал шок, если в течение суток без введения инотропных и/или вазопрессорных препаратов и волемической нагрузки систолическое АД стабилизировалось на цифрах не ниже 90 мм. рт. ст., и исчезали признаки нарушения тканевой перфузии.

Под *агранулоцитозом* понимали число гранулоцитов либо лейкоцитов крови $0,5 \times 10^9$ /л и менее.

2.4. Методы исследования

2.4.1. Транспульмональная термодилуция

У больных с ОРДС устанавливали центральный венозный катетер (Certofix Duo; B Braun Melsungen AG, Германия) во внутреннюю яремную вену, а также термодилуционный катетер «PulsioCath» 5 Fr (PV2015L20, «Pulsion Medical Systems», Германия) в бедренную артерию. Артериальный и центральный венозный катетеры подключали к прикроватному монитору фирмы Philips (IntelliVue MP40, Philips Medical Systems), снабженному модулем для проведения измерений по технологии PiCCO (PiCCO-Technology Module M3012A). Для выполнения ТТД в центральный венозный катетер болюсно вводили 20 мл 5% раствора глюкозы, охлажденного до температуры 0 - 8⁰С. Термистор бедренного артериального катетера регистрировал изменение температуры. По параметрам температурной кривой рассчитывалась ВСВЛ.

2.4.2. Ультразвуковое исследование легких

УЗИЛ выполнялось на портативной ультразвуковой системе M-Turbo ("SonoSite", США) у постели больного, в положении больного лежа на спине, с запрокинутыми за голову руками, для повышения информативности исследования латеральных областей (рис. 3) [77, 81, 88]. Исследование проводили в В-режиме. Метка датчика была направлена к голове больного. Сканирование проводилось по передней поверхности грудной клетки в парастернальной, среднеключичной областях со II по VI межреберья, и по латеральной поверхности по передней, средней и задней подмышечным линиям, линиям со II по VI межреберья. Исследование проводилась двумя датчиками. С помощью датчика с частота 10 МГц исследовалась плевра, определялось наличие или отсутствие скопления легкого, датчиком с частотой 5 МГц исследовались А-линии, В-линии, консолидации, статичная и динамичная бронхограммы. Информация сохранялась в видеофайле в формате DICOM. При показаниях выполнялся торакоцентез под контролем УЗИ.

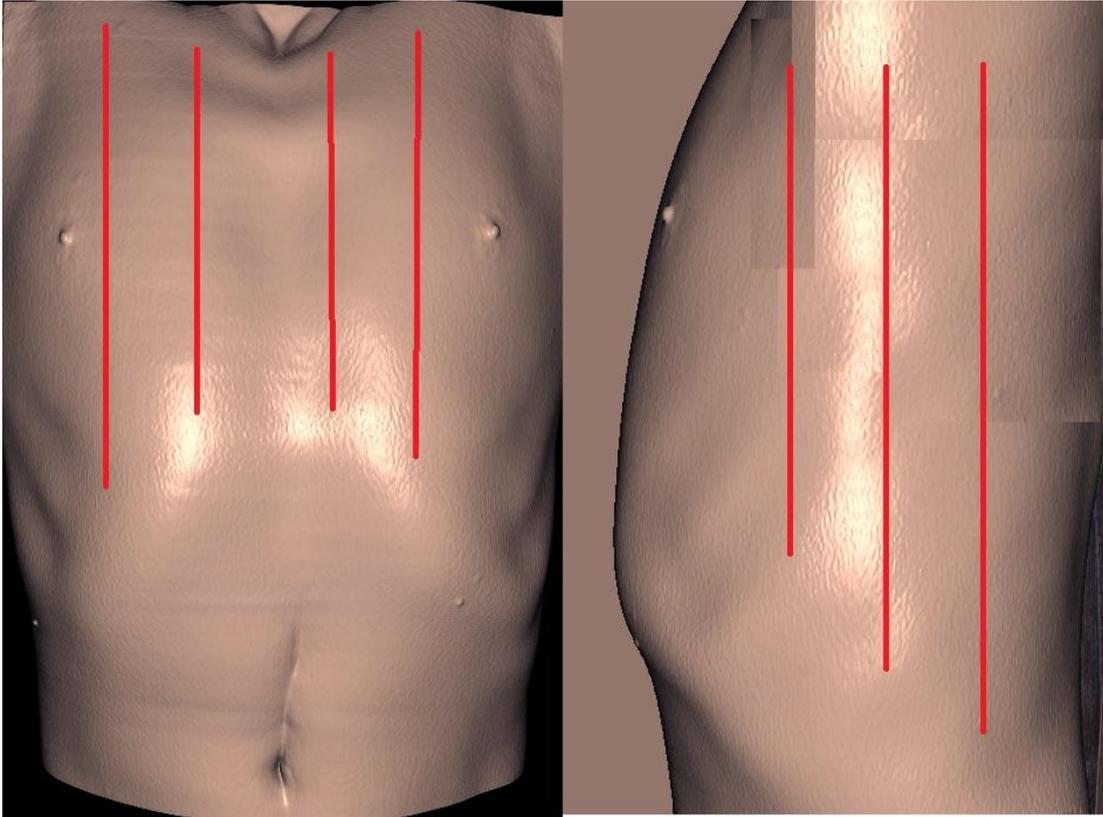


Рисунок 3. Области, исследуемые при УЗИЛ.

При просмотре оценивались наличие или отсутствие скользящего легкого, количество областей с А-линиями, количество В-линий, их характер (единичные, множественные), динамичная и статичная бронхограммы, объем плеврального выпота. Сканирование проводилось по парастернальной, средней ключичной и передней, средней и задней подмышечным линиям со 2 по 6 межреберье. При выявлении областей с А-линиями, эти области суммировали между собой и проводили сравнительный анализ с результатами других исследований. При выявлении областей с бронхограммой, количество областей также суммировалось, и проводился сравнительный анализ. Количество В-линий суммировалось в каждой точке исследования. Получали общее количество В-линий и проводили сравнительный анализ с результатами других исследований.

Объем плеврального выпота оценивали в положении больного лежа на спине по задней подмышечной линии в пятом межреберье с двух сторон. Измеряли расстояние расхождения (сепарации) листков плевры. Рассчитывался объем плеврального выпота по формуле [27]:

объем(мл)= 20 x расхождение листков плевры (мм).

Количество плеврального выпота, оцененного с помощью УЗИЛ, сравнивали с результатами других исследований.

2.4.3. Рентгенография

Рентгенография органов грудной клетки выполнялась на аппарате TMRX+ ("GE Medical systems", США) во фронтальной позиции в положении больных полусидя. Рассчитывались баллы легочного поражения по методу J.Murray и соавт. [89]. Рентгенограмма в прямой проекции условно делилась на 4 квадранта. При отсутствии альвеолярной консолидации во всех квадрантах ставилась оценка 0, при наличии консолидации в квадрантах -- от 1 до 4, присуждался соответствующий количеству консолидаций балл. Оценка гипоксемии: при PaO_2/FiO_2 более 300 – 0 баллов, при PaO_2/FiO_2 -- 225-299,- 1 балл, при PaO_2/FiO_2 -- 75-224,-2 балла, при PaO_2/FiO_2 --100-175 - 3 балла, при PaO_2/FiO_2 менее 100 - 4 балла. При ПДКВ 5 см.водн.ст. - 0 баллов, при ПДКВ 6-8 см.водн.ст. - 1 балл, при ПДКВ 9-11 см.водн.ст. - 2 балла, при ПДКВ 12-14 см.водн.ст. - 3 балла, при ПДКВ более 15 см.водн.ст. - 4 балла. Легочный комплайнс оценивался при более 80 мл/см.водн.ст. - 0 баллов, при 60-79 мл/см.водн.ст. -- 1 балл, при 40-59 мл/см. водн. ст. -- 2 балла, при 20-39 мл/см.водн.ст. -- 3 балла, при менее 19 мл/см. водн. ст. -- 4 балла. Баллы за каждый параметр суммировались в общую оценку и делились на количество использованных параметров. При оценке 0 баллов -- поражение легких исключалось, от 0,1 до 2,5 -- поражение легких средней степени тяжести, свыше 2,5 -- тяжелое поражение легких.

2.4.4 Компьютерная томография

КТ выполнялась на томографе Toshiba Aquilion 64. При КТ использовали следующие параметры: коллимация 0,5 мм, напряжение 123 кВ, скорость движения стола - 10 мм/сек, шаг спирали - 1:1, сила тока трубки – 70-180 мА. Чтобы уменьшить количество признаков, при выполнении КТ руки укладывались в положении над

головой. Информация сохранялась в формате DICOM на центральный компьютер. Затем информация переносилась на персональный компьютер, на котором проводилась дальнейшая обработка КТ изображения с помощью программы «Гамма-Мультивокс».

Учитывая, что в грудной полости многие органы имеют одинаковые единицы поглощения рентгеновского сигнала, сегментация изображения проводилась по разработанному алгоритму. Вручную исключали из исследования трахею и крупные бронхи, органы средостения, лимфатические узлы, плевральный выпот. Проведя ручную обработку изображения, на основе методов автоматизированной сегментации получали двухмерную модель легкого с раскрашиванием объектов псевдоцветами, что обеспечивало возможность автоматического вычисления объемов сегментированных объектов. Согласно принятой классификации [45], регионы легкого подразделялись на гипервентилируемые (от -1000 до -901 HU), нормально вентилируемые (от -501 до -900 HU), плохо вентилируемые (от 0 HU до -500 HU). В отличие от других авторов [44, 45, 47, 94, 114], которые выделяют невентилируемые (+100 HU до -100 HU) и плохо вентилируемые (от -101 HU до -500 HU), участки с плотностью от +100 HU до 0 HU были проигнорированы, поскольку они составляют незначительную часть, а в процессе сегментации была высока вероятность ошибочного выделения мягких тканей. Плохо и невентилируемые регионы легких были объединены (от 0 до -500). Объем и масса легочной ткани рассчитывались по формулам:

$$v = dx \times dy \times dz,$$

где v –объем одного вокселя (мм^3), dx и dy - расстояние между пикселями отдельного среза по x и по y (мм), dz - расстояние между срезами (мм). Объем легких, представленных вокселями, рассчитывался по формуле

$$V = N \times v,$$

где N - число вокселей в легком, V - объем легкого (мм^3), v - объем одного вокселя (мм^3):

Для расчета массы легких использовалась формула:

$$M = \sum (H\rho + 1000) \times v \times 10^{-6}$$

где Σ - сумма всех вокселей (ρ) в легком в граммах, $H(\rho)$ - значение яркости в точке ρ , выраженное в единицах Хаунсфилда, v – объем вокселя (мм^3), 10^{-6} – коэффициент пересчета мм^3 в граммы +1000 – коэффициент, учитывающий отношение ослабления рентгеновского сигнала в воде и воздухе, т.е. если условно в легком имеется один воздух и нет ткани, а $H\rho$ воздуха -1000 HU, масса такого «воздушного» легкого составит 0 г, а если легкое условно состоит только из воды или из ткани, у которой $H\rho = 0$ HU, масса 1000 мм^3 легкого (1 мл) составит 1 г. Считали, что уменьшение воздушности легочной ткани и увеличение массы легких обусловлено, прежде всего, накоплением в ней жидкости, поэтому выраженность отека легких оценивали по увеличению массы легких. Последнюю сравнивали с величиной ВСВЛ. Массу легких выражали в граммах, объем легких и ВСВЛ - в мл.

2.4.5. Фибробронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважом

После выполнения всех исследований больным выполнялись ФБС с БАЛ. Обязательным условием было поддержание во время ФБС и БАЛ SaO_2 не ниже 90%. ФБС выполнялась в условиях оксигенотерапии (ингаляция кислорода через носовые катетеры, с помощью маски Вентури либо маски с резервуаром, в которой вырезано боковое отверстие для бронхоскопа). Если не удавалось обеспечить достаточную оксигенацию крови, бронхоскопия выполнялась в условиях НВЛ. У больных на ИВЛ процедура выполнялась под общей анестезией в условиях миоплегии через адаптер респиратора, снабженный клапаном для бронхоскопа. Для анестезии верхних дыхательных путей применяли аэрозоль 10% лидокаина, наносимую с помощью распылителя. Для локальной анестезии голосовых связок использовали 10% раствор лидокаина, для анестезии бифуркации трахеи, шпор бронхов - 2% раствор лидокаина. Суммарная доза лидокаина за процедуру не превышала 600 мг. При проведении бронхоскопа избегали аспирации мокроты для исключения контаминации канала

бронхоскопа. После осмотра трахеобронхиального дерева выполняли БАЛ. Место проведения БАЛ определяли по данным КТ - в области наибольшего поражения, при диффузном поражении легких - в средней доле правого легкого либо в язычковом сегменте левого легкого. К бронхоскопу через трехходовой краник подсоединялся стерильный пластикатный мешок («Гемакон»). Лаваж выполнялся введением подогретого до 37⁰С физиологического раствора одноразовыми шприцами - 8 порций по 20 мл, отсасывание было мягким (меньше 50-80 мм рт ст.), чтобы избежать коллапса альвеол и нарушения отсасывания жидкости. Жидкость БАЛ собиралась в мешок. После окончания процедуры жидкость БАЛ перемешивалась и направлялась на бактериологическое, вирусологическое, цитологическое исследования.

2.5. Лабораторная база исследования

Работа выполнена на базе научно-клинического отделения анестезиологии и реаниматологии (заведующий – д.м.н. Г.М. Галстян) Федерального государственного бюджетного учреждения «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (генеральный директор – акад. РАН, проф., д.м.н. В.Г. Савченко).

Определение газов артериальной крови, подсчет форменных элементов крови, исследование кислотно-щелочного состояния, проводились в экспресс-лаборатории научно-клинического отдела анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ГНЦ МЗ РФ (заведующий -- д.м.н. Галстян Г.М.), микробиологические исследования проводились в лаборатории клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии ФГБУ ГНЦ МЗ РФ (заведующая - д.м.н., проф. Г.А. Клясова), ПЦР диагностика выполнялась в лаборатории вирусологии (заведующая -- к.б.н. Г.А. Гаранжа), гистологические исследования – в лаборатории патологической анатомии (заведующая – д.м.н. А.М. Ковригина), рентгенологические и КТ исследования выполнены в отделении рентгенологии (заведующая – к.м.н. И.Э. Костина).

Лечение больных осуществлялось совместно с гематологами ФГБУ ГНЦ МЗ РФ из научно–клинического отделения химиотерапии гемобластозов (заведующий –к.м.н. С.К. Кравченко), отделения высокодозной химиотерапии гемобластозов и

трансплантации костного мозга (заведующая – к.м.н. Кузьмина Л.А.), отделения химиотерапии гемобластозов и депрессии кроветворения (заведующая – к.м.н. В.В. Троицкая), научно-клинического отделения гематологической хирургии (заведующий – к.м.н. К.И. Данишян), отделения химиотерапии гематологических заболеваний (заведующая – к.м.н. Е.О. Грибанова). В лечении всех больных участвовали врачи научно-клинического отделения анестезиологии и реаниматологии ГНЦ (заведующий – д.м.н. Г.М. Галстян).

Статистический анализ Статистический анализ проводился совместно с лабораторией биостатистики и медицинских информационных систем (рук. к.т.н. С.М. Куликов, ст.н.с. Э.Г. Гемджян). Для сравнения использовали ранговый критерий Краскела-Уоллиса. Для оценки согласия методов количественного анализа КТ изображения и ТТД использовали корреляционный анализ (критерий Спирмена) и метод Бленда-Альтмана, непараметрический метод – анализ ROC – кривых. Результаты измерений представлены в виде медианы и межквартильного интервала (МКИ) (25% и 75% квантили). Критический уровень статистической значимости p задан равным 0,05. Вычисления проведены с использованием статистического пакета SAS 9.1, Excel 2010, статистический пакет Attestat версия 12.0.5.

Глава 3. Результаты собственных исследований

3.1. Характеристика обследованных больных

Обследованы 54 больных гемобластозами с ОДН (27 мужчин и 27 женщин) в возрасте от 22 лет до 81 года (медиана 48 лет). У 24 из 54 больных были диагностированы различные варианты ОМЛ, у 3 – ОЛЛ, у 9 выявлена ММ, у 5 -- ЛГМ, у 8 -- НХЛ, у 3 -- ХМЛ и у 2 -- МДС (рис. 4).

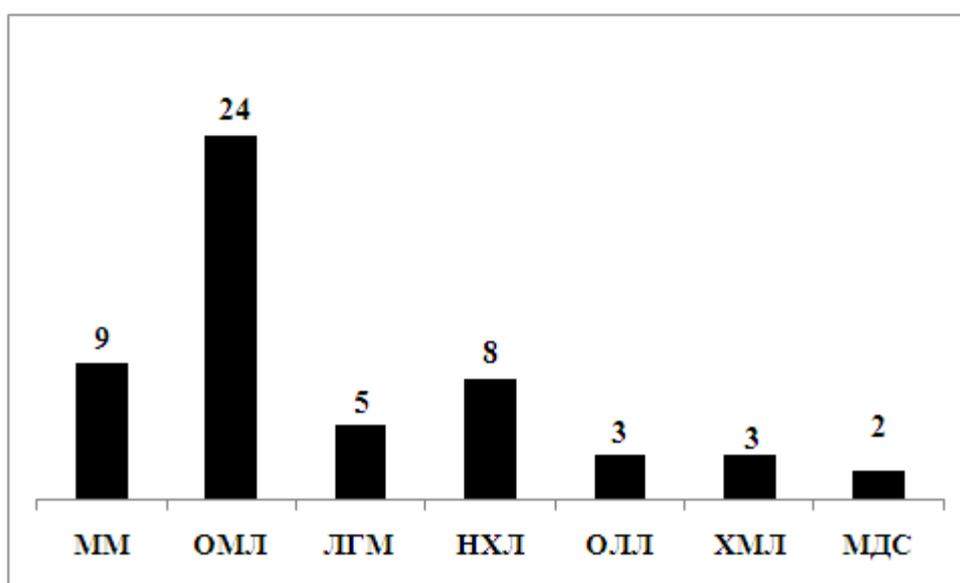


Рисунок 4. Нозологические формы заболеваний системы крови у больных с ОДН.

До развития ОДН 26 больных находились в состоянии миелотоксического агранулоцитоза после противоопухолевой химиотерапии, у 16 больных был опухолевой агранулоцитоз, у 5 -- гиперлейкоцитоз. У 17 больных заболевание выявлено впервые, у 37 больных был рецидив заболевания. У 14 больных во время лечения ОДН проводилась противоопухолевая химиотерапия. У 31 из 54 больных, во время терапии ОДН была ремиссия гемобластоза.

Перевод в реанимационное отделение всех больных был связан с развитием ОДН. У всех больных при поступлении была выраженная гипоксемия - индекс оксигенации (PaO_2/FiO_2) составил: медиана 167 (МКИ 127-236). У 17 больных в первые же сутки после перевода в ОРИТ была начата ИВЛ. PaO_2/FiO_2 у этих больных составил: медиана

139 (МКИ 119-205). В связи с нарастанием ОДН у 13 больных была начата ИВЛ в сроки от 2 до 35 сут. медиана 5 (3-7) сут. К моменту перевода на ИВЛ PaO_2/FiO_2 у них составил: медиана 132 (МКИ 86-214). Остальные 24 больных во время нахождения в реанимационном отделении оставались на спонтанном дыхании с ингаляцией кислорода через носовые катетеры или лицевую маску, PaO_2/FiO_2 у них был: медиана 190 (158-259).

У всех больных диагностирована паренхиматозная ОДН. Легочная гипертензия и нарушения сократимости миокарда были исключены с помощью трансторакальной эхокардиографии.

3.2. Данные исследований

3.2.1. Результаты визуальной оценки КТ легких и жидкости БАЛ

По данным визуальной оценки КТ легких у 54 больных при поступлении диагностирована пневмония. У 35 из 54 больных выявлена альвеолярная консолидация, у остальных 19 больных обнаружено сочетание альвеолярной консолидации и отека легких по типу «матового стекла» (рис 5 АБ).

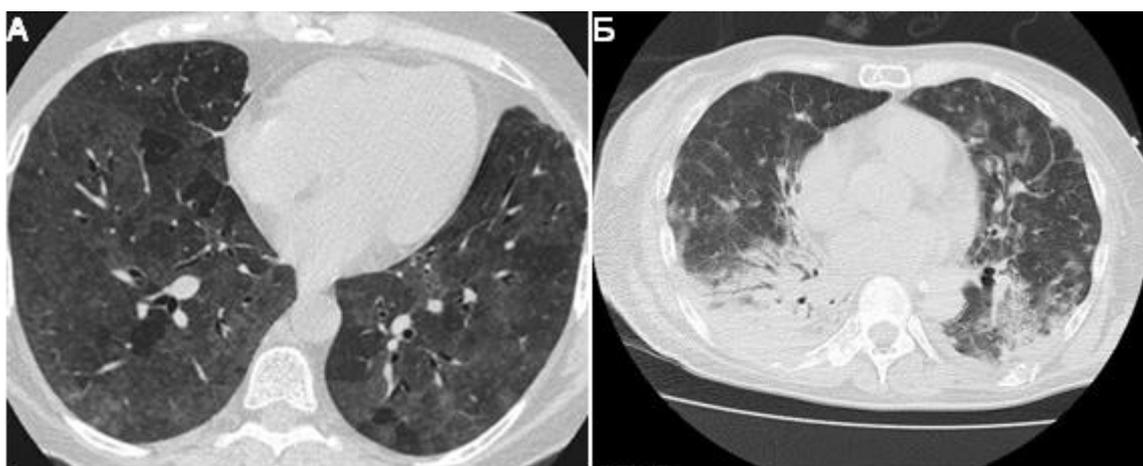


Рисунок 5. Компьютерные томограммы легких: А- больной с отеком легких по типу «матового стекла»; Б- больной с альвеолярной консолидацией.

У 35 из 54 больных с КТ признаками альвеолярной консолидации поражение легких было вызвано (рис. 6А): грамотрицательными бактериями (11) (*Acinetobacter baumannii* (2), *Esherichia coli* (1), *Klebsiella pneumonia* (3), *Legionella pneumophila* (2), *Pseudomonas aeruginosae* (2), *Stenotrophomonas maltophilia* (1), грамположительными бактериями (2) (*Staphylococcus aureus*), а также *Pneumocystis jiroveci* (4), грибами (7) -- *Aspergillus spp.* (6), *Mucor spp* (1). Патогены не были выявлены у 11 больных с КТ признаками альвеолярной консолидации.

У 19 из 54 больных с КТ признаками альвеолярной консолидации и отека легких по типу «матового стекла», поражения легких были вызваны (рис. 6 Б): грамотрицательными бактериями (7) (*Pseudomonas aeruginosae* (2), *Acinetobacter baumannii* (2), *Esherichia coli* (1), *Klebsiella pneumonia* (1), *Stenotrophomonas maltophilia* (1), грибами (3) (*Aspergillus spp*), *Pneumocystis jiroveci* (5), вирусами (2) (*Cytomegalovirus spp.*). Титр ДНК в лаважной жидкости составил: у одной больной 1021400 копий/мл, в крови - 107300 копий/мл, у другой больной -- 1000 копий/мл в и 3850 копий/мл в крови. У 2 больных патогены в жидкости БАЛ не были обнаружены. Сочетанное поражение легких несколькими патогенами было выявлено у 4 из 54 больных (*Klebsiella pneumonia* и *Acinetobacter baumannii* (1), *Legionella pneumophila*, *Staphylococcus aureus* и *Pneumocystis jiroveci* (1), *Acinetobacter baumannii* и *Pneumocystis jiroveci* (1) *Cytomegalovirus spp.* и *Pneumocystis jiroveci* (1).

Патогены не обнаружены у 13 из 54 больных (23%). У 9 из 13 больных на КТ выявлялась консолидация, у 4 - сочетание консолидации и отека легких. Частота выявления альвеолярной консолидации, «матового стекла», отека легких у больных, у которых были выявлены патогены в жидкости БАЛ и больных, у которых не были обнаружены патогены в жидкости БАЛ, значимо не различалась.

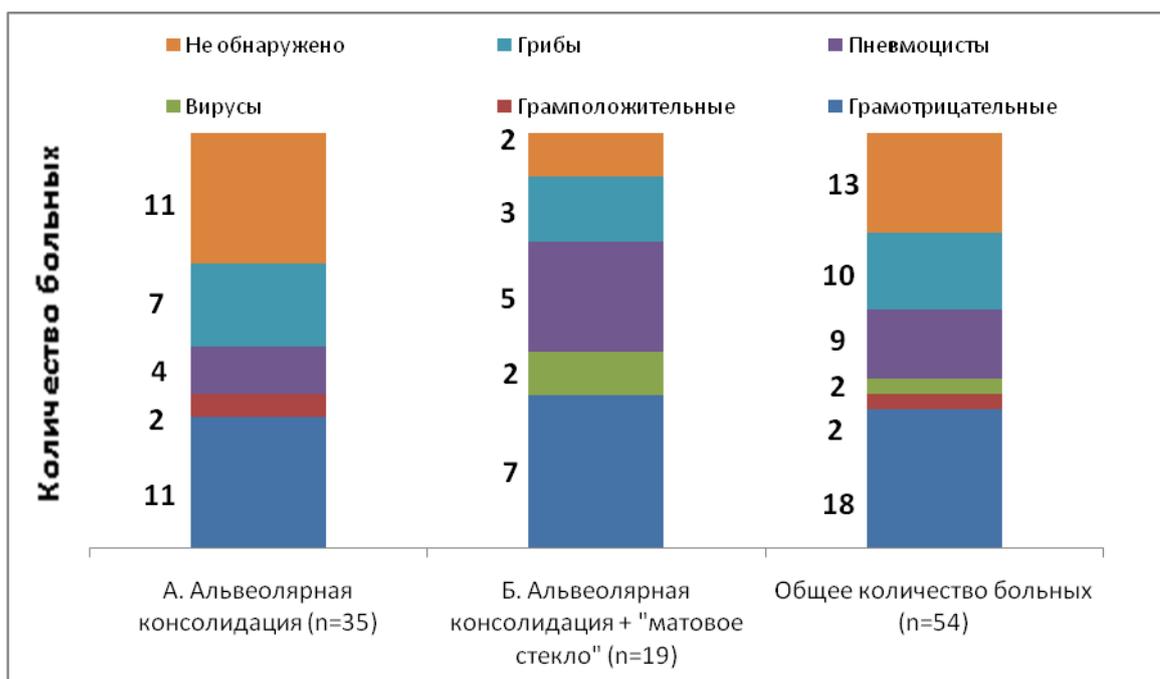


Рисунок 6. Этиология пневмоний и данные КТ исследования

Индекс PaO_2/FiO_2 у больных с альвеолярной консолидацией составил: медиана 175 (МКИ 127-280), у больных с сочетанием консолидации и отека легких медиана 163 (МКИ 133-228) ($p > 0,05$)

Таким образом, наиболее частым возбудителем пневмонии у гематологических больных с ОДН были грамотрицательные бактерии (33%), грибы (19%) и пневмоцисты (17%), реже -- вирусы (4%) и грамположительные бактерии (4%). По частоте выявления при КТ альвеолярной консолидации, «матового стекла», отека легких больные с пневмониями различной этиологии не различались. Не было различий по тяжести гипоксемии между больными с консолидацией и сочетанием консолидации и отека легких.

3.2.2. Данные сегментации и количественного анализа КТ легких

Сегментация и количественный анализ КТ легких выполнены у 54 больных с ОДН (рис. 7А) и у 22 больных без патологии легких (рис. 7Б). Установлено, что легочная ткань состоит из гипервентилируемых (от -1000 до -901 HU), нормально вентилируемых (от -501 до -900 HU), плохо вентилируемых регионов (от 0 HU до 500 HU).

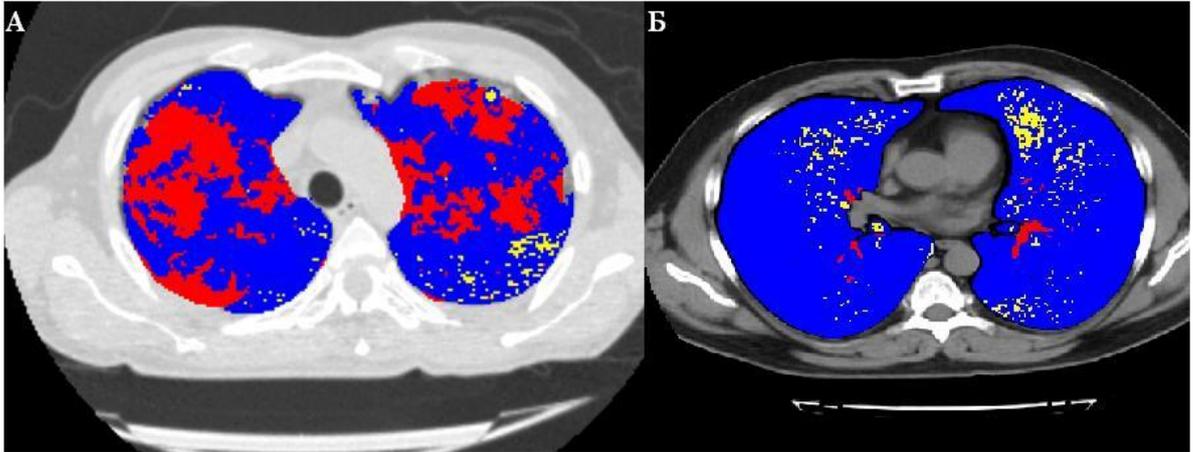


Рисунок 7. Сегментация легких больного с ОДН (А) и больного без ОДН (Б) (желтые - гипервентилируемые регионы (от -1000 до -901 HU), синии- нормально вентилируемые регионы (от -501 до -900 HU), красные - плохо вентилируемые регионы (от 0 HU до -500 HU).

У больных в контрольной группе и группе ОДН до лечения (рис. 8АБ) легкие были представлены нормально и гипер- и плохо вентилируемыми участками. Однако, если у больных в контрольной группе плохо вентилируемые участки легких составляли лишь 2% от общего объема и превалировали нормально вентилируемые и гипервентилируемые участки легких, то у больных в группе ОДН гипервентилируемых участков почти не было, выявлялись, в основном, нормально и плохо вентилируемые участки. У больных с ОДН общий объем легких был почти в 1,5 раза меньше, чем в контрольной группе (рис. 8АБ).

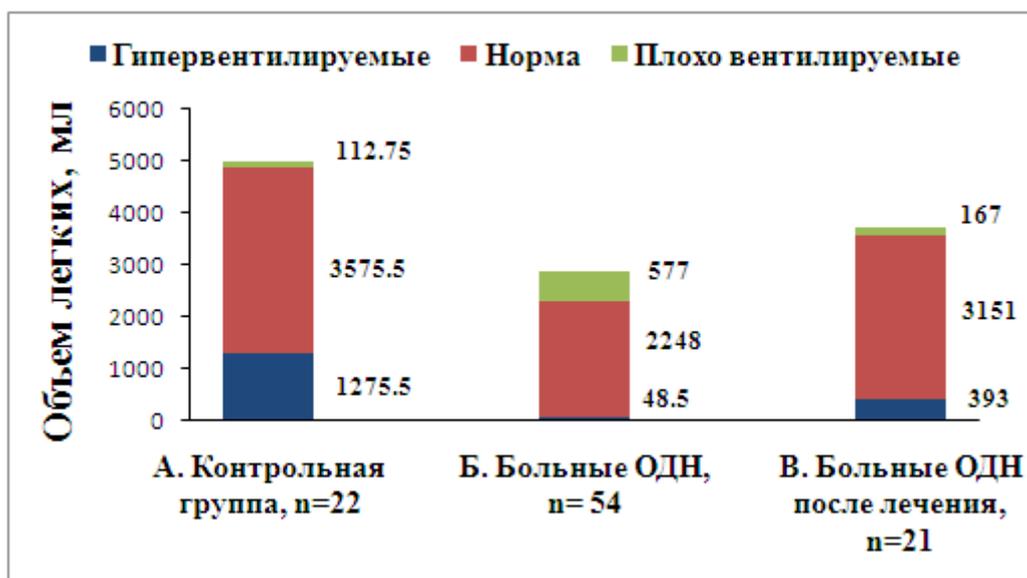


Рисунок 8. Объемы легких у больных в контрольной группе и группе ОДН (указаны значения медианы).

В отношении массы легких выявлены обратные закономерности. Масса легких у больных ОДН была почти в полтора раза больше, чем у больных контрольной группе (табл. 2, рис. 9АБ). В отличие от контрольной группы, в которой большую часть массы легких состояла из массы хорошо вентилируемых участков, в группе ОДН чуть более половины массы легких была представлена массой плохо вентилируемых участков легких, а масса хорошо вентилируемых участков составляла меньшую часть. В отличие от контрольной группы в группе ОДН масса гипервентилируемых участков составляла ничтожную часть (0,4%) от всей массы легких (табл. 2, рис. 9АБ).

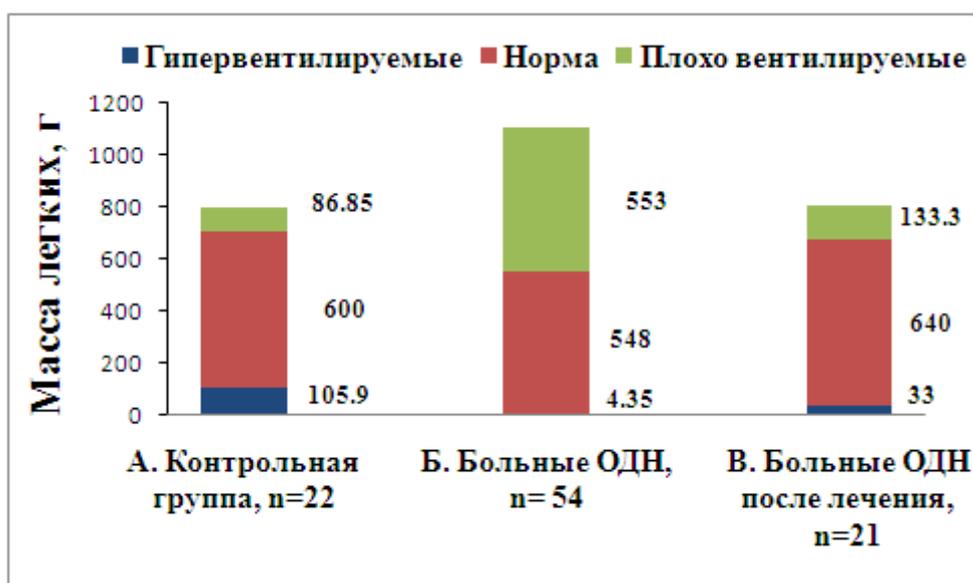


Рисунок 9. Масса легких в группах контроля и ОДН (указаны значения медианы).

Таблица 2. Объем и масса легких, рассчитанные с помощью количественной обработки КТ изображения, у больных с ОДН и контрольной группы. Данные представлены в виде медиана (25% и 75% квартилей).

Параметр	Гипервентилируемые регионы легких (-1000-901 HU)		Нормально вентилируемые регионы легких (-900-501 HU)		Плохо вентилируемые регионы легких (-500-0 HU)		Все исследованные регионы легких в целом (-1000-0 HU)	
	Контроль	ОРДС	Контроль	ОРДС	Контроль	ОРДС	Контроль	ОРДС
Объем, мл	1270,5 (747,5- 2782)	63 (17, 5-96)	3572,5 (2995,3- 3797,7)	2405 (1745- 3087)	112 (92,7- 143,5)	925 (388- 1255)	4955 (4293- 6107,5)	3393 (2822- 4013)
p	0,001		0,001		0,001		0,001	
Масса, г	105,9 (63,2- 230)	5 (1,4 -8,3)	600 (480,2- 639,2)	571 (488- 655)	86,8 (72,2- 111,2)	726 (350- 992)	812 (697,5- 923,2)	1233,4 (927,2- 1580,5)
p	0,001		0,9		0,001		0,001	

Эффекты лечения с помощью количественной оценки КТ изучены у 21 больного, выписанного из ОРИТ в связи с улучшением состояния. После проведенного лечения отмечены значимые увеличение объема до 4656,5 мл (минимально 4482 мл, максимально 5766,5 мл) ($p = 0,0001$) и уменьшение массы легких до 862 г (минимально 750,5 г, максимально 1065 г) ($p = 0,0012$). Масса и объем легких у больных с ОДН после лечения не отличались от таковых в контрольной группе (табл. 2). В легких больных с ОДН после лечения было такое же соотношение гипер-, нормо- и плохо вентилируемых участков легких, как и у больных контрольной группы (рис. 8 АВ и 9 АВ).

Не найдено достоверных различий между общим объемом и массой легких, а также между объемом и массой отдельных областей легких у больных с разными возбудителями пневмонии ($p > 0,05$) (табл. 3).

Таблица 3. Объем и масса легких у больных с разными возбудителями. Не найдено достоверных различий между объемами и

Области легких	Грамотрицательные бактерии		Пневмоцисты		Грибы	
	Объем, мл	Масса, г	Объем, мл	Масса, г	Объем, мл	Масса, г
Гипервентилируемые (-1000-901 НУ)	68 (28-197)	5 (2-17)	21 (15-65)	1,5 (1-5)	12 (5-44)	1 (0,5-4)
Нормально вентилируемые (-900-501 НУ)	2290 (2090-2965)	550 (501-658)	1778 (1724-2248)	506 (484-616)	2000 (1562-2985)	601 (405-677)
Плохо вентилируемые (-500-0НУ)	774 (306-972)	612 (289-894)	1000 (894-1290)	726 (705-1116)	752 (408-1010)	633 (379-857)
Все области	3647 (2859-4085)	1278 (881-1527)	2822 (2762-3531)	1453 (1233-1580)	3210 (2360-3910)	1279 (654-1495)

массой легких- у больных с разными возбудителями пневмонии ($p < 0,05$). Данные представлены в виде медиана (25% и 75%).

Не найдено корреляции между PaO_2/FiO_2 и общими объемом и массой, а также отдельными областями легких ($r=-0,16$, и $r=-0,11$; $p>0,05$). Не выявлено различий между объемами и массой гипервентилируемых и нормально вентилируемых областей легких у больных, которым проводилась ИВЛ и которым ИВЛ не проводилась ($p>0,05$). Медианы объемов и массы гипервентилируемых областей у больных, которым проводилась ИВЛ, составили: 95 (МКИ 65-217) мл и 7 (МКИ 5,3-18) г. Медианы объема и массы нормально вентилируемых областей у больных, которым проводилась ИВЛ: 2405 (МКИ 2030-3300) мл и 571 (МКИ 488-678) г. Медианы объемов и массы гипервентилируемых областей у больных, которым ИВЛ не проводилась составили: 22,3 (МКИ 14,3-60) мл и 2 (МКИ 1,15-5) г. Медианы объема и массы нормально вентилируемых областей у больных, которым не проводилась ИВЛ: 2228 (МКИ 1702-3022) мл и 523 (МКИ 503-679) г.

Значимо не различались объем и масса плохо вентилируемых областей легких у больных, которым проводилась ИВЛ, и у больных, которым ИВЛ не проводилась ($p>0,05$). Медианы объема и массы плохо вентилируемых областей легких у больных, которым проводилась ИВЛ, составили: 893 (МКИ 737-981) мл и 726 (МКИ 553-865) г. Медианы объема и массы плохо вентилируемых областей легких у больных, которым ИВЛ не проводилась: 1145 (МКИ 394-1428) мл и 993 (МКИ 336-1222) г. Общая масса легких у больных, которым проводилась ИВЛ, значимо не отличалась от общих объема и массы больных, которым ИВЛ не проводилась. Медианы общих объема и массы легких у больных, которым проводилась ИВЛ, составила: 3375 (МКИ 3006-4368) мл и 1331 (МКИ 1195-1482) г. Медианы общих объема и массы легких у больных, которым не проводилась ИВЛ, составили: 3500 (МКИ 2777-4049) мл и 1479 (МКИ 1192-1831) г.

Таким образом, у гематологических больных сегментация и количественный анализ КТ легких позволили количественно оценить тяжесть легочного поражения при ОДН, показать изменения структуры различных легочных компартментов, участвующих в вентиляции при развитии ОДН, а также оценить эффективность проводимого лечения.

3.2.3. Диагностика ОРДС с помощью определения удельной массы легких

Обследованы 22 больных без признаков поражения легких (контрольная группа) и 29 больных с ОРДС. Поскольку объем и масса легких являются параметрами, зависящими от демографических показателей, роста, веса обследуемых, и не могут быть сравнены, для диагностики ОРДС и оценки тяжести поражения легких мы предложили рассчитать удельную массу легких (заявка на изобретение № 2015108646 (013717) от 12.03.2015 г. «Способ диагностики острого респираторного дистресс-синдрома»). Для расчета удельной массы легких рассчитывались объем и масса легочной ткани по принятым формулам. Затем вычислялось отношение массы легких, выраженной в граммах, к объему легких, выраженному в миллилитрах.

$$\gamma = \frac{M}{V},$$

где γ - удельная масса легких (г/мл), M – масса легких, (г), V – объем легких, (мл).

Удельная масса легких у больных в контрольной группе не превышала 0,20 г/мл, а у больных с ОРДС удельная масса легких была выше 0,20 (рис. 10).

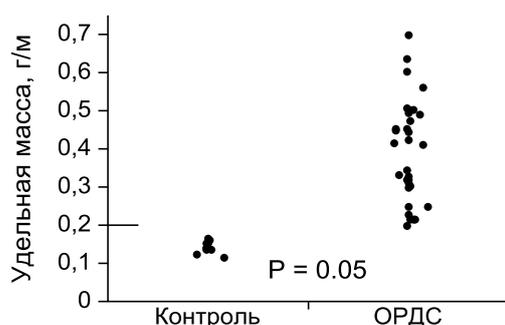


Рисунок 10. Удельная масса легких у больных с ОРДС и контрольной группы

При ОРДС удельная масса лёгочной ткани увеличивается в среднем в 2,5 раза ($p = 0,05$): среднее = 0,39 (95% ДИ: 0,35–0,44); min–max = 0,20–0,70 и среднее = 0,14 (95% ДИ: 0,13–0,15); min–max=0,11–0,16, соответственно. Точка разделения групп с ОРДС и без ОРДС равна 0,20 г/мл ($p=0.05$). Данный показатель отличается высокой специфичностью 75% и чувствительностью 83% (рис. 11).

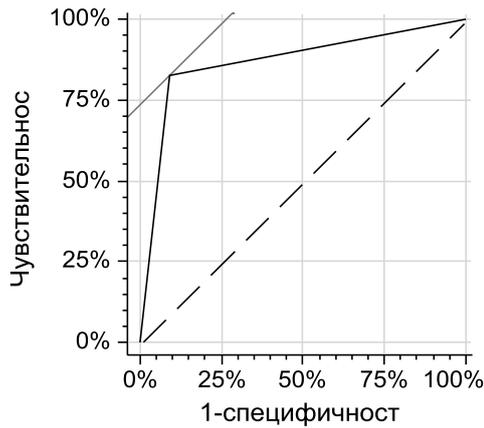


Рисунок 11. Характеристическая кривая (ROC-кривая) для оценки показателей диагностической информативности метода КТ-измерения Коэффициент конкордантности, отражающий площадь под ROC-кривой, равен 0,88. Чувствительность теста составила 83%, специфичность - 75%.

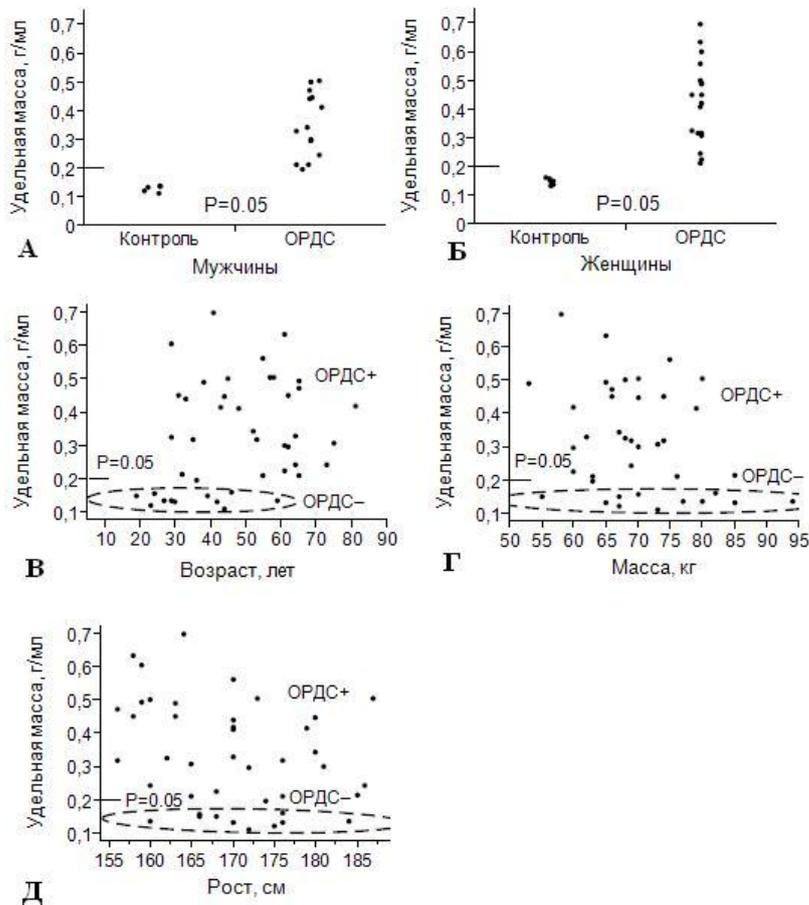


Рисунок 12. Удельная масса легких не зависела от пола (а, б), возраста (в), массы тела (г) и роста (д) больных.

Удельная масса легких не зависела от пола, возраста, массы тела и роста обследуемых (рис. 12). Выявлена отрицательная корреляция между удельной массой легких и коэффициентом оксигенации ($r=-0,51$; $p<0,05$), т.е. чем более была выражена гипоксемия, тем больше -- удельная масса легких. Выявлена отрицательная корреляция между удельной массой легких и статичным комплайнсом ($r = -0,50$; $p=0,0217$), положительная корреляция между удельной массой легких и ИВСВЛ ($r=0,45$; $p = 0.001$).

Таким образом, увеличение удельной массы легких более 0,20 г/мл позволяет диагностировать ОРДС (чувствительность 83%, AUC 0,88), чем больше удельная масса легких, тем ниже растяжимость легких и меньше PaO_2/FiO_2 .

3.3. Сравнение ВСВЛ, измеренной ТТД, с данными количественной КТ

У 39 больных для оценки выраженности отека легких выполнено измерение ВСВЛ методом ТТД. Медиана ИВСВЛ у больных ОДН составила: 9,9 (МКИ 8,4-13) мл/кг. У 30 из 39 больных во время исследования проводилась ИВЛ. Не выявлено статистически значимых различий у больных, которым проводилась и не проводилась ИВЛ, в величине ИВСВЛ (соответственно, 9,9 (МКИ 6,7-12,1) мл/кг и 9,6 (МКИ 8,4-13,7) мл/кг) и выраженности артериальной гипоксемии (PaO_2/FiO_2) (соответственно, 138 (МКИ 118-180) и 197 (МКИ 153-235)).

Чувствительность определения ИВСВЛ в диагностике отека легких у больных, у которых отек легких был диагностирован визуально по данным КТ, составила 80%, специфичность 100%, AUC 0,82 (SE 0,1), точка раздела -- 8,9 мл/кг (рис. 13).

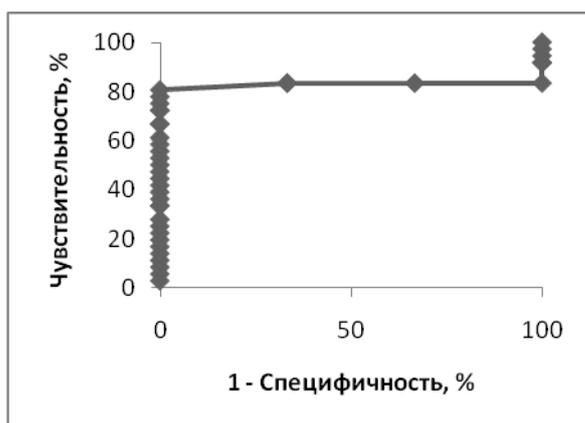


Рисунок 13. ROC-кривая измерения индекса ВСВЛ при диагностике отека легких (AUC 0,82).

ВСВЛ коррелировала с массой легких, определенной с помощью количественной КТ ($r = 0,69$; $p = 0,001$), при этом масса легких превышала ВСВЛ (рис. 14):

$$\text{Масса легких} = 0,9517 * \text{ВСВЛ} + 559 \text{ мл.}$$

Методом Бленда-Альтмана (рис. 15) установлено, что систематическая ошибка составляла 519 мл. Пределы соглашения (LOA) были от 1228 мл до -190 мл. Процентная ошибка составила 57%.

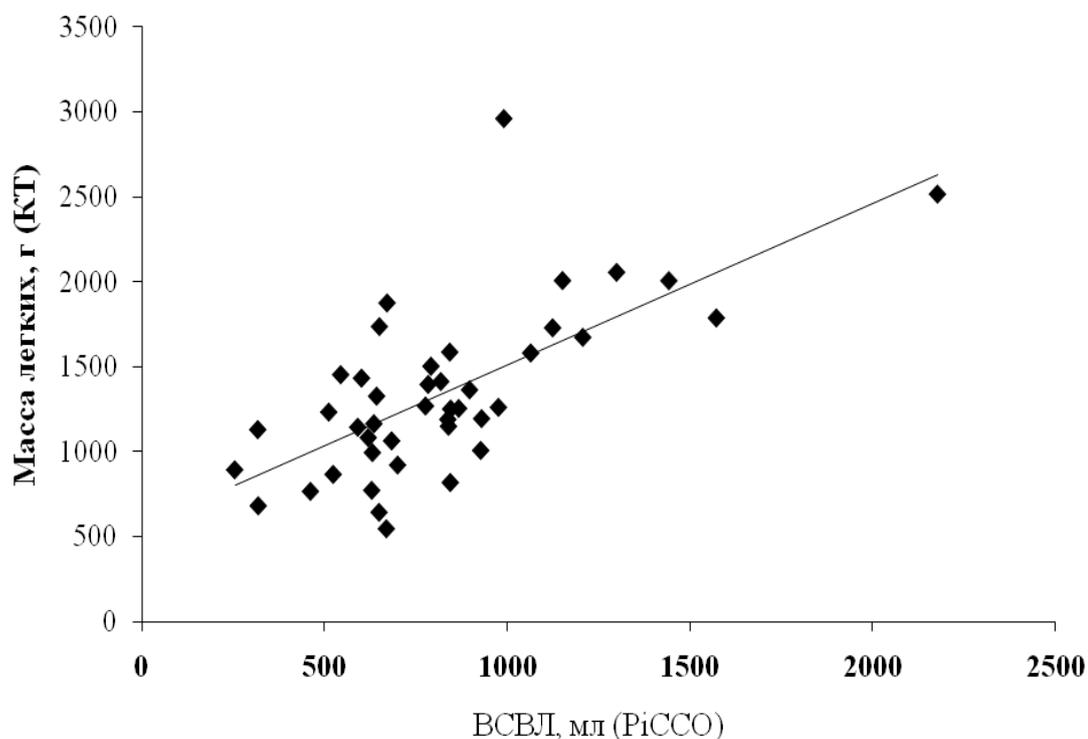


Рисунок 14. Корреляция между ВСВЛ и массой легких, рассчитанной по КТ (n = 54).

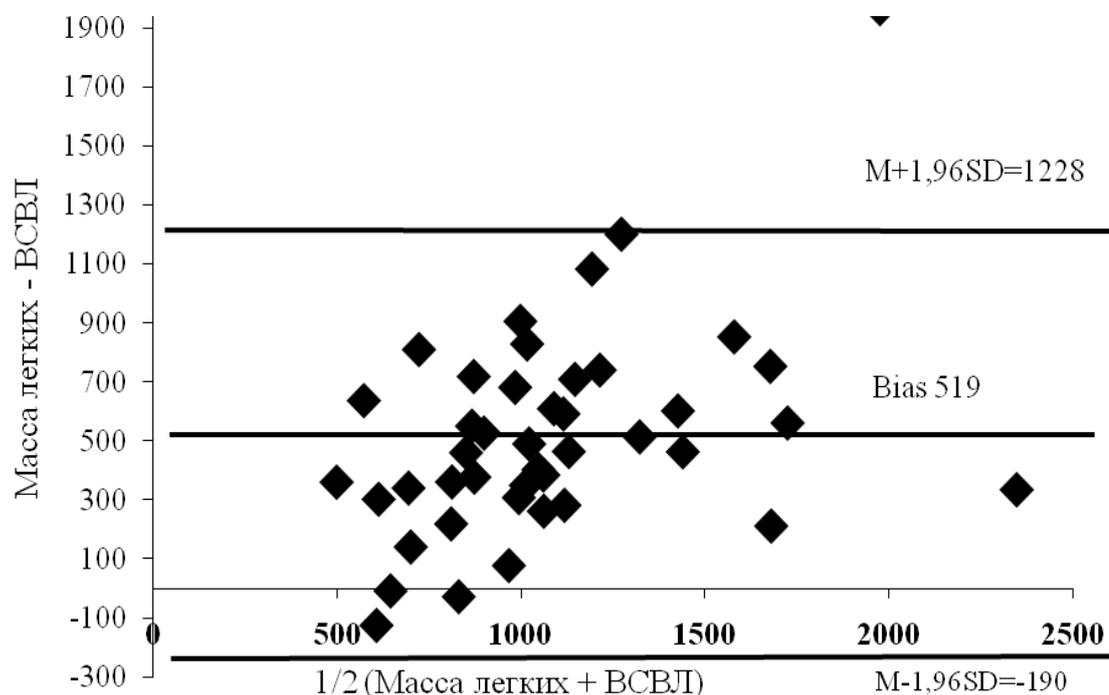


Рисунок 15. Сравнение методом Бленд-Альмана ВСВЛ с массой легких.

Выявлена корреляция между удельной массой легких и ИВСВЛ ($r = 0,45$; $p = 0,001$). Не найдено корреляции между PaO_2/FiO_2 и ИВСВЛ ($r = -0,11$; $p > 0,05$). Не выявлено значимых различий между ИВСВЛ у больных с грамотрицательной пневмонией и грибковой пневмониями, грамотрицательной пневмонией и пневмоцистной пневмонией, между грибковой и пневмоцистной пневмонией.

Таким образом, определение ИВСВЛ позволяет диагностировать ОРДС (AUC 0,82) у гематологических больных, его чувствительность выше, чем рентгенографии легких. Увеличение ИВСВЛ коррелировало с увеличением массы и удельной массы легких, что проявлялось увеличением консолидации и/или отека легких.

3.4. Рентгенография легких

3.4.1. Диагностика пневмоний

Рентгенография органов грудной клетки выполнялась при поступлении в реанимационное отделение у 54 больных. У 5 (9%) из 54 больных по данным рентгенографии выявлены очаги консолидации в легких, тогда как по данным КТ консолидация в легких выявлена у 44 (81%) из 54 больных (рис. 16). У 23 (43%) из 54 больных по данным рентгенографии легких выявлено снижение прозрачности легочных полей, у 27 (50%) -- очаговые тени, у 31 (57%) -- затемнение легочного рисунка, у 41 (75%) -- усиление легочного рисунка, у 4 (7%) -- отек легких.

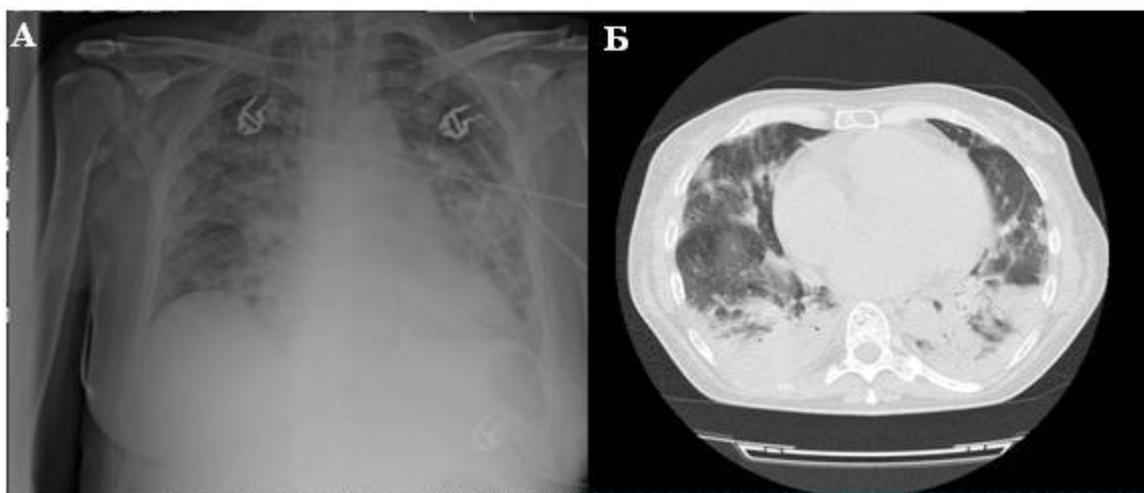


Рисунок 16. Рентгенограмма (А) и КТ (Б) легких больной с острым миелоидным лейкозом и ОДН. На рентгенограмме легочный рисунок диффузно усилен, деформирован, в прикорневых и нижних отделах с обеих сторон выявляются частично сливающиеся между собой очаговые тени, левый реберно-диафрагмальный синус частично затемнен. На КТ - на фоне диффузного обогащения легочного рисунка за счет сосудистого компонента, отмечаются участки уплотнения легочной паренхимы на всем протяжении обоих легких, с максимальными изменениями в нижних отделах обоих легких, которые консолидированы на большом протяжении с воздушной бронхограммой на фоне плотной легочной ткани, вовлечением в процесс смежных отделов плевры. В обеих плевральных полостях незначительное количество жидкости.

По данным КТ признаки отека легких были у 17 (31%) из 54 больных. Отек проявлялся изменениями по типу «матового стекла», на фоне которых у 17 больных имелись очаги консолидации, которые не выявлялись на рентгенограммах.

По данным рентгенографии легких у 30 (55%) из 54 больных была диагностирована пневмония (рис. 17), у 11 из них был обнаружен плевральный выпот, у 2 больных имелось сочетание пневмонии и пневмоторакса, у 2 -- пневмонии и отека легких.

У 19 (35%) из 54 больных с ОДН при рентгенографии поражения легких не были обнаружены, при том что у всех у них была выраженная гипоксемия (PaO_2/FiO_2 от 164 до 258, медиана 178), у 4 из них проводилась ИВЛ, а ИВСВЛ у этих 19 больных колебался от 8,3 до 12 мл/кг, медиана 10 мл/кг.

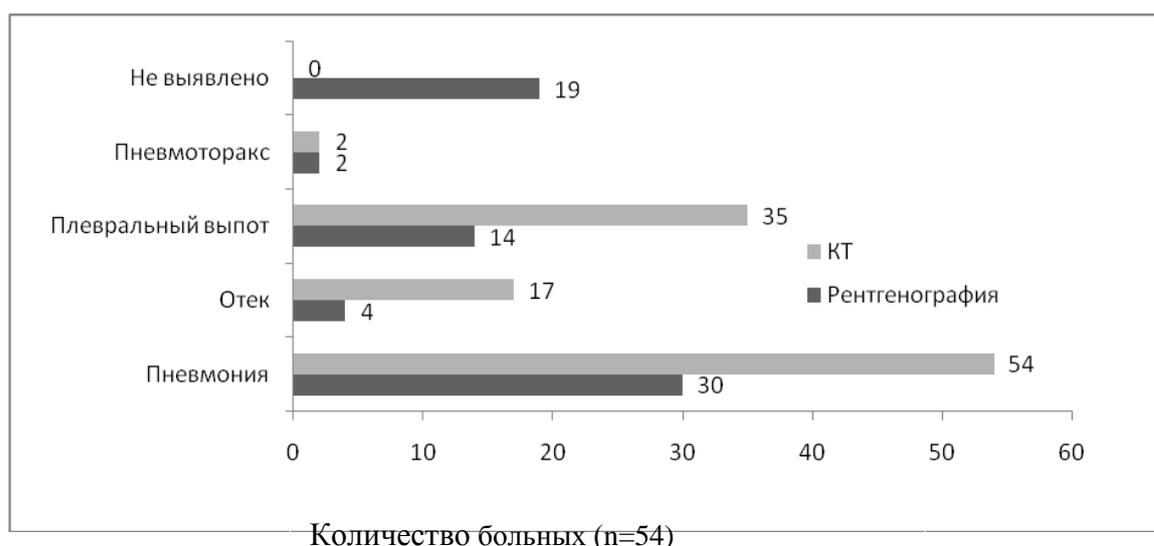


Рисунок 17. Изменения в легких по данным рентгенографии и КТ, выявленные у 54 больных гемобластозами и ОДН.

Чувствительность метода рентгенографии легких у больных гемобластозами с ОДН в диагностике пневмонии составила 72%, специфичность - 81%. Чувствительность рентгенографии при диагностике пневмонии на 13% меньше, чем определение удельной массы легких с помощью количественной КТ.

Таким образом, почти у трети больных с помощью рентгенографии отдельные виды поражений легких не были выявлены. Метод рентгенографии имеет низкую точность в диагностике пневмоний у больных гемобластозами.

3.4.2. Определение плеврального выпота и пневмоторакса

Плевральный выпот, по данным рентгенографии, выявлен у 14 (26%) из 54 больных, тогда как по КТ легких плевральный выпот диагностирован у 35 (65%) из 54 больных (рис. 18).

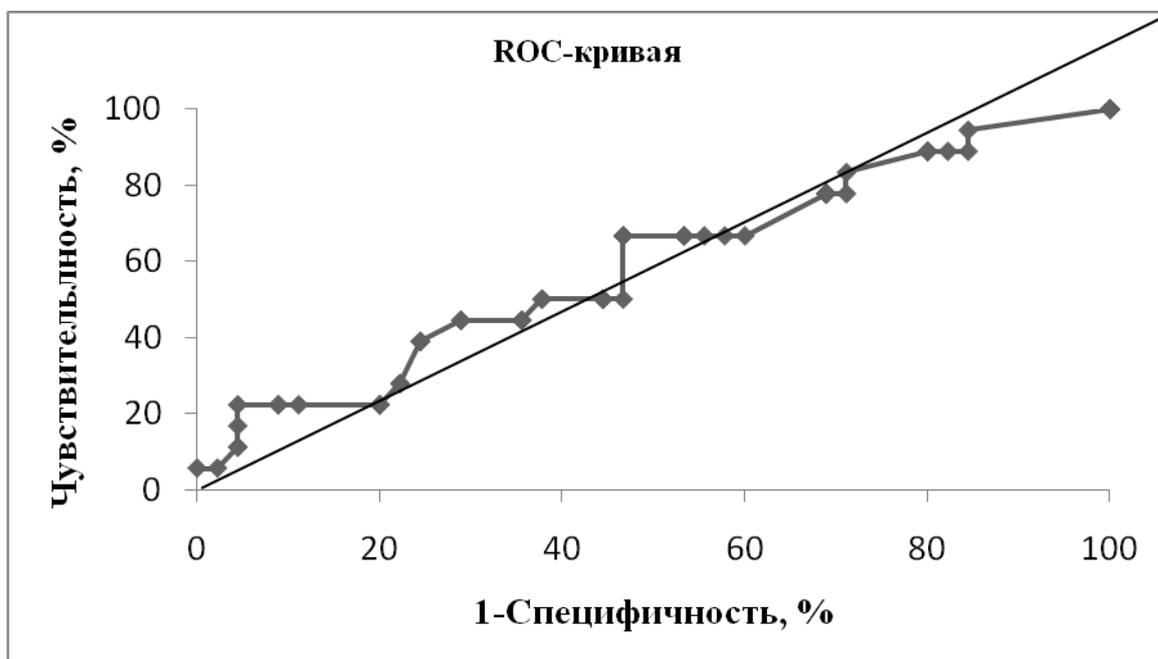


Рисунок 18. ROC-кривая выявления плеврального выпота при рентгенографии.

Больным, у которых не был диагностирован плевральный выпот, рентгенограммы интерпретировались как консолидация, затемнение легочного рисунка. Чувствительность рентгенографии в диагностике плеврального выпота у гематологических больных составила 65%, специфичность -- 55%, AUC 0,6 (SE 0,1) (рис. 18). 11 из 14 больных с плевральным выпотом диагностирована пневмония. ВСВЛ, определенная с помощью ГТД, у больных с плевральным выпотом по данным рентгенографии составила: медиана 9,8 (МКИ 8-12,1) мл/кг. PaO_2/FiO_2 составил: медиана 278 (МКИ 113-284). 5 из 14 больных проводилась ИВЛ.

Пневмоторакс, по данным рентгенографии и КТ, выявлен у 2 (2,7%) из 54 больных (рис. 19). На фронтальных рентгенограммах у больных с пневмотораксом отмечался коллапс легкого. По данным КТ легких у этих больных в верхних, боковых и базальных отделах левого легкого определялся воздух.

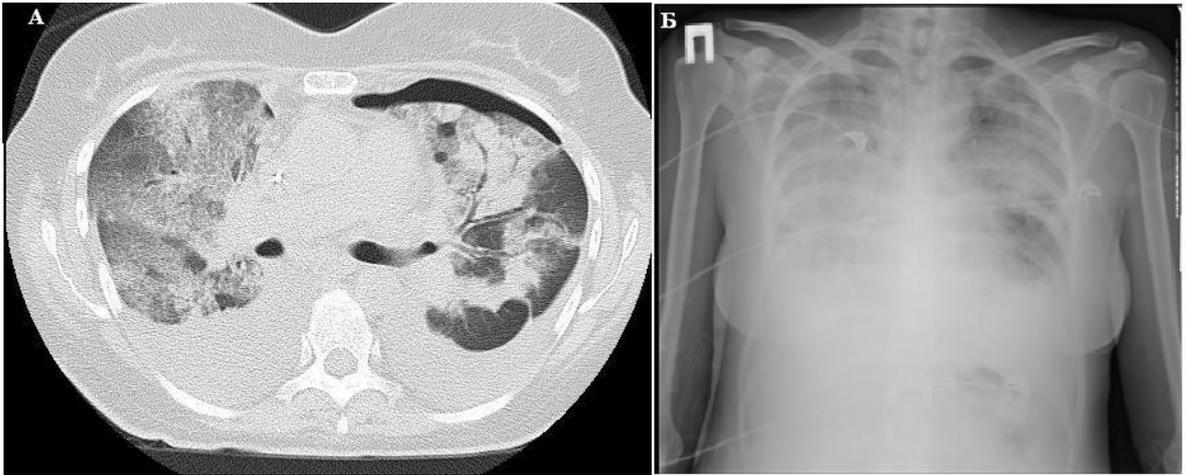


Рисунок 19. А. КТ больного с пневмотораксом. Б. Рентгенограмма больного с пневмотораксом.

3.5. Оценка тяжести поражения легких по шкале Murray

Поражение легких средней степени тяжести (0,1-2,5 балла) было у 28 из 54 больных, тяжелое поражение легких ($\geq 2,5$ балла) выявлено у 26 из 54 больных. Чувствительность метода при ОДН составила 70%, специфичность - 100%, AUC 0,7 (SE 0,12). Оптимальный порог между поражением легких средней тяжести и тяжелым 2,25 (рис. 20).

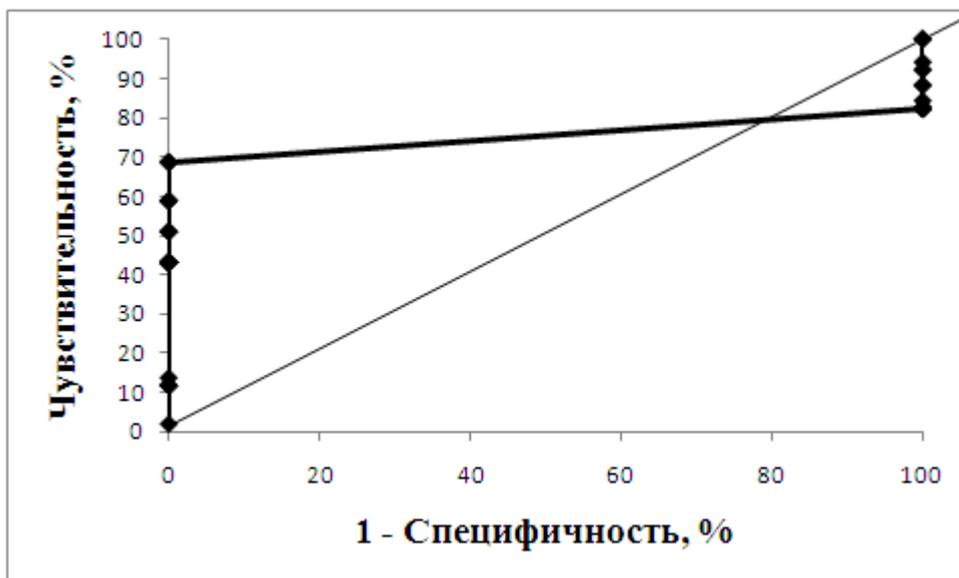


Рисунок 20. ROC-кривая оценки поражения легких методом Murray (AUC 0,7)

Не выявлено статистически значимых различий в ИВСВЛ у больных с тяжелым и средней степенью поражения легких (соответственно, медианы 9,9 (МКИ 9,1-12) мл/кг против 9,9 (МКИ 6,7-14,1) мл/кг, но имелись значимые различия между этими группами по PaO_2/FiO_2 (медианы 143 (МКИ 109-173) и 233 (МКИ 180-293), $p < 0,05$).

Чувствительность оценки поражения легких по методу J. Murray и соавт. [89], была на 2% меньше, чем рентгенографии, на 12% меньше, чем при измерении ИВСВЛ и на 15% меньше, чем определение удельной массы легких. Специфичность метода на 19% больше, чем рентгенографии легких.

3.6. Ультразвуковое сканирование легких у больных гемобластозами

3.6.1. Общие данные

УЗИЛ проведено у всех 54 больных, включенных в исследование. Проводили оценку В-линий, областей с А-линиями, консолидацией, динамичная и статичной бронхограммами (рис. 21) [81]. Проводилась суммация по отдельности областей с А-линиями, с консолидацией, с динамичной бронхограммой, со статичной бронхограммой, суммировалось количество В-линий.



Рисунок 21. Признаки, выявленные при УЗИЛ. А. А-линии. Присутствуют в нормальной легочной ткани и при плевнотораксе. Б. В-линии. Присутствуют при отеке легочной ткани. В норме бывает до 3-х В-линий во всех межреберьях. В. УЗИЛ больного с пневмонией, на которой видны консолидация, бронхограмма, плевральный выпот.

Медиана количества областей с А-линиями составила 16 (МКИ 9-24), медиана количества областей с консолидацией -- 2 (МКИ 0-6), медиана количества областей с

динамичной и статичной бронхограммами: 18 (МКИ 13-26) и 0 (МКИ 0-3), медиана общего количества В-линий составила 19 (МКИ 9-37).

Таким образом, у больных с ОДН ультразвуковая картина легких характеризовалась появлением значительного количества В-линий, зон консолидации и динамичной и статичной бронхограмм.

3.6.2. Ультразвуковые признаки, выявленные при сканировании различных областей грудной клетки

При УЗИЛ выявлено различие в количестве ультразвуковых признаков между передней поверхностью, в которую вошли исследования межреберных промежутков по парастернальной и среднеключичной линиям, и боковой областями сканирования, включавшую межреберные промежутки по передней, средней и задней подмышечным линиям (рис. 22.). Выявлены статистически значимые различия между количеством В-линий при сканировании передней и боковой поверхностей грудной клетки ($p < 0,05$) (рис. 22 А). Медианы количества В-линий при сканировании по передней и боковой поверхностям грудной клетки составили, соответственно, 3 (МКИ 0 - 12) и 14 (МКИ 2 - 26). Выявлены также различия между количеством областей с консолидацией при сканировании по передней и боковой поверхностям грудной клетки ($p < 0,05$) (рис. 22Б) Областей с консолидацией при сканировании по передней поверхности не выявлено. Медиана количества областей с консолидацией при сканировании боковой поверхности грудной клетки составила 1 (МКИ 0 - 4,8). Выявлены значимые различия ($p < 0,05$) в количестве областей с динамичной и статичной бронхограммами при сканировании по передней и боковой поверхностям грудной клетки (рис. 22. В, Г): для динамичной бронхограммы, соответственно, медианы 5 (МКИ 2-8) и 12 (МКИ 6-19); для статичной 0 и 0 (МКИ 0-2). При сканировании передней поверхности грудной клетки областей со статичной бронхограммой не выявлено. Не выявлено значимых различий в количестве областей А-линий при сканировании по передней и боковой поверхностям грудной клетки (рис. 22 Д). Медианы количества областей с А-линиями при сканировании передней и боковой поверхностей грудной клетки: 8 (МКИ 4-12) и 5,5 (МКИ 1-12,75).

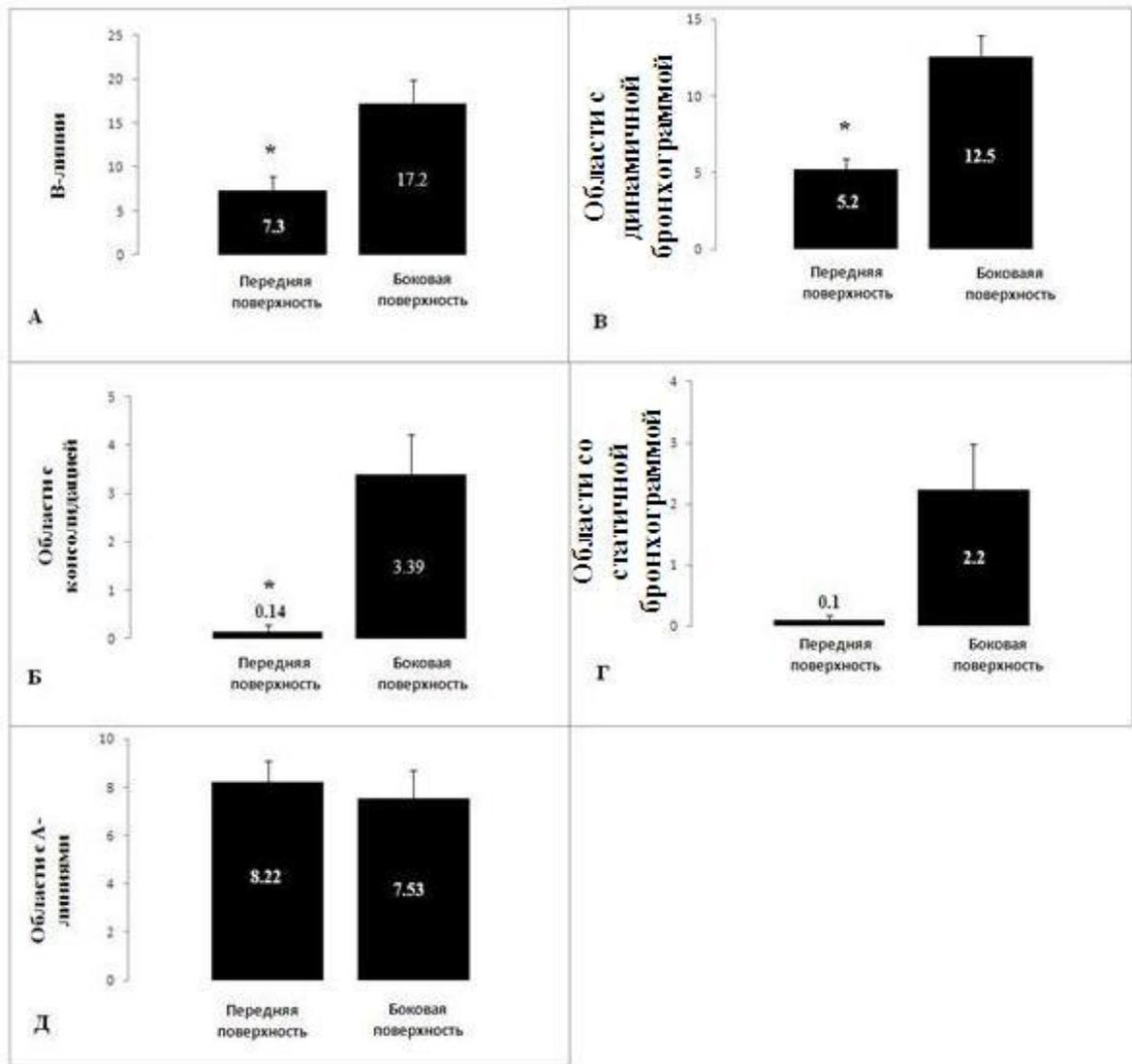


Рисунок 22. Ультразвуковые признаки при сканировании передней и боковой поверхностей грудной клетки. (данные приведены в медианах) А. Различие между количеством В-линий. Б. Различие между количеством областей с консолидацией В. Различие между количеством областей с динамичной бронхограммой. Г. Различие между количеством областей со статичной бронхограммой. Д. Различия между количеством областей с А-линиями ($p > 0,05$). * - $p < 0,05$.

Таким образом, наибольшие изменения были выявлены при сканировании по боковым поверхностям грудной клетки.

3.6.3 Выявленные ультразвуковые признаки и величина коэффициента оксигенации у больных с ОДН

Исследовались корреляции между частотой выявления разных ультразвуковых признаков и коэффициентом оксигенации (PaO_2/FiO_2), характеризующим выраженность артериальной гипоксемии у больных с ОДН.

Не выявлено связи между количеством выявленных областей с А-линиями и PaO_2/FiO_2 , количеством В-линий и PaO_2/FiO_2 , между количеством областей с консолидацией и PaO_2/FiO_2 , между количеством областей с динамичной и статичной бронхограммами и PaO_2/FiO_2 .

Таким образом, изменение PaO_2/FiO_2 у больных с ОДН не коррелировало с количеством ультразвуковых признаков.

3.6.4. Оценка количества В-линий в диагностике пневмонии

При УЗИЛ выявленные В-линии суммировались. Под интерстициальным поражением легких понималось обнаружение более трех В-линий [81].

У 48 (89%) из 54 больных ОДН с гемобластозами было обнаружено более трех В-линий. Не было различий в количестве В-линий между больными, которым проводилась ИВЛ и которые находились на спонтанном дыхании: медиана количества В-линий у больных, которым проводилась ИВЛ, составила: 16,5 (МКИ 5-24,4), а у больных, которым ИВЛ не проводилась, -- 20 (МКИ 10,75-39) ($p > 0,05$). Не выявлено значимых различий в количестве областей с А-линиями между больными, которым проводилась ИВЛ, и больными, которым ИВЛ не проводилась: медианы, соответственно, 19 (МКИ 11 - 28) и 12 (МКИ 8 - 23). Не выявлено также и значимых различий в количестве областей с консолидацией между больными, которым проводилась ИВЛ, и больными, которым ИВЛ не проводилась: медианы, соответственно, 2 (МКИ 2 - 5) и 1 (МКИ 0 - 8). Не выявлено различий в количестве областей с динамичной и статичной бронхограммами между больными с ОДН, которым проводилась и не проводилась ИВЛ. Медиана областей с динамичной и

статичной бронхограммами у больных ОДН, которым проводилась ИВЛ, и больным ОДН, которым ИВЛ не проводилась, составили: 17 (МКИ 10 -- 24) и 21 (МКИ 13 -- 26); 1 (МКИ 0-4) и 0 (МКИ 0-2).

У 6 из 54 больных выявлено менее трех В-линий, у 5 из них проводилась ИВЛ, коэффициент оксигенации составил: медиана 181 (МКИ 140-226).

Чувствительность УЗИЛ в диагностике пневмоний с помощью оценки количества В-линий составила 78%, специфичность -- 70%, AUC 0,7 (SE 0,17), оптимальный порог диагностики пневмонии равен 9 В-линиям (рис.23). Во всех случаях диагноз пневмонии подтверждался или отвергался данными КТ исследования.

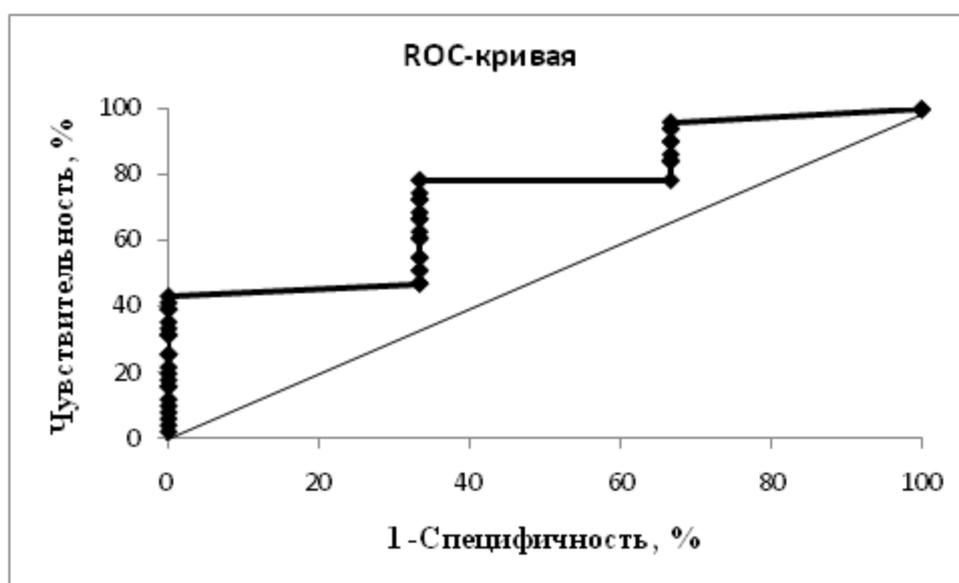


Рисунок 23. ROC-кривая в диагностике пневмонии с помощью оценки общего количества В-линий (AUC 0,7).

Таким образом, при ультразвуковой диагностике пневмоний у больных гемобластозами наиболее информативным признаком явилось количество В-линий. Оценка общего количества В-линий на 8% чувствительнее и 35% специфичнее, чем рентгенография легких и имела хорошую прогностическую ценность.

3.6.5. Ультразвуковые признаки и величина ВСВЛ

У 39 из 54 больных наряду с УЗИЛ выполнено измерение ВСВЛ методом ТТД. При сравнении ИВСВЛ с количеством В-линий найдена прямая корреляция между ними ($r=0,40$; $p<0,05$). Медиана В-линий составила: 18 (МКИ 5-37), медиана индекса ВСВЛ - 9,9 (МКИ 8,2-12,8) мл/кг. Не найдено корреляции между ИВСВЛ и количеством обнаруженных у больных А-линий, между ИВСВЛ и количеством областей с консолидацией, между ИВСВЛ и количеством областей с динамичной бронхограммой, между ИВСВЛ и количеством областей со статичной бронхограммой.

Таким образом, увеличение ВСВЛ сопровождалось увеличением количества В-линий. Количество других ультразвуковых признаков (области с А-линиями, области с динамичной и статичной бронхограммами, области с консолидацией) статистически значимо не менялось.

3.6.6. Сравнение визуальной оценки КТ и УЗИЛ

Ультразвуковые признаков различались значимо между больными, у которых при КТ преимущественно выявлялась консолидация без отека легких, по сравнению с больными, у которых наряду с консолидацией выявлялись также КТ-признаки отека легких (рис.24).

Медианы количества областей с А-линиями составили, соответственно, 20 (МКИ 10 - 31) и 9 (МКИ 5 - 18) ($p<0,05$), медианы количества областей с консолидацией, выявленных с помощью УЗИЛ, -- соответственно, 4 (МКИ 1 - 9) и 1 (МКИ 0 - 3) ($p<0,05$), количество областей со статичной бронхограммой - 5 (МКИ 4 - 9,5) и 2,5 (МКИ 2-3) ($p<0,05$), количество В-линий -- 14 (МКИ 5 - 20) и 38 (МКИ 18 - 45). Количество областей с динамичной бронхограммой между больными значимо не различалось 18 (МКИ 12 - 25) и 22 (МКИ 15,25 - 26,5).



Рисунок 24. Сравнение данных исследований больных с консолидацией и больных с консолидацией и отеком легких. А. КТ. Б. Рентгенограммы. В. УЗИЛ.

Таким образом, у больных с ОДН при выявлении с помощью КТ наряду с консолидацией легких признаков отека при УЗИЛ выявляется больше В-линий, меньше областей с А-линиями, большее количество зон консолидации и со статичной бронхограммой.

3.6.7. Сопоставление выявленных ультразвуковых признаков с данными количественной оценки КТ легких

Количество областей с А-линиями. У больных с ОДН выявлены корреляции между количеством областей с А-линиями и объемом гипервентилируемых регионов легких ($r=0,40$; $p<0,05$), между количеством областей с А-линиями и объемом нормально вентилируемых регионов легких ($r=0,60$; $p=0,001$), между количеством областей с А-линиями и общим объемом легких ($r=0,50$; $p=0,001$), между количеством областей с А-линиями и объемом плохо вентилируемых регионов легких ($r= -0,40$; $p=0,001$), т.е. чем меньше было А-линий, тем больше объем плохо вентилируемых участков или наоборот.

Не выявлено корреляций количества областей с А-линиями с массой гипервентилируемых регионов легких и общей массой легких. Найдена прямая корреляция между количеством областей с А-линиями и массой нормально вентилируемых регионов легких ($r = 0,50$; $p=0,001$) и обратная корреляция с массой плохо вентилируемых регионов ($r = -0,35$; $p<0,05$).

Области с консолидацией. Не найдено связи количества областей с консолидацией с объемом гипервентилируемых регионов легких, объемом нормально вентилируемых регионов легких, объемом плохо вентилируемых регионов, общим объемом легких, массой гипервентилируемых регионов легких, массой нормально вентилируемых регионов легких, массой плохо вентилируемых регионов, общей массой легких.

Области с динамичной бронхограммой. Не выявлено корреляции у больных с ОРДС между количеством областей с динамичной бронхограммой и объемом гипервентилируемых регионов легких, объемом нормально вентилируемых регионов легких, объемом плохо вентилируемых регионов легких, общим объемом легких, массой гипервентилируемых регионов легких, массой нормально вентилируемых регионов легких, массой плохо вентилируемых регионов легких, общей массой легких.

Области со статичной бронхограммой. Не найдено корреляции у больных с ОДН между количеством областей со статичной бронхограммой и объемом гипервентилируемых регионов легких, объемом нормально вентилируемых регионов

легких, объемом плохо вентилируемых регионов легких, общим объемом легких, массой гипервентилируемых регионов легких, массой нормально вентилируемых регионов легких, массой плохо вентилируемых регионов легких, общей массой легких.

Количество В-линий. У больных с ОДН выявлена корреляция между количеством выявленных В-линий и объемом плохо вентилируемых регионов легких ($r=0,4$; $p=0,001$), количеством В-линий и массой плохо вентилируемых регионов легких ($r=0,4$; $p=0,001$). Не найдены корреляции между количеством В-линий и объемом гипервентилируемых регионов легких, объемом нормально вентилируемых регионов легких, общим объемом легких, массой гипервентилируемых регионов легких, массой нормально вентилируемых регионов легких, общей массой легких.

Таким образом, развитие ОДН проявляющееся при количественной КТ легких уменьшением гипер- и нормально вентилируемых регионов легких, общего объема легких, увеличением объема и массы плохо вентилируемых регионов легких, при УЗИЛ проявляется пропорциональным уменьшением количества А-линий и увеличением В-линий. Другие ультразвуковые признаки не коррелируют с изменениями, выявляемые при количественной КТ легких.

3.6.8. Ультразвуковые признаки и этиология пневмонии у больных гемобластозами

Области с А-линиями. Статистически значимых отличий между количеством областей с А-линиями у больных с пневмонией, вызванной грамотрицательными, пневмонией, вызванной грамотрицательными бактериями и грибами не выявлено (табл. 4). Установлено, что количество областей с А-линиями у больных с пневмонией, вызванной грамотрицательными бактериями, было больше, чем у больных с пневмонией, вызванной пневмоцистами ($p=0,001$). Не выявлено различий между количеством областей с А-линиями у больных с пневмонией, вызванной пневмоцистами и грибами. Пневмония, вызванная пневмоцистами, отличалась от пневмонии, вызванной грибами, меньшим количеством областей с А-линиями ($p<0,05$).

Таким образом, количество областей с А-линиями у больных с пневмонией, вызванной грамотрицательными бактериями больше, чем при пневмониях, вызванных пневмоцистами.

Количество В-линий. Количество всех В-линий у больных с пневмониями, вызванными грамотрицательными бактериями, значимо было меньше (табл. 4), чем у больных с пневмониями, вызванными грибами и пневмоцистами ($p < 0,05$).

Не было различий между общим количеством В-линий у больных с пневмониями, вызванных пневмоцистами, грибами.

Таким образом, количество В-линий было достоверно меньше при пневмонии, вызванной грамотрицательными бактериями, чем у больных с пневмонией, вызванной пневмоцистами и грибами.

Таблица 4. Ультразвуковые признаки и этиология пневмоний. Данные приведены в виде медианы (МКИ 25% и 75%)

Признаки	Грамотрицательные бактерии	<i>Pneumocystis jiroveci</i>	Грибы
А-линии	21 (13-24)*	10 (5-18)*,**	16 (8-25)**
В-линии	15 (6-33)*	40 (30-52)*	32 (23-47)*
Консолидация	4 (3-9)	3,5 (2-4)	10 (5-14,5)
Динамичная бронхограмма	17 (13-24)*	24 (15-32)*	19 (13-30)
Статичная бронхограмма	5 (3-10,25)	1 (1-2)	8 (3-12)

Примечание: различия между количеством ультразвуковых признаков у больных с пневмониями, вызванными грамотрицательными бактериями, и пневмониями, вызванными, и пневмоцистами (*- $p < 0,05$); различие между количеством признаков у больных с пневмониями, вызванными пневмоцистами и грибами (**- $p < 0,05$)

Учитывая, что было выявлены различия между количеством В-линий у больных с пневмониями, вызванными грамотрицательными бактериями, и больных с пневмониями, вызванными пневмоцистами, проведен ROC-анализ диагностики пневмоцистной пневмонии с помощью подсчета количества В-линий. Чувствительность диагностики пневмоцистной пневмонии с помощью подсчета суммы

В-линий составила 75%, специфичность 65%, площадь под кривой (AUC) 0,65. Метод обладает средним качеством в диагностике пневмоцистной пневмонии. Оптимальный порог -- 25 В-линий (рис. 25).

Таким образом, при выявлении у больного областей с динамичной бронхограммой и более 25 В-линий высока вероятность пневмоцистной пневмонии.

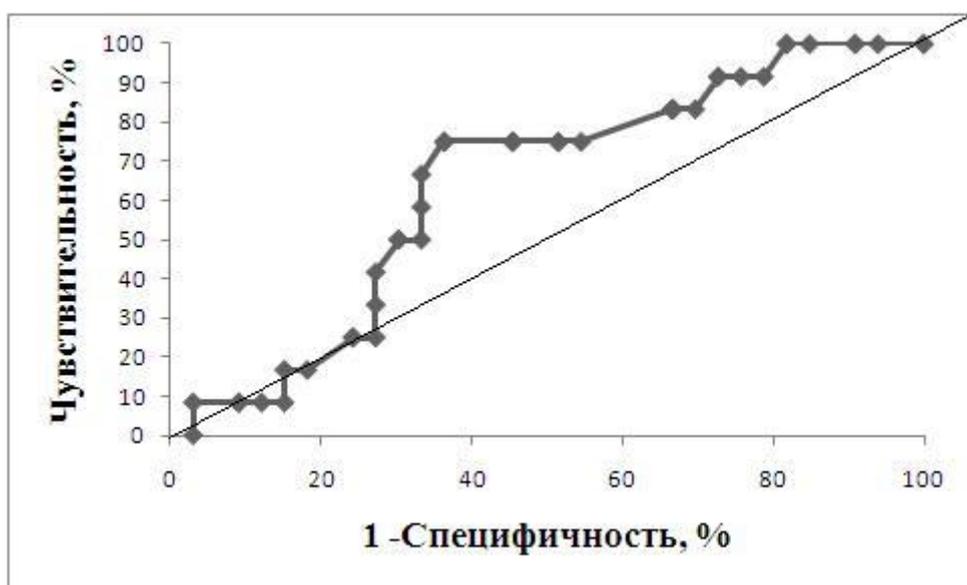


Рисунок 25. ROC-кривая диагностики пневмоцистной пневмонии с помощью подсчета количества В-линий (AUC 0,65).

Области консолидации и области со статичной бронхограммой. Количество областей с зонами консолидации и статичной бронхограммы значимо не различались при пневмониях различных этиологии (табл. 4).

Области с динамичной бронхограммой. Количество областей с динамичной бронхограммой было меньше у больных с пневмониями, вызванными грамотрицательными бактериями, чем у больных с пневмониями, вызванных пневмоцистами ($p < 0,05$). Не было различий между количеством областей с динамичной бронхограммой у больных с пневмониями, вызванными грамотрицательными бактериями и грибами, пневмоцистами (табл. 4).

Таким образом, при УЗИЛ у больных с гемобластозами и ОДН при наличии областей с динамичной бронхограммой с комбинацией В-линий в сумме более 25, т.е. преобладание отека легочной ткани, наиболее вероятен диагноз пневмонии, вызванной

пневмоцистами. А при получении суммы В-линий менее 25 наиболее вероятна бактериальная пневмония.

3.6.9. Изменения ультразвуковых признаков при лечении больных

Подсчет количества ультразвуковых признаков при разном ПДКВ проведен у 14 больных с ОДН, которым проводилась ИВЛ. Исследование проводилось в условиях седации диазепамом со скоростью введения от 0,09 до 0,12 мг/кг/час, миоплегии рокуронием бромида со скоростью введения 0,3-0,6 мг/кг/час. Параметры ИВЛ были следующими: вентиляция в режиме контроля по заданному объему, дыхательный объем - 6 мл/кг, ЧДД 16-20 в мин, давление плато -- 30-35 см.водн. ст. Оценка ультразвуковых признаков проводилась у больных с ОДН сначала при ПДКВ 5 см.водн.ст., а затем после проведения ИВЛ в течении 4 часов -- при ПДКВ 15 см.водн.ст.

Не выявлено различий между PaO_2/FiO_2 при проведении ИВЛ с ПДКВ 5 см.водн.ст. и 15 см.водн.ст. ($p>0,05$). Не выявлено отличий между количеством областей с А-линиями, количеством областей с консолидацией, количеством областей с динамичной бронхограммой, количеством В-линий у больных с ОДН при проведении ИВЛ с ПДКВ 5 и 15 см.водн.ст. ($p>0,05$).



Рисунок 26. Изменения в нижних отделах левого легкого при УЗИЛ в 5 межреберье у больного с ОДН до (А) и после (Б) лечения. А - консолидация легочной ткани. Б - А-линия, вариант нормы.

С помощью УЗИЛ оценена эффективность лечения ОДН у 10 выживших больных с гемобластомами (рис. 26), у которых успешно разрешилась ОДН. У всех больных при поступлении в ОРИТ диагностирована гипоксемия, PaO_2/FiO_2 -- от 115 до 270, при КТ выявлялись билатеральные инфильтраты в легких.

При развитии ОДН у больных, по данным УЗИЛ, выявлены следующие признаки (рис 27): количество областей с А-линиями 16 (МКИ 9 - 24), областей с консолидацией 2 (МКИ 0-5,75), количество областей с динамичной бронхограммой 19 (МКИ 13-26), количество областей со статичной бронхограммой: 0 (МКИ 0-3), медиана суммы всех В-линий: 18 (МКИ 9-37).

После проведенного лечения поражений легких (антибактериальная терапия, ИВЛ, диуретическая терапия) у больных полностью регрессировала ОДН, отмечалось увеличение PaO_2/FiO_2 с 167 (МКИ 132-240) до 372 (МКИ 347-428) ($p < 0,05$) (рис. 27). По данным визуальной оценки КТ-легких выявлено уменьшение очагов консолидации у больных с консолидацией и полное исчезновение отека легких. У всех больных была успешно завершена ИВЛ.

После лечения ОДН у больных гемобластомами при УЗИЛ выявлены различия между количеством ультразвуковых признаков, обнаруженных до лечения: увеличение количества областей с А-линиями ($p < 0,05$) (рис. 27. А), уменьшилось количество зон консолидации ($p < 0,05$) (рис. 27 Б), областей с динамичной бронхограммой ($p < 0,05$) (рис. 27 В), статичной бронхограммой ($p < 0,05$) (рис. 27 Г), количество В-линий ($p < 0,05$) (рис. 27 Д).

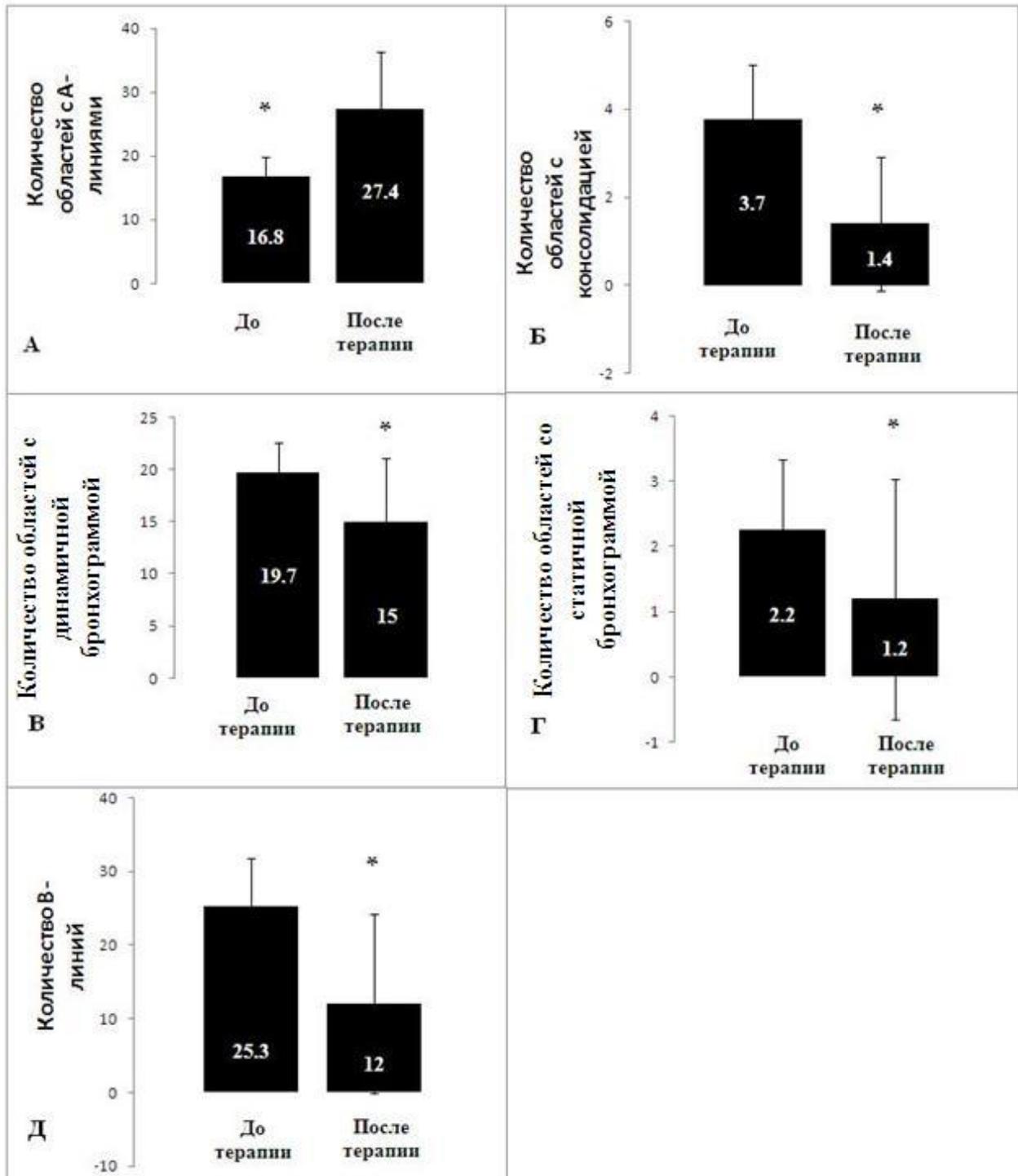


Рисунок 27. Ультразвуковые признаки у больных ОДН (n=10) до и после лечения. Данные приведены в М (среднее) и минимум-максимум.

Не выявлено различий в ИВСВЛ у больных до и после лечения ОДН: соответственно, 9,9 (МКИ 8,2-12,8) мл/кг и 8,7 (МКИ 8,4-9,6) мл/кг.

Таким образом, у больных ОДН в результате лечения отмечалось увеличение PaO_2/FiO_2 до нормальных значений, улучшение картины по данным визуальной оценки

КТ, по данным УЗИЛ - уменьшение количества В-линий, областей с зонами консолидации, статичной и динамичной бронхограмм, увеличение количества областей с А-линиями, ИВСВЛ значимо не изменился.

3.6.10. Оценка объема плеврального выпота с помощью УЗИЛ

Плевральный выпот выявлен у 37 из 54 больных. Чувствительность метода оценки плеврального выпота с помощью УЗИЛ по сравнению с КТ составила 95%, специфичность -- 90%, точность теста -- 96%. Объем плеврального выпота по УЗИЛ составил: справа - медиана 189 (МКИ 127-282) мл, слева - 166 (МКИ 114-256) мл. По данным КТ, объем плеврального выпота составил: справа - медиана 150 (МКИ 50-262) мл, слева - медиана 150 (МКИ 70-300) мл. Найдена корреляция между объемами плеврального выпота, оцененными с помощью УЗИ и КТ ($r=0,6$; $p=0,001$) (рис. 28).

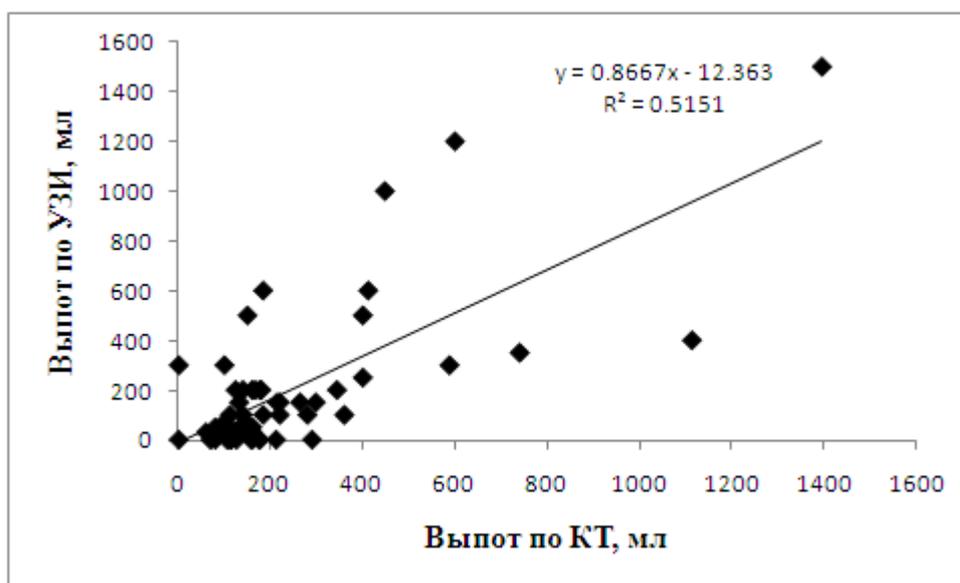


Рисунок 28. Корреляция объемов плеврального выпота, измеренных с помощью УЗИ и КТ ($r=0,60$; $p=0,001$).

Сравнение плеврального выпота по УЗИ и КТ с помощью метода Бленд-Альтмана [32] показало процентную ошибку 29%, что меньше допустимых 30% по методу Critchley и Critchley [48], и свидетельствует, что оба метода определяют один и тот же параметр (рис. 29).

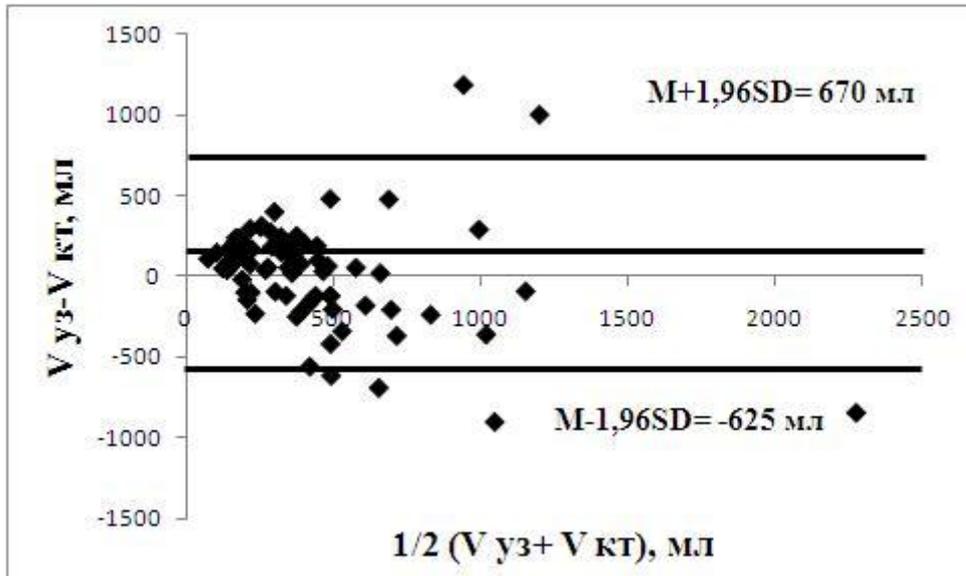


Рисунок 29. Сравнение объема плеврального выпота, измеренного с помощью УЗИ и КТ. V-объем плеврального выпота.

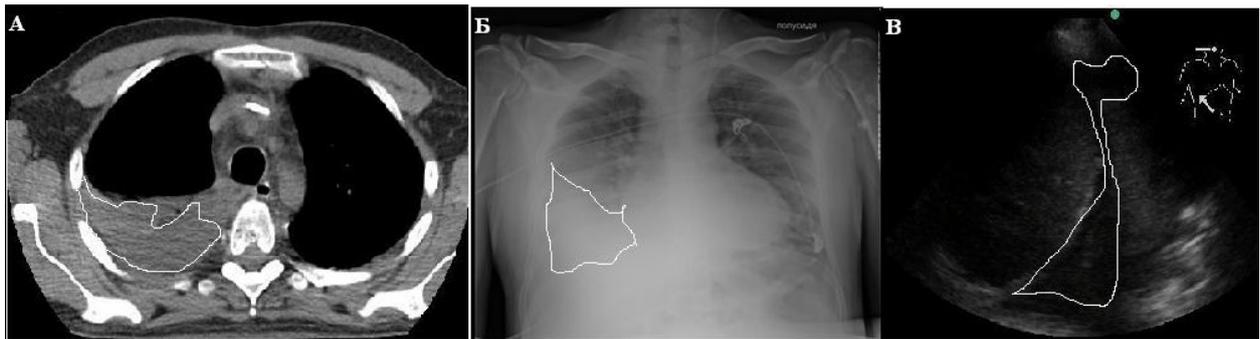


Рисунок 30. Больной с правосторонним плевральным выпотом. А - КТ. Б - рентгенография. В - УЗИЛ. Белой линией обведен плевральный выпот.

Оценка плеврального выпота с помощью УЗИ была более чувствительным методом, чем рентгенография на 30%.

Таким образом, УЗИ позволяет выявлять плевральных выпот у больных гемобластозами (рис. 30), и является чувствительным и специфичным методом. По сравнению с КТ УЗИ несколько завышало объем плеврального выпота.

3.6.12. Диагностика пневмоторакса с помощью УЗИЛ

У 2 из 54 больных был выявлен свободный воздух в грудной клетке. У одного больного выявлен пневмоторакс после плевростомии слева, у другого больного была баротравма при проведении ИВЛ. У одной больной диагностирована подкожная эмфизема (рис. 31), в связи с чем визуализация при сканировании передней поверхности была затруднена.

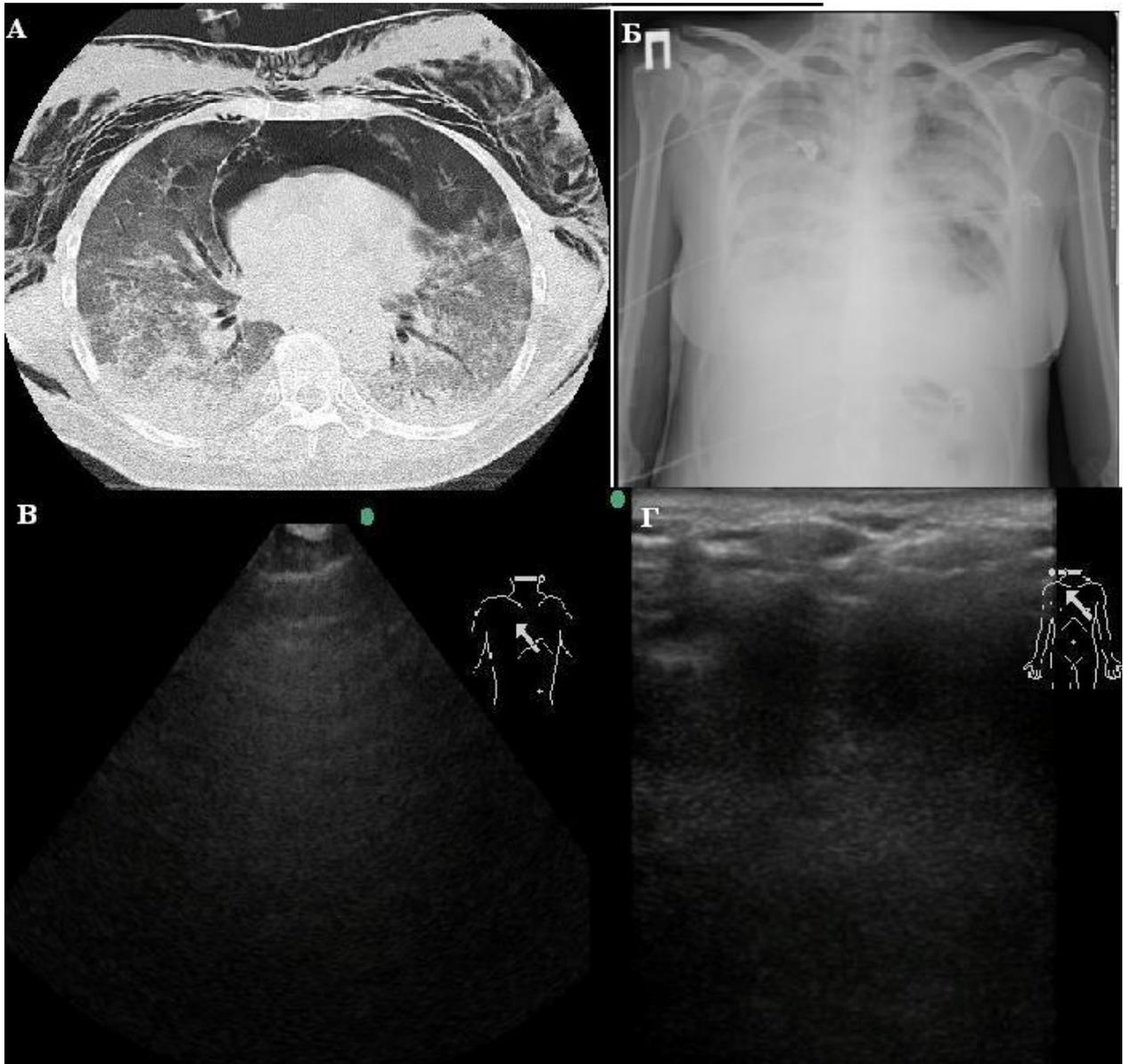


Рисунок 31. Пневмоторакс, подкожная и межмышечная эмфизема у больной с ОДН, диагностированные с помощью разных методов. А. На КТ видны подкожная, межмышечная эмфизема, пневмомедиастинум, пневмоторакс. Б. На рентгенограмме признаки подкожной эмфиземы, пневмоторакса. В. При УЗИ датчиком 1-5 МГц

отсутствуют ультразвуковые признаки. Г. При УЗИ датчиком 10 МГц визуализируется кожа, отсутствует «скольжение легкого».

Наиболее выражены признаки пневмоторакса были выявлены у второго больного. При УЗИ во втором и третьем межреберьях слева по парастеральной и среднеключичной линиям выявлялись только кожа и подкожная клетчатка. «Точка легкого» определялась по передней подмышечной линии. Справа признаков пневмоторакса не выявлено по данным КТ. При УЗИЛ справа при сканировании во втором и третьем межреберьях по парастеральной и среднеключичной линиям определялись области с А-линиями, скольжение легкого.

В области пневмоторакса с помощью УЗИ при сканировании микроконвексным датчиком выявлены области с А-линиями. При сканировании линейным датчиком здорового легкого выявлено «скольжение легкого» - синхронное с дыханием движение плевры (рис. 32).

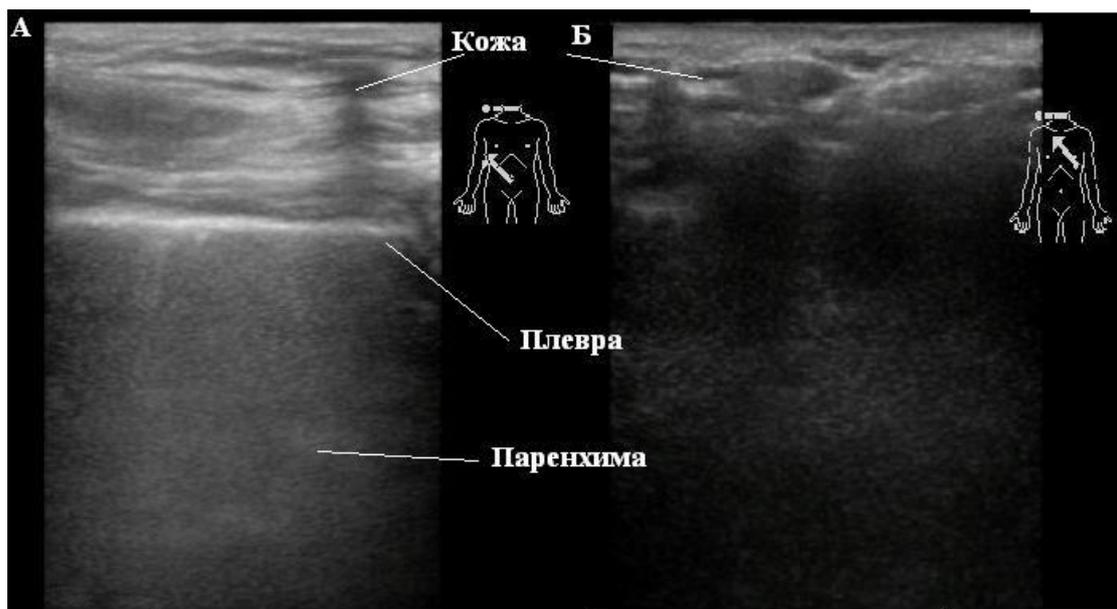


Рисунок 32. УЗИ больного без пневмоторакса (А) и больного с пневмотораксом (Б). А. При сканировании линейным датчиком в норме визуализируется кожа, подкожная клетчатка, плевра и паренхима легкого. Б. При пневмотораксе визуализируется только кожа. Визуализация других признаков затруднена.

При сканировании области проекции пневмоторакса в М-режиме наблюдаются сплошные горизонтальные линии - знак «стратосферы» (рис 33 А.). В норме данного знака нет. В норме присутствует знак «берег у моря» (рис. 33 Б).

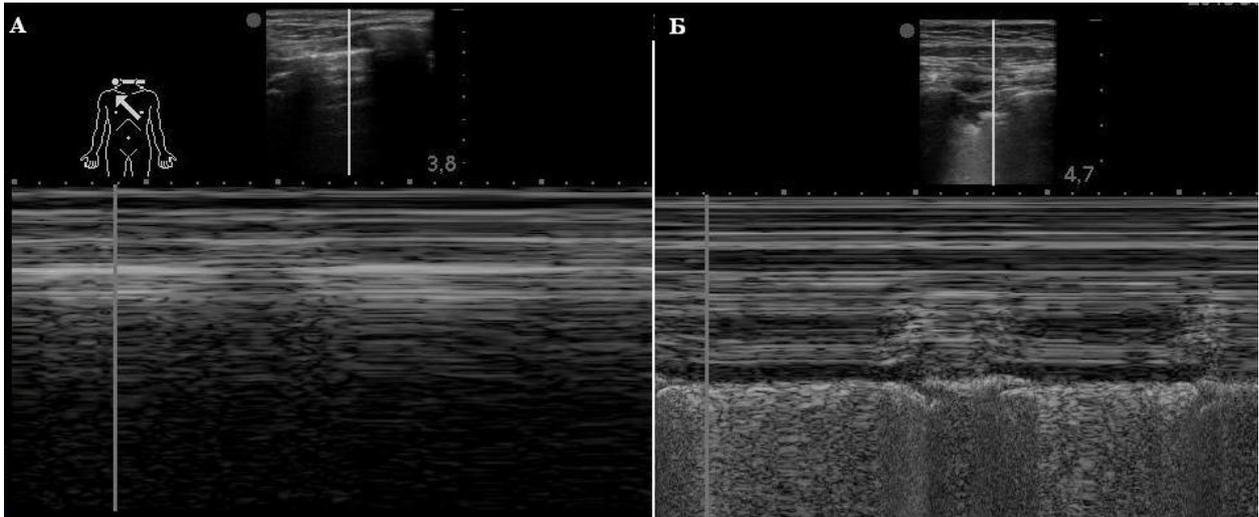


Рисунок 33. А. УЗИ больного с пневмотораксом. В М-режиме визуализируются сплошные горизонтальные линии (признак «штрих-кода» или «стратосферы»). Б. УЗИ больного без пневмоторакса. В М-режиме визуализируются «берег у моря» - горизонтальные линии от кожи, граница - плевра, далее - ткань легкого.

У одной больной выявлялась «точка легкого» при сканировании датчиком по передней подмышечной линии (рис. 34). Границей пневмоторакса была передняя подмышечная линия.

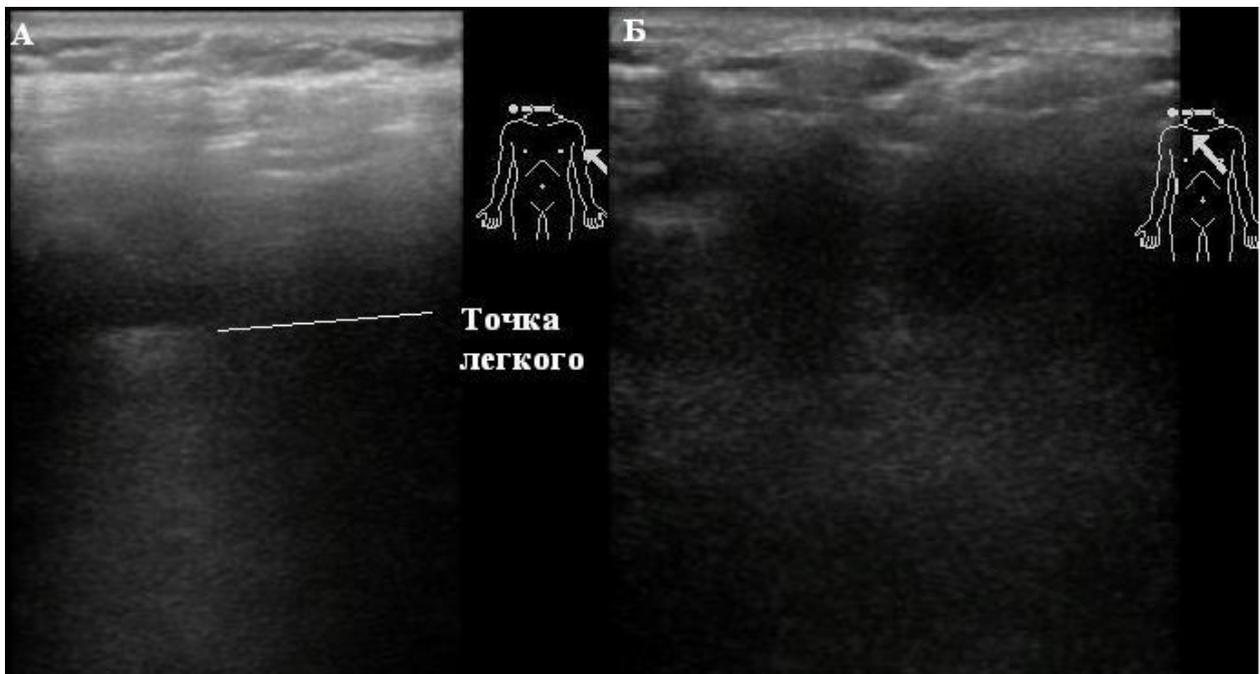


Рисунок 34. УЗИЛ больной с пневмотораксом. А. Белой линией показана «точка легкого». Б. Нет «точки легкого».

Таким образом, у больных с пневмотораксом, при наличии подкожной и межмышечной эмфиземы, визуализация ультразвуковых признаков затруднена. При сканировании визуализируется только кожа и подкожная клетчатка. У больных с пневмотораксом, при УЗИЛ выявлены следующие признаки: отсутствие «скольжения легкого», знак «стратосферы» или «штрих-код». При исследовании знак «берег у моря» свидетельствовал об отсутствии пневмоторакса «Точка легкого» является границей пневмоторакса.

3.6.13. Ограничения метода УЗИЛ

Выявлены следующие ограничения метода:

1. Отсутствие визуализации ультразвуковых признаков при пневмотораксе, подкожной эмфиземе.
2. Плохая визуализация ультразвуковых признаков при наличии у больных искусственных имплантатов в молочных железах.
3. У больных с гиперстеническим типом телосложения затруднена визуализация в связи с большим объемом грудных мышц, что требовало увеличения глубины сканирования.
4. Возможны ограничения при проведении ультразвукового сканирования при наличии дренажей у грудной полости, послеоперационных швов на грудной клетке.

3.6.7. УЗИЛ у беременных, больных гемобластозами

С 2012 по 2015 гг. обследованы 12 женщин, у которых во время беременности диагностированы гемобластоzy: у 9 - ОМЛ, у 2 - ОЛЛ, у 1 – первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома с поражением лимфатических узлов средостения. Возраст пациенток составил: от 23 до 38 лет (медиана 35 лет). Сроки гестации на момент диагностики гемобластоzy составили от 14 до 33 недель. Диагноз острого лейкоза во всех случаях был подтвержден морфологически, цитогенетически, цитохимически и иммунофенотипически. Диагноз лимфомы был установлен на

основании биопсии лимфатического узла, гистологического исследования трепанобиоптата костного мозга. Показатели гемограммы и миелограммы у больных при включении в исследование представлены в табл. 5.

Таблица 5. Показатели периферической крови и костного мозга у беременных с гемобластозами Данные в виде медианы, (минимальных–максимальных значений)

Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	Ме 2,6 (0,7-152)
Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	Ме 89 (55-280)
Гемоглобин (г/л)	Ме 99 (50-120)
Бластные клетки в периферической крови (%)	Ме 53 (0-88)
Бластные клетки в костном мозге (%)	Ме 55 (0-95)

У 11 женщин заболевание диагностировано впервые, в связи с чем им проводились индукционные курсы противоопухолевой химиотерапии (табл. 6). Одной больной продолжен курс противоопухолевой химиотерапии по программе «7+3» с идарубицином [6]. Инфекционные осложнения возникли у 5 беременных после проведенной противоопухолевой терапии, у 7 беременных во время проведения противоопухолевой терапии и проявлялись лихорадкой ($37,5^{\circ}\text{C}$ - $39,5^{\circ}\text{C}$). Рентгенография и КТ органов грудной клетки, учитывая их тератогенный и канцерогенный эффекты [19], не проводились. У 5 больных на момент развития инфекционных осложнений отмечалась глубокая нейтропения, от 0,1 до $0,3 \times 10^9/\text{л}$ нейтрофилов в периферической крови. У 7 больных был гиперлейкоцитоз (лейкоциты крови - от 30 до $152 \times 10^9/\text{л}$).

Таблица 6. Курсы противоопухолевой химиотерапии у беременных с гемобластозами [6]

№, ФИО	Диагноз	Курс противоопухолевой химиотерапии
1. ПЛВ	ОМЛ	«7+3»
2. БАЛ	ОМЛ	«7+3»
3. НАМ	ОЛЛ	ОЛЛ 2009
4. ПОН	НХЛ	R-ЕРОСН
5. КЗМ	ОМЛ	«7+3»
6. АЛП	ОМЛ	«7+3»
7. ТВВ	ОМЛ	«7+3»
8. БИВ	ОМЛ	«7+3»
9. РОВ	ОМЛ	«7+3»
10. ИАА	ОЛЛ	ОЛЛ 2009
11. МДР	ОМЛ	«7+3»
12. КМА	ОМЛ	«7+3»

Из 12 беременных, включенных в исследование, у 9 была ОДН, у 2 потребовалось проведение НВЛ, у 3 - ИВЛ. Длительность проведения ИВЛ составила от 1 до 10 сут. Две больные умерли во время миелотоксического агранулоцитоза от инфекционных осложнений, остальные были родоразрешены путем кесаревого сечения на сроках 32-34 недели беременности, у них родились здоровые дети. Всем больным после родоразрешения продолжена противоопухолевая химиотерапия.

Всего за время беременности у 12 больных было выполнено от 1 до 11 УЗИЛ. По данным УЗИЛ, у всех беременных выявлены области с А-линиями и области с динамичной бронхограммой. У 5 из 12 беременных выявлены области с консолидацией, лишь у 2 не было выявлено В-линий. Областей со статичной бронхограммой не обнаружено ни у одной больной (рис. 32). Количество областей с А-линиями составило 24 (МКИ 15-27), областей с консолидацией 0 (МКИ 0-1), областей с динамичной бронхограммой 14 (МКИ 10-24), сумма всех В-линий- 11 (МКИ 2-40). В результате обследования у 5 беременных диагностирована двусторонняя пневмония и

альвеолярно-интерстициальный синдром, у 1 - правосторонняя, у 1 -- левосторонняя пневмония, у 1 — отек легких, возникший после переливания концентрата тромбоцитов (острое трансфузионное повреждение легких). У 4 беременных диагноз пневмонии при УЗИЛ не подтвержден.

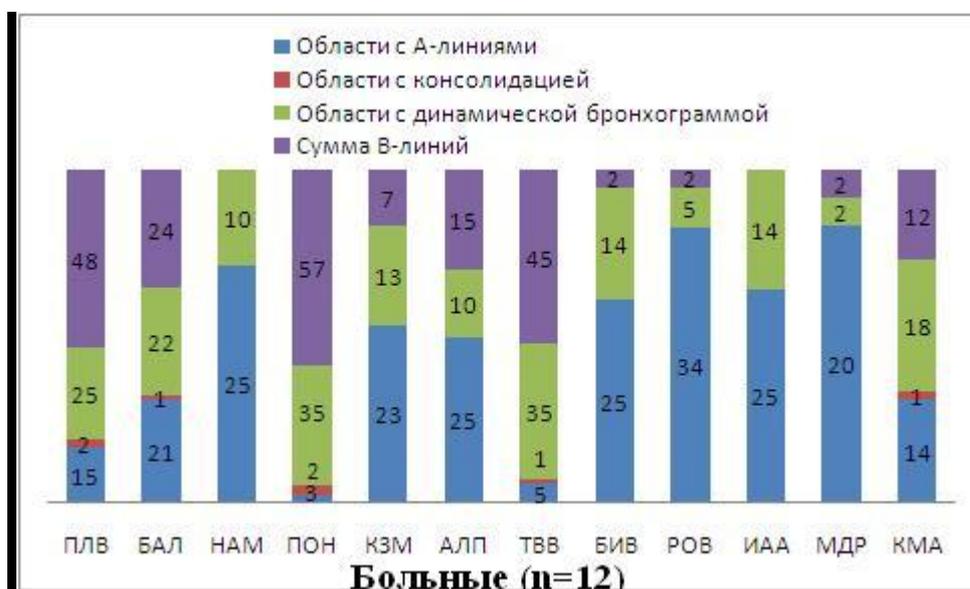


Рисунок 35. Признаки, выявленные у беременных (n=12) с гемобластомами при УЗИЛ. По оси абсцисс - инициалы больных, внутри столбиков приведено количество обнаруженных признаков.

У 4 беременных (БИВ, РОВ, ИАА, МДР) при УЗИЛ патология не выявлена (рис. 35). Количество областей с А-линиями у этих 4 больных по сравнению с количеством других признаков было больше ($p < 0,05$). Медиана областей с А-линиями составила: 24,5 (МКИ 23-25). Медиана областей с динамичной бронхограммой. составила: 9,5 (МКИ 4,25-14). У 3 беременных выявлено по 2 В-линии, у одной больной В-линий не было. У больной ПОН (рис. 35) развилось трансфузионное острое повреждение легких после переливания концентрата тромбоцитов. У нее при УЗИЛ наряду с картиной отека легких (множественные, сливающиеся в одну В-линии) выявлены области с консолидацией и области с динамичной бронхограммой. Всего у нее выявлены 57 В-линий, 35 областей с динамичной бронхограммой, 3 области с А-линиями, 2 с консолидацией. После проведения диуретической терапии и НВЛ в течение суток состояние ее улучшилось, отек легких регрессировал, и при повторном УЗИЛ отмечалось исчезновение В-линий.

У 8 беременных диагностирована пневмония, отмечалось снижение SaO_2 до 92-90%. По данным УЗИЛ у больных с ОДН выявлялись В-линии, медиана количества В-линий составила 34,5 (МКИ 17,25-47,25), медиана областей с динамичной бронхограммой -- 14 (МКИ 10-22,75), выявлялись также единичные зоны консолидации.

После подтверждения диагноза пневмонии по данным УЗИЛ у 4 беременных были выполнены ФБС с БАЛ, по результатам исследования жидкости БАЛ у одной из них диагностирована пневмоцистная пневмония, у 3 патогены не были выявлены. У больной ПЛВ (рис. 35) с доказанным возбудителем пневмонии (*Pneumocystis jiroveci*) проводилась антибактериальная терапия триметоприм/сульфаметоксазолом, остальным больным проводилась эмпирическая терапия. В результате антибактериальной терапии улучшилось состояние, и регрессировали признаки инфекции у 8 беременных с пневмонией.

У 8 из 12 беременных выявлен плевральный выпот. У 3 был левосторонний выпот, у 2 - правосторонний, у 3 - двухсторонний. Медиана объема плеврального выпота справа составила: 40,5 (МКИ 0-130) мл, слева- 0,5 (МКИ 0-16) мл.

Ниже приведено клиническое наблюдение применения УЗИЛ для диагностики легочного поражения и оценки эффективности терапии у беременной с острым лейкозом.

Клиническое наблюдение

Пациентка ПЛВ., 35 лет. Впервые изменения в анализах крови выявлены в феврале 2013 г. на сроке беременности 15 недель, когда при плановом обращении в женскую консультацию была обнаружена анемия, лечение не проводилось. При повторном обращении на сроке 20 недель в женскую консультацию обращено внимание на дальнейшее снижение уровня гемоглобина до 65 г/л. Проводилась заместительная терапия компонентами крови, перелиты 2 дозы эритроцитной массы. Больная обследована в гематологическом стационаре, где на основании исследования гемограммы заподозрен острый лейкоз. Для дальнейшего обследования и лечения 4

апреля 2013 г. была госпитализирована в ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ.

При поступлении состояние пациентки было тяжелым. Она была в ясном сознании, температура тела - $38,7^{\circ}\text{C}$, частота дыхательных движений - 16 в минуту. В легких выслушивалось везикулярное дыхание, которое проводилось с обеих сторон, хрипов не было. Частота сердечных сокращений - 85 в 1 мин, АД 110/70 мм рт ст. Была осмотрена акушер-гинекологом: беременность 22 недели, шевеление плода - активное, матка - в нормотонусе, выделения из половых путей - слизистые. В гемограмме: анемия (гемоглобин 79 г/л), тромбоцитопения ($139 \times 10^9/\text{л}$), лейкоциты - $6,1 \times 10^9/\text{л}$, бластные клетки составляли 88%, лимфоциты 12%. В миелограмме - бластные клетки 80%. На основании клинической картины, данных исследования гемограммы и миелограммы, цитохимического и иммунофенотипического исследований бластных клеток, кариотипа 46, XX, der(4)t(4;11)(p16;q13) диагностирован ОМЛ (M1-вариант по FAB-классификации) [1]. Учитывая опухолевый агранулоцитоз, лихорадку без явного очага инфекции, начата эмпирическая антибактериальная терапия цефепимом внутривенно в дозе 4 г/сут., что в течение суток привело к снижению температуры тела до субфебрильных значений. На вторые сутки госпитализации, согласно принятому в ФГБУ ГНЦ «Протоколу лечения острых лейкозов у беременных» [6], больной была начата индукционная химиотерапия по программе «7+3» (цитозар по $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ дважды в день в течение 7 сут, даунорубин $60 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сут}$ в течение 3-х суток). Спустя двое суток у больной появились потрясающие ознобы, лихорадка повысилась до 39°C , в легких в нижних отделах стали выслушиваться мелкопузырчатые хрипы, появилась одышка с частотой дыхания до 26 в 1 мин, гипоксемия (по данным пульсоксиметрии при дыхании воздухом SpO_2 84%, при ингаляции кислорода через носовые катетеры - 100%). Цефепим был заменен на меропенем в дозе 3 г/сут. Однако это не привело к улучшению состояния больной: нарастала одышка (до 40 в 1 мин), гипоксемия, не коррегируемая ингаляцией кислорода, в связи с чем на 4-ые сутки проведения химиотерапии больная была переведена в отделение реаниматологии и интенсивной терапии. При поступлении состояние больной было крайне тяжелым: положение в постели вынужденное, ортопноэ, одышка до 50 в 1 мин, аускультативно - ослабление дыхания над всей поверхностью легких, в нижних отделах с двух сторон выслушивались влажные мелкопузырчатые хрипы. Частота дыхания 45 в 1 мин. При

ингаляции кислорода через лицевую маску с фракцией кислорода 50% SpO₂ 93-94%. Частота сердечных сокращений 115 в мин, АД 90/60 мм.рт.ст. PaO₂/FiO₂ - 268, в сыворотке крови концентрация прокальцитонина составила 0,5 нг/мл, лактатдегидрогеназы - 963 ед/л. В периферической крови: гемоглобин 86 г/л, тромбоциты 90 x 10⁹/л, лейкоциты 0,3x 10⁹/л. Согласно принятому протоколу [2] при поражениях легких у больных острыми лейкозами, с диагностической целью выполняется КТ легких и ФБС с БАЛ. Однако, учитывая беременность, а также выраженную ОДН, затруднявшую транспортировку больной, от выполнения КТ было решено воздержаться. Выполнено УЗИЛ (рис. 36), при котором во всех сканируемых межреберьях отмечались множественные В-линии, свидетельствующие об интерстициальном поражении легочной ткани, в некоторых межреберьях сливающиеся в одну, с участками динамичной бронхограммы. Наиболее выраженные изменения наблюдались в нижних отделах правого легкого.

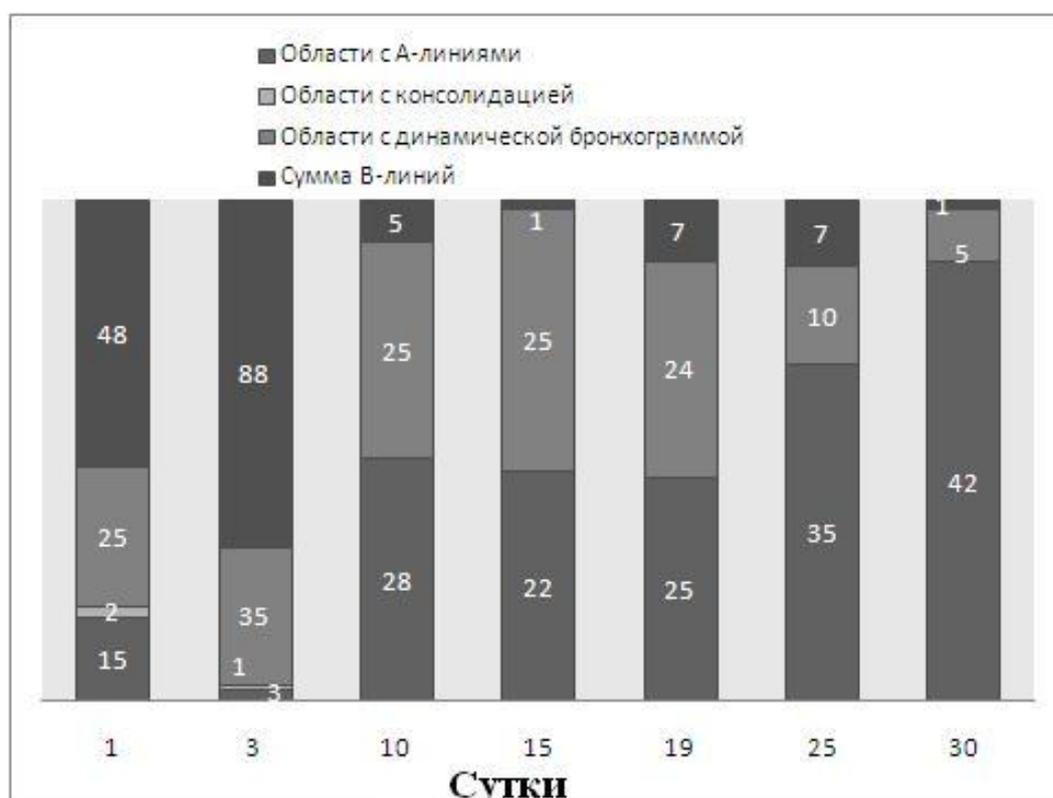


Рисунок 36. Динамика ультразвуковых признаков у больной лейкозом и ОДН.

В связи клиническими признаками ОДН, выявленными при УЗИЛ множественными В-линиями во всех сканируемых межреберьях, наличием областей с динамичной бронхограммой на боковой поверхности грудной клетки в нижних

отделах, было решено выполнить ФБС с БАЛ из нижней доли правого легкого. Учитывая ОДН, ФБС с БАЛ были проведены в условиях НВЛ. Полученный материал направлен на исследования, согласно принятому протоколу [2]: бактериоскопия (окраска по Граму, Циль-Нильсену, калькофлюором белым), количественная культура, бактериологическое исследование на легионеллез, исследование на антиген аспергилл (галактоманнан), исследование на наличие пневмоцист (реакция иммунофлюоресценции), полимеразная цепная реакция на герпесвирусы (цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, вирус простого герпеса-1-, 2). В результате обследования в лаважной жидкости были выявлены *Pneumocystis jiroveci* более 10 в поле зрения и *Acinetobacter baumannii* 1×10^4 КОЕ. Учитывая результаты посевов, к терапии был добавлен триметоприм/сульфаметоксазол (ТМП/СМЗ) в дозе 120 мг/кг/сутки. Продолжена ранее начатая химиотерапия. В течение суток отмечалась нормализация температуры тела, а также регресс острой дыхательной недостаточности: уменьшилась частота дыхания до 18 в мин, по данным пульсоксиметрии, SpO₂ 98% при дыхании воздухом без ингаляции кислорода, PaO₂/FiO₂ 348. Аускультативно уменьшилось количество хрипов в легких. Через 2 сут. пациентка в удовлетворительном состоянии была переведена в гематологическое отделение для продолжения терапии. Курс химиотерапии был закончен через двое суток. Через неделю выполнено повторное УЗИЛ (рис. 36), где отмечено полное исчезновение В-линий и участков бронхограммы, появились А-линии, что является вариантом нормы. Терапия ТМП/СМЗ продолжалась в течение 21 сут., затем больная была переведена на профилактический прием препарата. Спустя 24 сут. после окончания первого курса химиотерапии у больной восстановились показатели гемограммы. На основании данных миелограммы (бластных клеток 0,4%) констатирована клиничко-гематологическая, костномозговая ремиссия. С 15 мая по 21 мая 2013 г. больной проведен второй индукционный курс химиотерапии («7+3» с постоянной инфузией цитозара), который перенесла удовлетворительно. По данным УЗИЛ (рис. 36) сохранялась нормальная картина легочной ткани. До родоразрешения больной было проведено семь УЗИЛ. 17 июля 2013 г. выполнено досрочно родоразрешение путем кесаревого сечения, родился здоровый мальчик массой тела 1740 г, ростом 53 см. В дальнейшем больной проводилась поддерживающая химиотерапия. В феврале 2014 г. выполнена трансплантация аллогенного костного

мозга от неродственного донора. В настоящее время сохраняется ремиссия острого лейкоза.

Таким образом, у беременных с гемобластозами возможно развитие различных поражений легких. В условиях, когда лучевая нагрузка на беременную женщину ограничена, а транспортировка больной в связи с ОДН затруднена, УЗИЛ, выполняемое непосредственно у постели больной, может послужить альтернативой как рентгенографии, так и компьютерной томографии легких. УЗИЛ позволяет не только диагностировать характер и локализацию поражения легких, но и контролировать эффективность проводимой терапии

Глава 4. Обсуждение

У больных с гемобластозами и поражением легких КТ является «золотым стандартом» диагностики [9]. По данным И.Э. Костиной [5, 9], в 50% случаев пневмонии у гематологических больных проявлялись интерстициальными изменениями, отеком по типу «матового стекла», в 28% - очаговыми изменениями, 22% - смешанными изменениями. В нашем исследовании при ОДН у больных гемобластозами при КТ легких также преобладали два типа поражения легких: у 65% больных выявлена альвеолярная консолидация, у 35% смешанное поражение - альвеолярная консолидация и отек легких по типу «матового стекла». Альвеолярная консолидация, выявляемая при КТ, представляет собой заполнение патологическим субстратом воздухоносных путей и альвеол, а изменения по типу «матового стекла» -- утолщение интерстиция межальвеолярных перегородок, частичное заполнение альвеол патологическим содержимым или оба процесса одновременно [18].

В нашем исследовании не выявлено различий в частоте выявления альвеолярной консолидации и сочетанного поражения легких при КТ у больных с различной этиологией легочного поражения. У больных с альвеолярной консолидацией пневмония была вызвана грамотрицательными бактериями (20%), грамположительными бактериями (4%), грибами (13%), пневмоцистами (7,5%), а у больных с сочетанным поражением легких -- грамотрицательными бактериями (13%), грибами (5,5%), пневмоцистами (10%) и вирусами (4%). В работе японских исследователей [91] у больных с бактериальными пневмониями поражение легких было представлено: у 91% - консолидацией, у 85% - снижением прозрачности легочной ткани, у 26% - утолщением стенки бронхов, у 8,8% - утолщением межальвеолярных перегородок, у 6,3% больных - бронхоэктазами, у 1,3% - абсцессом легких. Анализ КТ картины поражения легких при аспергиллезе [23] выявил у 67% больных консолидацию, у 40% -- отек легких по типу «матового стекла», сочетание консолидации и отека легких по типу «матового стекла» -- у 26% больных. По данным американских исследователей [66], у ВИЧ инфицированных больных пневмоцистная пневмония проявлялась в 41% случаев отеком легких по типу «матового стекла», причем очаг с отеком по интенсивности уменьшался от центра к периферии очага, у

29% больных отек легких проявлялся в виде «мозаики». Диффузное поражение легких выявлено у 24% больных. Таким образом, как по нашим данным, так и по данным зарубежных исследователей, не отмечено специфики поражения легких в зависимости от возбудителя легочного поражения.

КТ позволяет не только дать визуальную оценку поражения легких у больных с ОРДС, но и оценить содержание ВСВЛ [54]. Количественная оценка сканов КТ позволяет оценить массу и объемы различных легочных компартментов и не противоречит традиционному визуальному анализу изображений, получаемых при сканировании органов грудной клетки. Количественная оценка позволяет дифференцировать ателектазы, отек, консолидацию, эмфизему легочной ткани, оценить их выраженность и распространенность [45, 97]. В исследовании группы L. Gattinoni [45] коэффициент корреляции между визуальной и количественной оценками КТ легких составил 0,86.

Полученные в нашем исследовании с помощью КТ значения объема и массы легких для контрольной группы были близки референсным значениям, полученным в исследовании [47], в котором на основе количественного анализа КТ изображений 100 здоровых людей (57 мужчин и 43 женщин) установлено, что у них невентилируемые участки составили $7\pm 4\%$ общего легкого, плохо вентилируемые - $18\pm 3\%$, перераздутые - $11\pm 7\%$, нормально вентилируемые - $65\pm 8\%$. В нашем исследовании в контрольной группе нормально вентилируемые участки также составляли 69% объема, однако было выявлено несколько больше перераздутых участков (29%) и меньше невентилируемых и плохо вентилируемых (2,2%). Эти отличия можно объяснить разным принципами подбора групп. По этическим соображениям мы не выполняли КТ здоровым лицам и в контрольную группу были включены либо гематологические больные без признаков поражения легких, либо лица с другими заболеваниями без вовлечения легких, которым в рамках стандартного обследования выполнялась КТ легких.

Различные факторы оказывают влияние на результаты количественной оценки КТ легких. При хронических обструктивных заболеваниях и эмфиземе легких точность количественной КТ-денситометрии уменьшалась от основания к верхушкам легких, что особенно сказывается при оценке перераздутых, эмфизематозных участков [112]. У больных, которым проводилась ИВЛ, из-за развития посттравматического острого повреждения легких, по данным количественной КТ, увеличение массы легких,

соответствующее легочной консолидации, выявлено лишь в 22% случаев. У 59% больных, которым проводилась ИВЛ, масса легких оставалась в пределах референсных значений, что объясняется преимущественным развитием у этих больных ателектазов, которые и привели к гипоксемии [104]. Сравнение массы легких больных с ОРДС, измеренной прижизненно по КТ с помощью программы Lungview, и посмертно гравитационным методом, показало, что они хорошо коррелируют друг с другом, но при этом имела место недооценка массы легкого по данным КТ [87].

В нашем исследовании у всех больных повреждение легких было обусловлено пневмонией и сопровождалось увеличением массы легких почти в 1,5 раза и примерно таким же уменьшением объема легких. Близкие данные были получены в экспериментах на овцах, у которых вызывали ОРДС [44]. Развитие ОРДС сопровождалось у животных, увеличением массы легких в 2,2 раза и уменьшением объема легких, а также уменьшением доли нормально аэрируемых участков легких с 87% до 11% и увеличением плохо или неаэрируемых участков с 13% до 90% [44]. В нашем исследовании у больных с ОДН в отличие от больных контрольной группы была большая легочная масса за счет плохо вентилируемых участков легких (рис. 9АВ). Близкие данные были получены N. Patroniti и соавт. [96] при обработке КТ изображения с помощью программы Labview у больных ОРДС: при средней массе легких 1500 г невентилируемые участки составили $31 \pm 15\%$, плохо вентилируемые - $44 \pm 12\%$, нормально вентилируемые - $24 \pm 14\%$ и участки с гипервентиляцией - $0,4 \pm 0,9\%$. В исследовании китайских авторов [136] получено такое же распределение невентилируемых, плохо вентилируемых, нормально вентилируемых и гипервентилируемых легочных компартментов (соответственно, $32,5 \pm 9,3\%$, $39,9 \pm 13,8\%$, $27,5 \pm 9,3\%$ и $0,06 \pm 0,11\%$).

В результате лечения у обследованных нами больных отмечено уменьшение массы и увеличение объема легких, а по соотношению гипер-, нормо- и плохо вентилируемых участков легких они приблизились к таковым в контрольной группе (рис. 8АВ и 9 АВ).

Другим методом диагностики, который использовался для диагностики поражения легких у больных гемобластозами, являлось измерение ВСВЛ с помощью ТТД. Проводилось сравнение между визуальной оценки КТ легких у больных с гемобластозами и ОРДС и ИВСВЛ, измеренной с помощью ТТД. При ROC-анализе

чувствительность метода определения индекса ВСВЛ в диагностике отека легких составила 80%, площадь под кривой -- 0,82. Порогом разделения в диагностике отека легочной ткани был индекс ВСВЛ 8,9 мл/кг.

В нашем исследовании у больных с ОРДС между ВСВЛ и массой легких корреляция составила 0,69. Однако тот факт, что корреляция статистически значима, означает лишь, что два исследуемых метода связаны между собой, но не означает, что оба они измеряют один и тот же параметр [32]. Сравнение массы легких по КТ с ВСВЛ с помощью метода Бленд-Альтмана [32] показало большую процентную ошибку 57%, что значительно больше допустимых 30% по методу Critchley и Critchley [48] и свидетельствует о том, что, несмотря на корреляцию, оба метода определяют не совсем одинаковый параметр. При этом масса легких была несколько больше ВСВЛ. В работе Patroniti N. и соавт [96] при примерно такой же корреляции массы легких по КТ с ВСВЛ, определенной методом ТТД ($r = 0,59$), выявлена сильная корреляция ($r = 0,905$) между массой легких и легочным термальным объемом. В исследовании китайских авторов [123] установлена положительная корреляция между объемом легких, определенным по КТ, и легочным термальным объемом ($r = 0,8878$). Авторы [104, 123] объясняют это тем, что термальный объем включал в себя как внесосудистую, так и внутрисосудистую воду легких, нельзя исключить влияния рециркуляции, легочного шунта при введении термального индикатора. Этим феноменом можно объяснить и полученные нами данные, поскольку мы сравнивали легочную массу только с ВСВЛ, которая меньше легочного термального объема. При сравнении ROC-кривых диагностики отека легких с помощью индекса ВСВЛ и визуальной оценки КТ выявлено, что отек легких был наиболее выражен на ROC-кривой (рис. 10) у больных ОРДС с сочетанным поражением (консолидация и отек) легких. Площадь под кривой (AUC) у больных с сочетанным поражением легких составила 0,82 против 0,6 у больных с альвеолярной консолидацией.

Учитывая изменения, происходящие при ОРДС (уменьшение объема и увеличении массы легких), было предложено рассчитать их отношение, удельную массу легких. Показано, что при увеличении удельной массы легких, увеличивается отек легких, тем самым тяжелее ОДН. Удельная масса легких была рассчитана у 54 больных с ОРДС и 22 больных без поражения легких (контрольная группа). Удельная масса легких у 22 больных без поражения легких не превышала 0,20 г/мл, у больных с

ОРДС удельная масса легких была выше 0,20 (рис. 10). При анализе ROC-кривой, AUC составил 0,88, высокую чувствительность 83% и специфичность 75%. Показатель сравнивался с коэффициентом оксигенации и статичным легочным комплайнсом. В обоих случаях получена отрицательная корреляция ($r=-0,5$; $p<0,05$). При увеличении удельной массы снижались оксигенация и статичный комплайнс. Точкой раздела больных ОРДС от здоровых составила 0,20 г/мл. Таким образом, при повышении удельной массы свыше 0,20 г/мл, диагностируется ОРДС.

Таким образом, количественный анализ КТ изображения грудной клетки с помощью программного обеспечения позволяет выявить изменения массы и объема легких и отдельных легочных компартментов. ОРДС характеризуется увеличением массы легких и уменьшением объема легких за счет невентилируемых регионов. При лечении ОРДС происходит уменьшением массы невентилируемых участков и увеличение объема легких. Масса легких, вычисленная по КТ, коррелирует с ВСВЛ, определенной методом ТГД.

Одним из этапов инструментального обследования было рентгенологическое исследование. Однако выполнение только рентгенографии легких является недостаточным для диагностики поражений легких. По данным D. Grusup и соавт. [62], у больных с лейкопенией в 18% случаев в первые 3 дня бактериальной пневмонии изменения выявляются только на КТ и не обнаруживаются на рентгенограммах. При рентгенографии в нашем исследовании у 75% больных было выявлено усиление легочного рисунка, у 57% -- затемнение легочного рисунка, у 50% -- очаговые тени, у 43% -- снижение прозрачности легочных полей. Лишь у 9% больных диагностирована консолидация легких, по сравнению с КТ легких, при которой консолидация обнаружена у 81% больных. Таким образом, чувствительность рентгенографии в диагностике пневмонии у больных гемобластозами с ОДН составила 72%, специфичность -- 81%. У 19 (35%) из 54 больных поражения по данным рентгенографии легких не диагностировано, хотя у больных была выраженная ОДН. У 13 (76%) из 17 больных не диагностирован отек легких. У 24 (44%) из 54 больных при рентгенографии была не диагностирована пневмония. По данным зарубежных авторов [108], рентгенография легких является низкочувствительным методом диагностики пневмоний по отношению к КТ легких. В исследованиях И.Э. Костиной [5, 9] также показана низкая чувствительность рентгенографии в диагностике поражений легких у

гематологических больных, которая составила 44% по отношению к КТ легких. В исследовании Self W. Н и соавт. [108] чувствительность рентгенографии в диагностике пневмонии составила 43%. В нашем исследовании чувствительность рентгенографии составила 72%, что на 30% чувствительнее, чем в проведенных ранее исследованиях. Согласно Берлинским критериям ОРДС [56], чувствительность рентгенографии в диагностике ОРДС (наличие двухсторонних инфильтратов) составляет 84%. Причинами низкой чувствительности рентгенографии в диагностике пневмонии и ОРДС, являются суммационная картина изображения [5, 9], увеличение теней на рентгенографическом снимке [35, 119], невозможность больного с ОДН задержать дыхание [119], затемнение на рентгенограмме часто является не пневмонией, а плевральным выпотом или ателектазом легкого [108]. С помощью портативного рентгеновского аппарата отсутствует возможность выполнить снимки в боковой проекции [35], что также затрудняет интерпретацию результатов.

Еще одним методом диагностики поражений легких является УЗИЛ. В литературе лишь в последние годы стали появляться работы по использованию УЗИЛ для диагностики поражений легких у больных в отделениях интенсивной терапии, и нет работ по применению этого метода для диагностики поражений легких при ОДН у гематологических больных. В исследованиях D. Lichtenstein и соавт. [74, 81] показано, что В-линии являются следствием отека интралобулярных септ, в связи с накоплением в них воды и появляются при альвеолярно-интерстициальном синдроме, что включает и ОРДС.

По данным нашего исследования, проведенного у больных с гемобластозами и ОДН, выявлены статистически значимые различия в количестве ультразвуковых признаков между передней поверхностью грудной клетки и боковой. Мы не нашли в литературе работ, посвященных особенностям выявления признаков в зависимости от области исследуемой поверхности грудной клетки.

D. Lichtenstein и соавт. [79] показали, что в 62 из 65 случаев области с альвеолярной консолидацией, по данным КТ и УЗИЛ, располагались по задней поверхности грудной клетки. Лишь в 3 случаях области консолидацией выявлены по передней поверхности грудной клетки. По данным других исследователей [110], при диагностике альвеолярно-интерстициального синдрома чувствительность УЗИЛ выше при сканировании передней поверхности, чем при сканировании задней и боковой

поверхностей (соответственно, 93-96% против 82-86%). В работе D. Lichtenstein и соавт. [74] при отеке легких у 62 из 64 больных при УЗИЛ выявлен альвеолярно-интерстициальный синдром, проявляющийся диффузными В-линиями с двух сторон, более выраженными при сканировании передней поверхности грудной клетки. В отличие от альвеолярно-интерстициального синдрома при пневмонии изменения выявлялись при сканировании задней поверхности грудной клетки у 75 из 83 больных. У 18 больных с пневмонией кроме областей с альвеолярной консолидацией выявлены диффузные В-линии при сканировании передней поверхности грудной клетки, у 46 - при сканировании передней поверхности грудной клетки выявлены области с А-линиями.

По данным нашего исследования, количество В-линий было большим при сканировании боковой поверхности, чем при сканировании передней поверхности грудной клетки (соответственно, медианы 14 и 3). Количество областей с А-линиями у больных с гемобластомами и ОРДС не отличалось при сканировании передней поверхности и боковой поверхности грудной клетки. Областей с консолидацией, по данным УЗИЛ, при сканировании передней поверхности грудной клетки не было выявлено ни у одного больного. При сканировании задней поверхности грудной клетки, количество областей с консолидацией составило от 1 до 5. Возможно, данные различия связаны с тем, что в наше исследование были включены больные с пневмонией и ОРДС, а не с кардиогенным отеком легких.

В нашем исследовании была оценена чувствительность УЗИЛ в диагностике ОДН у 54 больных с гемобластомами. Она составила 78%, AUC 0,7, что на 6% больше, чем чувствительность рентгенографии легких. При ОДН у больных гемобластомами наблюдались не только В-линии, но и области с консолидацией и динамичной и статичной бронхограммами. Однако наиболее информативным признаком были В-линии. Признаками ОРДС у гематологических больных, по данным УЗИЛ в нашем исследовании, являлось общее количество В-линий более 9. По данным J.Ph. Redonnet и соавт. [35], чувствительность УЗИЛ в диагностике пневмонии составила 95%, в то время как рентгенографии -- всего 60%. Схожие данные были получены N. Xirouchaki и соавт. [119]. Они также сопоставили количество В-линий и ВСВЛ и выявили значимую корреляцию между суммой В-линий и ВСВЛ, выявленную с помощью

рентгенографии легких ($r = 0,40$). В работе E. Agricola и соавт. [20] получены аналогичные данные ($r=0,42$).

Следующим этапом исследования было сравнение данных УЗИЛ и ВСВЛ. По нашим данным, у больных с гемобластозами и ОРДС имеется корреляция ($r=0,4$; $p<0,05$) между ИВСВЛ и суммарным количеством В-линий. В работе немецких исследователей [53] у больных с паренхиматозной ОДН установлена корреляция ($r=0,7$; $p<0,001$) между коэффициентом В-линий и ИВСВЛ. Различия между результатами исследований можно объяснить разными методами оценки В-линий.

В работе китайских исследователей [124] с помощью ROC-анализа показана высокая чувствительность в диагностики отека легких, вызванного ОРДС, таких показателей как индекс ВСВЛ (площадь под кривой -- 0,8), и коэффициента В-линий (площадь под кривой -- 0,9). По данным нашего исследования, у гематологических больных с ОДН площадь под кривой для индекса ВСВЛ и суммарного количества В-линий составила, соответственно, 0,8, и 0,7. Данные различия между исследованиями могут быть объяснены разными методами оценки количества В-линий, а также отсутствием анализа других ультразвуковых признаков, т.к в нашем исследовании мы анализировали не только количество В-линий, но и количество областей с консолидацией, областей с динамичной и статичной бронхограммами.

Мы сравнили также количество ультразвуковых признаков с данными количественной КТ легких у больных с гемобластозами и ОДН. Выявлены корреляции между количеством областей с А-линиями и объемами перераздутых ($r=0,4$; $p<0,05$) и нормально вентилируемых ($r=0,6$; $p=0,001$) регионов легких, массой нормально вентилируемых регионов легких ($r=0,5$; $p=0,001$), количеством областей с А-линиями и объемом и массой плохо вентилируемых регионов (соответственно, $r= -0,4$; $p=0,001$, $r= -0,35$; $p<0,05$). Можно дать следующее объяснения выявленному феномену. Области с А-линиями, выявляемые при УЗИЛ в норме [74, 86, 119], представляют собой отражение от кожи и париетальной плевры. При отеке легких, пневмонии и ОРДС отмечается накопление ВСВЛ и увеличение массы легких [54], уменьшение объемов перераздутых и нормально вентилируемых регионов легких [83, 119, 125]. Таким образом, при увеличении объема и массы плохо вентилируемых регионов легких у гематологических больных отмечалось уменьшение областей с А-линиями, а при увеличении объемов перераздутых и нормально вентилируемых регионов, а также

массы нормально вентилируемых регионов -- увеличение количества областей с А-линиями.

По данным зарубежных исследователей [26], выявлена корреляция между количеством В-линий и массой легких ($r=0,75$; $<0,05$). В данной работе были также выделены перераздутые, нормально вентилируемые, плохо вентилируемые регионы, однако не оговаривается, с массой каких из регионов была получена корреляция. В нашем исследовании выявлены корреляции между суммарным количеством В-линий и объемом и массой плохо вентилируемых регионов легких, однако она оказалась в два раза ниже, чем у зарубежных коллег ($r=0,4$; $p=0,001$). Различия в полученных результатах между нашим исследованием и приведенными работами можно объяснить разными компьютерными программами, использовавшимися для анализа КТ изображения. Учитывая, что КТ изображения анализируются исследователем вручную, не исключены субъективные ошибки при анализе КТ изображения. В данных исследованиях не указывается объем и масса, каких легочных регионов были включены в анализ. В нашем исследовании мы анализировали как общий объем и массу, так и объем, массу отдельных легочных компартментов. Мы не выявили связи между суммарным количеством В-линий и общими объемом и массой легких у гематологических больных с ОРДС. Также не выявили связи между количеством областей с консолидацией, динамичной и статичной бронхограммами и данными количественной КТ легких.

Еще одной задачей исследования было выявить, можно ли по тем или иным ультразвуковым признакам определить этиологию пневмонии у больных гемобластозами. Установлено, что количество областей с А-линиями меньше при бактериальной пневмонии, чем при пневмониях, вызванных пневмоцистами и вирусами ($p<0,05$). Суммарное количество В-линий больше при пневмониях, вызванных пневмоцистами, грибами, грамположительными бактериями и вирусами, чем при пневмониях, вызванных грамотрицательными бактериями ($p<0,05$). Мы не нашли в литературе работ, посвященной данной теме. В работе D. Lichtenstein и соавт. [75] обследовались 2 группы больных: группу больных с динамичной бронхограммой ($n=58$) и группу со статичной бронхограммой ($n=26$). У 47 из 58 больных из группы с альвеолярной консолидацией и динамичной бронхограммой был идентифицирован возбудитель: у 24 больных -- грамположительная флора, у 22 -- грамотрицательная

флора, у 2 – вирус гриппа, смешанная инфекция была верифицирована у 4 больных. Причинами альвеолярной консолидации со статичной бронхограммой были: у 3 больных -- пневмония, у остальных -- неинфекционные поражения легких. В работе итальянских исследователей [85] пневмонии, вызванные вирусами, при ультразвуковом сканировании проявлялись признаками интерстициального синдрома. В данной работе признаками вирусной пневмонии являлось количество В-линий более 5 с каждой стороны.

Плевральный выпот можно определить с помощью рентгенографии, КТ и УЗИЛ. По нашим данным, чувствительность рентгенографии при определении плеврального выпота у больных гемобластозами составила 65%. При анализе ROC-кривой (рис. 18) площадь под кривой (AUC) составила 0,6, что означает низкую прогностическую ценность. По данным И.Э. Костиной [9], чувствительность рентгенографии в определении объема плеврального выпота у больных гемобластозами составила 40%, однако в отличие от нашего исследования, в эту работу были включены с менее тяжелым поражением легких, у большинства из которых не было ОДН.

Чувствительность УЗИЛ в определении объема плеврального выпота у гематологических больных с ОДН при сопоставлении с КТ, по нашим данным, составила 95%. Выявлена корреляция между объемами плеврального выпота, измеренного с помощью КТ и УЗИЛ, $p=0,6$, $r=0,001$. В исследовании D. Lichtenstein и соавт. [81], выполненном у больных без заболеваний системы крови, чувствительность УЗИЛ в определении объема плеврального выпота составила 93%, а рентгенографии -- 47%.

В проведенном нами исследовании с помощью КТ пневмоторакс выявлен у 2 больных. У этих же больных пневмоторакс был выявлен и при рентгенографии. При проведении УЗИЛ в области пневмоторакса «скольжение легкого» не было выявлено. По данным ряда авторов [76, 81, 86], «скольжение легкого» не всегда сопровождает пневмоторакс, этот симптом может отсутствовать при ОРДС, ателектазах. В нашем исследовании у больных с пневмотораксом был ОРДС, поэтому данный симптом мог не выявляться. При исследовании в М-режиме, по данным разных авторов [63, 81, 86, 118], в случае пневмоторакса наблюдался знак «штрих-кода», в области нормальной легочной ткани знак «берег у моря». Подобные признаки наблюдались и в нашем исследовании. В нашем исследовании области с А-линиями наблюдались отдельно от

других признаков. В исследованиях Р.Н. Mayo и соавт. [63] и D.A. Lichtenstein и соавт. [80] в случае наличия областей с А-линиями и других признаков, например, «скольжение легкого», В-линии, пневмоторакс исключался. Признак «точка-легкого», по данным зарубежных исследователей [76, 86, 118], является специфичным знаком для определения пневмоторакса. В нашем исследовании признак «точка легкого» был выявлен у 2 больных по передней подмышечной линии. Пневмоторакс в обоих случаях, согласно критериям [80], был малым.

Еще одной задачей исследования было определение диагностической ценности УЗИЛ у беременных с гемобластомами. Острые лейкозы при беременности наблюдаются редко. На 75 000 беременных приходится 1 случай острого лейкоза [40, 41, 57, 109]. ОЛЛ и ОМЛ являются самыми частыми вариантами острых лейкозов во время II и III триместров беременности и встречаются в возрасте 20-40 лет. Основным методом лечения острых лейкозов во время беременности является химиотерапия, которая имеет ряд осложнений [17]. К ним относятся прежде всего инфекционные осложнения. Такие осложнения, как пневмонии (бактериальные, вирусные, грибковые, либо их сочетание) не редки у этой категории пациентов [31]. Наиболее частыми возбудителями пневмонии у беременных являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. У иммунокомпрометированных пациентов в 80% случаях пневмонию вызывают *Pneumocystis jiroveci* [11, 21, 94, 116]. У этой категории пациентов также могут вызвать воспаление легких *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosae* [11]. В нашем исследовании у 4 беременных с целью верификации возбудителя проводился БАЛ. У одной была подтверждена пневмоцистная пневмония. L. Zieleskiewicz и соавт [125] описали 2 наблюдения, в которых применяли УЗИЛ у беременных. В первом наблюдении при УЗИЛ выявили множественные В-линии, а при УЗИ сердца - высокое давление наполнения левого желудочка. После проведения дегидратационной терапии состояние больной улучшилось, исчезли В-линии, появились А-линии, нормализовалось давление наполнения левого желудочка. Во втором наблюдении у пациентки была преэклампсия, при УЗИЛ В-линии не были выявлены, было нормальным давление наполнения левого желудочка. Пациентке было выполнено кесарево сечение, которое осложнилось послеродовым кровотечением, проводилась трансфузионная терапия. После пробуждения пациентка почувствовала одышку, аускультативно дыхание было

ослаблено с обеих сторон в нижних отделах, двух, выслушивалась крепитация. При повторном УЗИЛ выявлены множественные В-линии, а при УЗИ сердца отмечено повышение давления наполнения левого желудочка. После проведения терапии, через 2 ч при повторном УЗИЛ отмечено исчезновение В-линий, снижение давления наполнения левого желудочка [125]. L. Giannella и соавт. [61] описали применение УЗИЛ у беременной с пневмонией. Авторы использовали конвексный датчик (3,5 МГц). При обследовании в нижних отделах левого легкого выявили анэхогенная треугольная структура, занимавшая левый реберно-диафрагмальный синус, с гиперэхогенными пятнами внутри. Была диагностирована пневмония, проводилась антибактериальная терапия. Через 10 дней терапии при выполнении повторного УЗИЛ отмечена нормализация ультразвуковой картины [61]. В нашем исследовании у беременных с гемобластомами при УЗИЛ выявлялись В-линии, зоны с динамичной бронхограммой, единичные зоны консолидации.

Таким образом, УЗИЛ, является эффективным диагностическим методом у больных гемобластомами. Метод имеет как преимущества, так и недостатки, ограничивающий область применения. Эти недостатки обусловлены, прежде всего, свойствами ультразвука, например, рассеиванием в воздушной среде у больных с пневмотораксом, воздушной эмфиземой.

Заключение

В исследовании изучена возможность применения с диагностической целью количественного анализа КТ изображения легких и УЗИЛ у онкогематологических больных с ОДН. С помощью количественного анализа КТ легких оценена тяжесть легочного поражения при ОДН, показаны изменения структуры различных легочных компартментов, участвующих в вентиляции, возможность использования количественной КТ легких для оценки эффективности лечения ОДН у онкогематологических больных. Установлено, что легочная ткань состоит из гипервентилируемых (от -1000 до -901 HU), нормально вентилируемых (от -501 до -900 HU), плохо вентилируемых регионов (от 0 HU до 500 HU). У лиц без поражения легких плохо вентилируемые участки легких составляли лишь 2% от общего объема и превалировали нормально вентилируемые и гипервентилируемые участки легких. У больных с ОДН гипервентилируемых участков почти не было, выявлялись нормально и плохо вентилируемые участки. У больных с ОДН общий объем легких был почти в 1,5 раза меньше, чем в контрольной группе. Масса легких у больных с ОРДС была почти в 1,5 раза больше, чем у больных контрольной группы. В отличие от контрольной группы, в которой большую часть массы легких состояла из массы хорошо вентилируемых участков, в группе с ОДН чуть более половины массы легких была представлена плохо вентилируемыми участками легких, а хорошо вентилируемые участки составляли меньшую часть. В отличие от контрольной группы в группе с ОРДС масса гипервентилируемых участков составляла лишь 0,4% от всей массы легких. У 21 больного в результате лечения отмечено статистически значимые увеличение объема до 4656,5 мл (минимально 4482 мл, максимально 5766,5 мл) ($p = 0,0001$) и уменьшение массы легких до 862 г (минимально 750,5 г, максимально 1065 г) ($p = 0,0012$). Масса и объем легких, соотношение гипер-, нормо- и плохо вентилируемых участков у больных, выживших от ОДН, не отличались от таковых в контрольной группе.

Для диагностики ОРДС предложен показатель удельной массы легких, представляющий собой отношение массы легких к объему легких. В норме удельная масса легких не превышает 0,20 г/мл, при ОРДС - выше 0,20 г/мл. Чувствительность

метода в диагностике ОРДС 83%, площадь под кривой (AUC) 0,88. Подана заявка на изобретение № 2015108646 (013717) от 12.03.2015 г.: «Способ диагностики острого респираторного дистресс-синдрома»

При проведении УЗИЛ у онкогематологических больных с ОДН наибольшие изменения выявлены при сканировании боковых поверхностей грудной клетки. Ультразвуковая картина легких характеризовалась появлением значительного количества В-линий, зон консолидации, динамичной и статичной бронхограмм.

Суммарное количество В-линий при пневмонии, составило ≥ 9 (чувствительность 78%, AUC 0,7). У больных с ОДН увеличение ИВСВЛ коррелировало с увеличением количества В-линий ($r=0,4$, $p<0,05$).

Чем больше плохо вентилируемых регионов легких, по данным КТ, тем меньше выявляется областей с А-линиями ($r= - .0,40$; $p=0,001$), чем меньше плохо вентилируемых регионов, тем больше областей с А-линиями. При увеличении количества плохо вентилируемых регионов легких увеличивается количество В-линий ($r=0,4$; $p=0,001$) и наоборот.

У больных с пневмонией, вызванной грамположительными и грамотрицательными бактериями, выявлено большее количество областей с А-линиями, чем у больных с пневмониями, вызванными пневмоцистами, вирусами и грибами. Количество В-линий было больше у больных с пневмониями, вызванными пневмоцистами, вирусами и грибами. При наличии областей с консолидацией и динамичной бронхограммой и суммарным количеством В-линий более 25 наиболее вероятно пневмония, вызванная пневмоцистами. (чувствительность 75%, AUC 0,65).

С помощью УЗИЛ можно контролировать эффективность проводимого лечения онкогематологических больных с ОДН. В результате лечения уменьшается количество В-линий, областей с консолидацией, областей с динамичной бронхограммой, областей со статичной бронхограммой, увеличивается количество областей с А-линиями. С помощью УЗИЛ можно оценить объем плеврального выпота, выявлена корреляция между объемами плеврального выпота, определенного с помощью КТ и УЗИЛ ($r=0,6$; $p=0,001$). Показана эффективность УЗИЛ в диагностике пневмоторакса. У беременных гемобластозами УЗИЛ может служить альтернативой как рентгенографии, так и КТ.

Выводы

1. Количественная компьютерная томография у больных гемобластозами с острой дыхательной недостаточностью выявляет увеличение в 1,5 раза массы легких, уменьшение в 1,5 раза объема легких, более половины массы легких представлена плохо вентилируемыми участками легких, а объем легких - нормально- и плохо вентилируемыми участками легких. При ОРДС увеличивается удельная масса легких более 0,20 г/мл (чувствительность теста 83%). При лечении масса и объем легких приближаются к таковым у лиц без поражения легких.

2. При УЗИ легких у больных гемобластозами выявление 9 и более В-линий свидетельствует о развитии пневмонии: при бактериальной пневмонии выявляется больше количество областей с А-линиями, при пневмоцистной и грибковой - больше В-линий и областей с консолидацией. Выявление более 25 В-линий в комбинации с динамичной бронхограммой свидетельствует о пневмоцистной пневмонии у больных гемобластозами (чувствительность 75%).

3. Чувствительность УЗИ исследования легких в диагностике пневмонии у больных гемобластозами составила 78%, специфичность - 70%, что выше, чем при рентгенографии (соответственно, 72% и 81%). Чувствительность УЗИ легких в диагностике плеврального выпота - 95%, специфичность - 90%, рентгенографии - соответственно 65% и 55%. По своей чувствительности и специфичности у больных гемобластозами УЗИ легких превосходит рентгенографию и приближается к компьютерной томографии

4. Внесосудистая вода легких коррелирует с массой легких определяемой при количественной томографии ($r=0,69$) и количеством В-линий при УЗИ ($r=0,40$), что позволяет использовать эти неинвазивные методы для оценки выраженности отека легких у больных гемобластозами, что особенно важно у иммунокомпрометированных больных, у которых применение инвазивных методов мониторинга нежелательно.

5. Развитие пневмонии у беременных с гемобластозами является грозным осложнением, рентгенологическая диагностика которого затруднена из-за побочного влияния на плод. УЗИ легких у них является эффективным и безопасным методом, при необходимости может выполняться многократно и служит альтернативой как рентгенографии, так и компьютерной томографии.

Практические рекомендации

Количественная КТ

Для проведения количественного анализа КТ необходимо провести сегментацию перераздутых и нормально вентилируемых регионов легких, удалить из анализа не интересующие области, выделить области с перераздутыми и нормально вентилируемыми регионами и перекрасить в другой цвет для исключения из анализа не интересующие области, отделить перераздутые регионы от нормально вентилируемых. Для этого в денситометрической шкале набираются единицы плотности от – 1000 до – 901 НУ, вручную выделить оставшиеся плохо и невентилируемые области. После выполнения сегментации трех областей выбрать калькулятор объемов, рассчитать объемы. Выбрать калькулятор массы, определить масса каждого из регионов. Для расчета удельной массы легких рассчитать отношение массы легких к объему легких. При удельной массе легких более 0,20 г/мл вероятен острый респираторный дистресс–синдром.

Практические рекомендации для проведения УЗИ легких

В положении больного лежа на спине или полусидя датчиком с частотой 1–5 МГц проводят исследование в В–режиме. Метка датчика направлена краниально. Исследование проводится в 28 точках во всех межреберьях, с двух сторон по парастернальной, среднеключичной, передней, средней и задней подмышечным линиям. Диагностируются области с консолидацией, динамичной и статичной бронхограммой, В-линии, А-линии. При пневмотораксе с помощью датчика с частотой 10 МГц определяют «точку легкого», исчезновение скольжения легкого. Для диагностики признаков «берег у моря» или «штих-код» необходимо переключить ультразвуковой аппарат в М- режим. Отсутствие признака «берег у моря» характерно для пневмоторакса.

Список сокращений

- АД – уровень артериального давления
- БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж
- ВСВЛ – внесосудистая вода легких
- ИВЛ - искусственная вентиляция легких
- ИВСВЛ – индекс внесосудистой воды легких
- КТ – компьютерная томография
- КОЕ – колониеобразующая единица
- ЛГМ - лимфогранулематоз
- МГц - мегагерц
- МДС – миелодиспластический синдром
- МКИ – межквартильный интервал
- ММ – множественная миелома
- МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
- НВЛ – неинвазивная вентиляция легких
- НХЛ – неходжкинская лимфома
- ОДН – острая дыхательная недостаточность
- ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз
- ОМЛ – острый миелоидный лейкоз
- ОРДС – острый респираторный дистресс синдром
- ПДКВ – положительное давление в конце выдоха
- ТТД – транспульмональная термодилуция
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- УЗИЛ – ультразвуковое исследование легких
- ФБС – фибробронхоскопия
- ХЛЛ – хронический лимфолейкоз
- ХМЛ – хронический миелолейкоз
- ЦВД – центральное венозное давление
- ЦМВ – цитомегаловирусная инфекция
- AUC (area under curve) – площадь под кривой

2D (2 - dimensions) – двумерная графика

3D (3 – dimensions) – трехмерная графика

DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) - отраслевой стандарт создания, хранения, передачи и визуализации медицинских изображений и документов обследованных пациентов

HU (Hounsfield units) – единицы Хаунсфилда, рентгенологические единицы плотности ткани

NT-pro BNP - N-терминальный натрий-уретический белок

P_{aO_2}/F_{iO_2} – индекс оксигенации (отношение парциального давления кислорода в артериальной крови к фракции вдыхаемого кислорода)

ROC (receiver operator characteristic) – (операционная характеристика приемника) графический анализ и применение специальных формул расчёта оптимального значения величины порога отсечения

SpO_2 (saturation of peripheral oxygen) – насыщение кислородом артериальной крови, измеренным методом пульсоксиметрии

Список литературы

1. Галстян, Г.М. Острая дыхательная недостаточность у больных в гематологической клинике/Г.М. Галстян, Г.А. Клясова, В.М. Городецкий // Программное лечение заболеваний системы крови. Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови / под ред. В.Г. Савченко. - Москва: Практика, 2012.- 2 т. – С. 1011-1032.

2. Галстян, Г.М. Септический шок и острая дыхательная недостаточность в гематологической клинике: автореф. дис... докт. мед. наук.: 14.00.29; 14.00.37 /Галстян Геннадий Мартинович. – М., - 2003. – 48 с.

3. Гальцева, И.В. Рекомендации по интерпретации результатов иммунофенотипирования острых лейкозов/ И.В. Гальцева, Е.Н. Паровичникова // Сборник протоколов и алгоритмов химиотерапии и сопроводительного лечения лейкозов, миелодисплазий и аплазий кроветворения / под ред. В.Г. Савченко. - Москва: Русская книга, 2008. 1 т. – С. 1-12.

4. Горелов, В.Г. Эффективность искусственной вентиляции легких при острой дыхательной недостаточности у больных гемобластозами: автореф. дис. канд. мед. наук.: 14.01.21; 14.01.20 / Горелов Владимир Геннадьевич. - М., - 1994. – 23 с.

5. Готман, Л.Н. Возможности компьютерной томографии высокого разрешения в диагностике поражений легких после трансплантации костного мозга при заболеваниях системы крови / Л.Н. Готман, И.Э. Костина, Е.С. Вишневская // Терапевтический архив. – 2004. -№ 4. – С. 45-50.

6. Гришин, А.М. Ультразвуковое исследование легких для выявления внесосудистой жидкости у больного инфарктом миокарда с острой левожелудочковой недостаточностью / А.М. Гришин, С.Г. Громов, Н.Ф. Радова, А.К. Груздев, М.Н. Алехин, Б.А. Сидоренко // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2010. – № 2. – С. 55-57.

7. Гришин, АМ. Опыт использования ультразвукового исследования для выявления внесосудистой жидкости в легких у больных с сердечной недостаточностью / А.М. Гришин, М.Н. Алехин, Б.А Сидоренко // Терапевтический архив. – 2010. - № 4. С. 35-39.

8. Киров, М. Ю. Применение волюметрического мониторинга на основе транспульмональной термодилуции при кардиохирургических вмешательствах / М.Ю. Киров, А.И. Ленский, В.В. Кузьков // *Общая реаниматология*. – 2005. - № 6. – С. 70-79.
9. Костина, И.Э. Компьютерная томография высокого разрешения в диагностике поражений легких на этапах трансплантации гемопоэтических клеток у больных с гемобластомами: автореф. дис. канд. мед. наук.:14.00.29; 14.00.19/ Костина Ирина Эдуардовна. - М., - 2009. - 24 с.
10. Кохно, А.В. Алгоритмы обследования и лечения больных с различными формами миелодиспластических синдромов / А.В. Кохно, Е.Н. Паровичникова, Е.А. Михайлова // *Программное лечение заболеваний системы крови. Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови* / под ред. В.Г. Савченко. - Москва: Практика, 2012.- 2 т. – С. 83-115.
11. Мангасарова, Я.К. Диффузные В-крупноклеточные лимфосаркомы и беременность: терапевтическая тактика / Я.К. Мангасарова, А.У. Магомедова, С.К. Кравченко, Р.Г. Шмаков // *Гематология и трансфузиология*. – 2011. - №2. – С. 18-20.
12. Митьков, В.В. Физика ультразвука: клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / В.В. Митьков. - Москва: Видар, 1996. – 9 с.
13. Овсянникова, О.Б. Ультразвуковое сканирование: возможности и перспективы для оценки поражения легких при системной склеродермии/ О.Б. Овсянникова, Л.П. Ананьева, О.А. Конева // *Научно-практическая ревматология*. – 2012. - № 6. – С. 80–87.
14. Рыбакова, М.К. Глава 9. Легочная гипертензия / М.К. Рыбакова, В.В. Митьков // *Практическое руководство по ультразвуковой диагностике* / под ред. М.К. Рыбакова, М.Н. Алехин, В.В. Митьков. Эхокардиография. – Москва: ООО Издательский дом Видар-М", 2008. – 201-217 с.
15. Савченко, В.Г. Протокол лечения острых лейкозов у беременных / В.Г. Савченко, Е.Н. Паровичникова, В.В. Троицкая // *Программное лечение заболеваний системы крови. Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови* / под ред. В.Г. Савченко. - Москва: Практика, 2012.- 2 т. – С. 358-381.
16. Сафонов, Д.В. Ультразвуковая диагностика пневмоний / Д.В. Сафонов, Б.Е. Шахов // *Ультразвуковая диагностика воспалительных заболеваний легких* / под ред. Д.В. Сафонов, Б.Е. Шахов. - Москва: Видар, 2011. – С. 31-67.

17. Троицкая, В.В. Лечение острого промиелоцитарного лейкоза на фоне беременности / В.В. Троицкая, Е.Н. Паровичникова, С.А. Махиня, Г.М. Галстян // Терапевтический архив. – 2013. - № 10. – С. 56-63.
18. Хофер, М. Компьютерная томография: базовое руководство / Перевод с англ.: А. П. Кутько, Ф. И. Плешков, В. В. Ипатов. Г. Е. Труфанова / под ред. Г.Е. Труфанова. – Москва: Мед. Лит.,2008. – С. 18-25.
19. ACOG Committee on Obstetric Practice. Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy // Journal of obstetrics and Gynecology. – 2004. - №3. – P. 647-51.
20. Agricola, E. Ultrasound Comet-Tail Images: A Marker Of Pulmonary Edema. A Comparative Study With Wedge Pressure And Extravascular Lung Water / E. Agricola, T. Bove, M. Oppizzi, G. Marino, A. Zangrillo, A. Margonato, E. Picano // Journal CHEST – 2005. - Vol. 127, № 5. – P. 1690–1695.
21. Ahmad, H. Pneumocystis carinii pneumonia in pregnancy / H. Ahmad, N. J Mehta, V. M, Manikal // Journal CHEST. – 2001. - Vol. 120, № 2. – P. 666-671.
22. Alexandrakis, M. G. Pleural Effusions in Hematologic Malignancies / M. G. Alexandrakis, F. H. Passam, D. S. Kyriakou, D.Bouros // Journal CHEST. – 2001. - Vol. 125, № 4. – P. 1546–1555.
23. Ando, T. Pathophysiological implication of CT images of chronic pulmonary aspergillosis / T. Ando, N. Tochigi, K. Gocho, A. Moriya, S. Ikushima, T. Kumasaka, T. Takemura, K. Shibuya // Japanese journal of infectious diseases. – 2015. - №10. – P. 1-7.
24. Atkinson, P. 1. The V-line: a sonographic aid for the confirmation of pleural fluid / P. 1. Atkinson, J. Milne, O. Loubani, G. Verheul // Critical Ultrasound Journal. – 2012. - Vol. 4, № 1. – P. 19-27.
25. Baikoussis, N. G. A mass in the posterior mediastinum; extramedullary haemopoietic tissue / N. G. Baikoussis, J. P. Beis, C. Verra, S. N. Siminelakis // Mayo Clinic Proceedings. – 1995. - Vol.70, № 12. – P. 1161-1164.
26. Baldi, G. Lung water assessment by lung ultrasonography in intensive care: a pilot study / G. Baldi, L. Gargani, A. Abramo, L. D'Errico, D. Caramella, E. Picano, F. Giunta, F. Forfori // Intensive Care Medicine. – 2013. - Vol. 39, № 1. – P. 74-84.
27. Balik, M. Ultrasound estimation of volume of pleural fluid in mechanically ventilated patients / M. Balik, P. Plasil, P. Waldauf, J. Pazout, M. Fric, M. Otahal, J. Pachel. // Intensive Care Medicine. – 2006. - Vol. 32, № 2. – P. 318-321.

28. Bartlett, R. P. Extramedullary Hematopoiesis Manifesting as a Symptomatic Pleural Effusion / R. P. Bartlett, P. R Greipp, A. Tefferi, R. E Cupps, B. P Mullan, V. F Trastek // Mayo Clinic Proceedings. – 1995. - Vol.70, № 12. – P. 1161-1164.
29. Baumann, M. H. Management of Spontaneous Pneumothorax. An American College of Chest Physicians Delphi Consensus Statement / M. H. Baumann, C. Strange, J. E. Heffner, R. Light, T.J. Kirby, J. Klein, J. D. Luketich, E. A. Panacek, S. A. Sahn // Journal CHEST. – 2001. - Vol. 119, № 2. – P. 590–602.
30. Beaulieu, Y. Bedside ultrasonography in the ICU: part 1 / Y. Beaulieu, P. E Marik // Journal CHEST. – 2005. - Vol. 128, № 2. – P. 881-895.
31. Berkowitz, K. Risk factors associated with the increasing prevalence of pneumonia during pregnancy / K. Berkowitz, A. LaSala // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 1990. - Vol. 163, №3. – P. 981-985.
32. Bland, J. M. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement / J. M. Bland, D. G. Altman // The Lancet. – 1986. - № 1. – P. 307-310.
33. Bouhemad, B. Clinical review: Bedside lung ultrasound in critical care practice / B. Bouhemad, M. Zhang, Q. Lu, J.J. Rouby // Critical Care. – 2007. - Vol. 11, №1. – P. 205-208.
34. Bouhemad, B. Bedside Ultrasound Assessment of Positive End-Expiratory Pressure–induced Lung Recruitment / B. Bouhemad, H. Brisson, M. Le-Guen // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2011. - Vol. 183, № 3. – P. 341–347.
35. Bourcier, J. E. Performance comparison of lung ultrasound and chest x-ray for the diagnosis of pneumonia in the ED / J. E. Bourcier, J. Paquet, M. Seinger, E. Gallard, J. P. Redonnet, F. Cheddadi, D. Garnier, J. M. Bourgeois, T. Geeraerts // The American Journal of Emergency Medicine. – 2014. - Vol. 32, № 2. – P. 115-118.
36. Boussarsar, M. Relationship between ventilatory settings and barotrauma in the acute respiratory distress syndrome / M. Boussarsar, G. Thierry, S. Jaber, F. Roudot-Thoraval, F. Lemaire, L. Brochard // Intensive Care Medicine. – 2002. - Vol. 28, №4. – P. 406-413.
37. Bradley, B. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic

Society / B. Bradley, H. M Branley, J. J. Egan, M. S Greaves, D. M Hansell, N. K Harrison // Thorax. – 2008. - Vol. 63, №11. – P. 1–58.

38. Bross, I. D. Genetic damage from diagnostic radiation / I. D. Bross, N. Natarajan // Journal of American Medical Association. – 1977. - Vol. 237, № 22. - P. 2399-2401.

39. Brown, S. G. Spontaneous pneumothorax; a multicentre retrospective analysis of emergency treatment, complications and outcomes / S. G. Brown, E. L. Ball, S. P. Macdonald, C. Wright, D. Taylor // Internal Medicine Journal. – 2014. - Vol. 44, № 5. – P. 450-457.

40. Cardonick, E. Use of chemotherapy during human pregnancy / E. Cardonick, A. Iacobucci // The Lancet. Oncology. – 2004. - Vol. 5, № 5. – P. 283–291.

41. Carradice, D. Successful treatment of acute promyelocytic leukaemia during pregnancy / D. Carradice, N. Austin, K. Bayston, P.S. Ganly // Clinical Laboratory Haematology. – 2002. - Vol. 24, № 5. – P. 307-311.

42. Chakraborty, K. Successful treatment of nilotinib-induced pleural effusion with prednisone / K. Chakraborty, J. B Bossaer, R. Patel, K. Krishnan // Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners. – 2012. - Vol. 19, № 2. – P. 175–177.

43. Chang, H. Acute Myeloid Leukemia with Leukemic Pleural Effusion/ H. Chang // Diagnostic Cytopathology. – 2013. - Vol. 41, № 10. – P. 909-913.

44. Chiumello, D. Low-dose CT for quantitative analysis in acute respiratory distress syndrome / D. Chiumello, T. Langer, V. Vecchi, S. Luoni, A. Colombo, M. Brioni // Intensive Care Medicine. – 2014. - Vol. 40, № 5. – P. 691-699.

45. Chiumello, D. Visual anatomical lung CT scan assessment of lung recruitability / D. Chiumello, A. Marino, M. Brioni, F. Menga, I. Cigada // Intensive Care Medicine. – 2013. - Vol. 39, № 1. – P. 66-73.

46. Cordonnier, C. Pulmonary complications occurring after bone marrow transplantation. A study of 130 consecutive transplanted patients / C. Cordonnier, J. F. Bernaudin, P. Bierling // Cancer. – 1986. - Vol. 58, № 5. – P. 1047-1054.

47. Cressoni, M. Limits of normality of quantitative thoracic computed tomography analysis / M. Cressoni, E. Gallazzi, C. Chiurazzi, A. Marino. // Critic Care. – 2013. - Vol. 17, № 3. – P. 1-12.

48. Critchley, L. A. A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques / L. A. Critchley, J. A Critchley // *Journal of clinical monitoring and computing*. – 1999. - Vol. 15, №2. – P. 85-91.
49. de Lassence, A. Pneumothorax in the intensive care unit: incidence, risk factors, and outcome / A. de Lassence, J. F. Timsit, M. Tafflet, E. Azoulay, S. Jamali, F. Vincent, Y. Cohen, M. Garrouste-Orgeas, C. Alberti, D. Dreyfuss // *Anesthesiology*. - 2006 - Vol. 104, № 1. – P. 5-13.
50. Dellinger, R.P. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012 / R.P. Dellinger, M.M. Levy, J.M. Carlet // *Intensive Care Medicine*. – 2013. - Vol. 39, № 2. – P. 165-228.
51. Dunn, F. Ultrasonic Absorption and Reflection by Lung Tissue / F. Dunn, W. J. Fry // *Physics in Medicine and Biology*. – 1961. - № 5. – P. 401-408.
52. Durant, A. Ultrasound Detection of Lung Hepatization / A. Durant, A. Nagdev // *Western Journal Emergency Medicine*. – 2010. - Vol. 11, № 4. – P. 322-323.
53. Enghard, P. Simplified lung ultrasound protocol shows excellent prediction of extravascular lung water in ventilated intensive care patients / P. Enghard, S. Rademacher, J. Nee, D. Hasper, U. Engert, A. Jörres, J.M. Kruse // *Critical Care*. – 2015. - Vol. 19, № 1. – P. 2-8.
54. Eisenberg, P. R. A prospective study of lung water measurements during patient management in an intensive care unit / P. R. Eisenberg, J. R. Hansbrough, D. Anderson, D. P. Schuster // *American Review of Respiratory Disease*. – 1987. - Vol. 36, № 3. – P. 662–668.
55. Feldman, M. K. US Artifacts / M. K. Feldman, K. Sanjeev, M.S. Blackwood // *Radiographics*. – 2009. - Vol. 29, № 4. – P. 1179–1189.
56. Ferguson, N. D. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material / N. D. Ferguson, E. Fan, L. Camporota, M. Antonelli // *Intensive Care Medicine*. – 2012. - Vol. 38, № 10. – P. 1573-1582.
57. Fey, M. F. Leukaemia and Pregnancy // *Cancer and Pregnancy* / M. F. Fey, D. Surbek (ed). Berlin, Springer. - 2008. – P. 97-111.
58. Frankel, S.R. The "retinoic acid syndrome" in acute promyelocytic leukemia / S. R. Frankel, A. Eardley, G. Lauwers, M. Weiss, R. P. Jr. Warrell // *Annals of Internal Medicine*. – 1992. - Vol. 117, № 4. – P. 292-296.

59. Galanis, E. Spontaneous pneumomediastinum in a patient with bronchiolitis obliterans after bone marrow transplantation / E. Galanis, M. R. Litzow, A. Tefferi, J. P. Scott // *Bone Marrow Transplantation*. – 1997. - Vol. 20, № 8. – P. 695–696.
60. Gargani, L. Lung ultrasound: a new tool for the cardiologist / L. Gargani // *Cardiovascular Ultrasound*. – 2011. - Vol. 9, № 6. – P. 2-9.
61. Giannella, L. The value of chest ultrasound along with inflammatory biomarkers in the management of pneumonia in a non-compliant pregnant woman / L. Giannella, A. Catania, A. Provaroni, L.B. Cerami, G. Chesi // *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*. – 2012. - Vol. 25, № 9. – P. 1830–1832.
62. Gruson, D. Usefulness of computed tomography in early detection of pneumonia in leukopenic patients / D. Gruson, G. Hilbert, F. Vargas // *Intensive Care Medicine*. – 2001. - Vol. 27, № 2. – P. 444-448.
63. Hakimisefat, B. Lung Ultrasonography / B. Hakimisefat, P. H. Mayo // *The Open Critical Care Medicine Journal*. – 2010. - Vol. 3, № 2. – P. 21-25.
64. Jambrik, Z. Usefulness of Ultrasound Lung Comets as a Nonradiologic Sign of Extravascular Lung Water / Z. Jambrik, S. Monti, V. Coppola, E. Agricola, G. Mottola, M. Miniati, E. Picano // *The American Journal of Cardiology*. – 2004. - Vol. 93, № 10. – P. 1265–1270.
65. Kamble, R. Malignant pleural effusion of multiple myeloma: Prognostic factors and outcome / R. Kamble, C. S Wilson, A. Fassas, R. Desikan, D. S. Siegel, G. Tricot, P. Anderson, J. Sawyer, E. Anaissie, B. Barlogie // *Leukemia and Lymphoma*. – 2005. - Vol. 46, № 8. – P. 1137-1142.
66. Kanne, J. P. Pneumocystis jiroveci pneumonia: high-resolution CT findings in patients with and without HIV infection / J. P. Kanne, D. R. Yandow, C. A. Meyer // *American Journal of Roentgenology*. – 2012. - Vol. 198, № 6. – P. 555-561.
67. Khan, S. Transpulmonary dilution-derived extravascular lung water as a measure of lung edema / S. Khan, R. J. Trof, A. B. Johan // *Current Opinion in Critical Care*. – 2007. - Vol. 13, № 3. – P. 303–307.
68. Khosla, R. Lung Sonography // *Sonography* / K. Thoires (ed). - University Campus STeP Ri Slavka Krautzeka. - 2012. – P. 130.

69. Koch, C. A. Nonhepatosplenic Extramedullary Hematopoiesis: Associated Diseases, Pathology, Clinical Course, and Treatment / C. A. Koch, C. Y. Li, R. A. Mesa, A. Tefferi // *Mayo Clinic Proceedings*. – 1995. - Vol. 78, № 10. – P. 1223-1233.
70. Kocijancic, I. Diagnostic imaging of small amounts of pleural fluid: pleural effusion vs. physiologic pleural fluid / I. Kocijancic // *Collegium Antropologicum*. – 2007. - Vol. 31, № 4. – P. 1195-1199.
71. Latagliata, R. Incidence, risk factors and management of pleural effusions during dasatinib treatment in unselected elderly patients with chronic myelogenous leukaemia / R. Latagliata, M. Breccia, C. Fava, F. Stagno, M. Tiribelli, L. Luciano, A. Gozzini, G. Gugliotta // *Hematological Oncology*. – 2013. - Vol. 31, № 2. – P. 103-109.
72. Lichtenstein, D. Comparative Diagnostic Performances of Auscultation, Chest Radiography, and Lung Ultrasonography in Acute Respiratory Distress Syndrome / D. Lichtenstein, I. Goldstein, E. Mourgeon, P. Cluzel, P. Grenier, J. J. Rouby // *Anesthesiology*. – 2004. - Vol. 100, № 1. – P. 9-15.
73. Lichtenstein, D. Feasibility and safety of ultrasound-aided thoracentesis in mechanically ventilated patients / D. Lichtenstein, J. S. Hulot, A. Rabiller, I. Tostivint, G. Mézière // *Intensive Care Medicine*. – 1999. - Vol. 25, № 9. – P. 955-958.
74. Lichtenstein, D. The Comet-tail Artifact. An Ultrasound Sign of Alveolar-Interstitial Syndrome / D. Lichtenstein, G. Mézière, P. Biderman, A. Gepner, O. Barré // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 1997. - Vol. 156, № 5. – P. 1640-1646.
75. Lichtenstein, D. Lung Ultrasound Sign of Alveolar Consolidation Ruling Out Atelectasis / D. Lichtenstein, G. Mézière, J.A. Seitz // *Chest*. – 2009. - Vol. 135, № 6. – P. 1421–1425.
76. Lichtenstein, D. A lung ultrasound sign allowing bedside distinction between pulmonary edema and COPD: the comet-tail artifact / D. Lichtenstein, G. Mézière // *Intensive Care Medicine*. – 1998. - Vol. 24, № 12. – P. 1331-1334.
77. Lichtenstein, D. General Ultrasound in the Critically Ill / D. Lichtenstein // New York, Springer. – 2004. – P. 211.
78. Lichtenstein D. Lung ultrasound in the critically ill / D. Lichtenstein // *Annals of intensive care*. - 2014. – Vol. 9, №1. – P. 2-12.

79. Lichtenstein, D. Ultrasound diagnosis of alveolar consolidation in the critically ill / D. Lichtenstein, N. Lascols, G. Mézière, A. Gepner // *Intensive Care Medicine*. – 2004. - Vol. 30, № 2. – P. 276–281.
80. Lichtenstein, D., Ultrasound diagnosis of occult pneumothorax / D. Lichtenstein, G. Mézière, N. Lascols, P. Biderman, J. P. Courret, A. Gepner, I. Goldstein, M. Tenoudji-Cohen // *Critical Care Medicine*. – 2005. - Vol. 33, № 6. – P. 1231-1238.
81. Lichtenstein, D. Relevance of Lung Ultrasound in the Diagnosis of Acute Respiratory Failure. The BLUE Protocol / D. Lichtenstein, G. Mézière // *Chest*. – 2008. - Vol. 134, № 1. – P. 117–125.
82. Lichtenstein, D. Ultrasound in the management of thoracic disease / D. Lichtenstein // *Critical Care Medicine*. – 2007. - Vol. 35, № 5. – P. 250–261.
83. Lim, J. H. Ring-Down Artifacts Posterior to the Right Hemidiaphragm on Abdominal Sonography: Sign of Pulmonary Parenchymal Abnormalities / J. H. Lim, K. S. Lee, T. S. Kim, M. P. Chung // *Journal of Ultrasound Medicine*. – 1999. - Vol. 18, № 6. – P. 403-410.
84. Liteplo, A. S. Emergency Thoracic Ultrasound in the Differentiation of the Etiology of Shortness of Breath (ETUDES): Sonographic B-lines and N-terminal Pro-brain-type Natriuretic Peptide in Diagnosing Congestive Heart Failure / A. S. Liteplo, K. A. Marill, T. Villen, R. M. Miller, A. F. Murray, P. E. Croft, R. Capp, V. E. Noble // *Academic Emergency Medicine*. – 2009. - Vol. 16, № 3. – P. 201-210.
85. Lo Giudice, V. Ultrasound in the evaluation of interstitial pneumonia / Lo V. Giudice, A. Bruni, E. Corcioni, B. Corcioni // *Journal of Ultrasound*. – 2008. - Vol. 11, № 1. – P. 30-38.
86. MacDuff, A. Management of spontaneous pneumothorax: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010 / A. MacDuff, A. Arnold, J. Harvey // *Thorax*. – 2010. - Vol. 65, № 2. – P. 18-31.
87. Malbouisson, L. M. Validation of a software designed for computed tomographic (CT) measurement of lung water / L. M. Malbouisson, F. Prêteux, L. Puybasset, P. Grenier, P. Coriat, J. J. Rouby // *Intensive Care Medicine*. – 2001. - Vol. 27, № 3. 602-608.
88. Mayo, P. H. Pleural Ultrasonography / P. H. Mayo, P. Doelken // *Clinics in Chest Medicine*. – 2006. - Vol. 27, № 2. – P. 215-227.

89. Murray, J. F. An Expanded Definition of the Adult Respiratory Distress Syndrome / J. F. Murray, M. A. Matthay, J. M. Luce, M. R. Flick // *The American review of respiratory disease*. – 1988. - Vol. 138, № 3. – P. 720-723.
90. Noppen, M. Pneumothorax / M. Noppen, T. De Keukeleire // *Respiration*. – 2008. - Vol. 76, № 2. – P. 121–127.
91. Okada, F. Acute *Klebsiella pneumoniae* pneumonia alone and with concurrent infection: comparison of clinical and thin-section CT findings / F. Okada, Y. Ando, K. Honda, T. Nakayama, A. Ono, S. Tanoue, T. Maeda, H. Mori // *The British Journal of Radiology*. – 2010. - Vol. 83, № 994. – P. 854-860.
92. Oks, M. The Effect of Point of Care Ultrasonography on Imaging Studies in the MICU: A Comparative Study / M. Oks, K. L. Cleven, J. Cardenas-Garcia, J. A. Schaub, S. Koenig, R. I. Cohen, P. H. Mayo, M. Narasimhan // *Chest*. – 2014. - Vol. 146, № 6. – P. 1574-1577.
93. Oveland, N. P. Using Thoracic Ultrasonography to Accurately Assess Pneumothorax Progression During Positive Pressure Ventilation A Comparison With CT Scanning / N. P. Oveland, H. M. Lossius, K. Wemmelund, P. J. Stokkeland, L. Knudsen, E. Sloth // *Chest*. – 2013. - Vol. 143, № 2. – P. 415–422.
94. Parisaei, M. HIV in pregnancy: a case of *Pneumocystis (carinii) jirovecii* pneumonia / M. Parisaei, J. Hemelaar, A. Govind // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2010. - Vol. 281, № 1. – P. 1–3.
95. Park, Y. K. Spontaneous Pneumomediastinum, Pneumopericardium, and Pneumothorax with Respiratory Failure in a Patient with AIDS and *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia / Y. K. Park, H. C. Jung, S. Y. Kim, M. Y. Kim, K. Jo, S. Y. Kim, B. Kang, G. Woo, H. J. Choi, S. H. Wie // *Journal of Infection and Chemotherapy*. – 2014. - Vol. 46, № 3. – P. 204-208.
96. Patroniti, N. Measurement of pulmonary edema in patients with acute respiratory distress syndrome / N. Patroniti, G. Bellani, E. Maggioni, A. Manfio // *Critical Care Medicine*. – 2005. - Vol. 33, № 11. – P. 2547-2554.
97. Penniment, M. G. Pneumothorax following thoracic radiation therapy for Hodgkin's disease / M. G. Penniment, P. C. O'Brien // *Thorax*. – 1994. - Vol. 49, № 9. – P. 936-937.

98. Picano, E. Ultrasound Lung Comets: A Clinically Useful Sign of Extravascular Lung Water / E. Picano, F. Frassi, E. Agricola // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2006. - Vol. 19, № 3. – P. 356-363.
99. Prosen, G. Combination of lung ultrasound (a comet-tail sign) and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in differentiating acute heart failure from chronic obstructive pulmonary disease and asthma as cause of acute dyspnea in prehospital emergency setting / G. Prosen, P. Klemen, M. Štrnad, S. Grmec // *Critical Care*. – 2011. - Vol. 15, № 6. – P. 450-452.
100. Rahman, N. M. Pleural effusion: a structured approach to care / N. M. Rahman, S. J. Chapman, R. J. Davies // *British medical bulletin*. – 2005. - Vol. 72, № 1. – P. 31-47.
101. Reid, C. L. Echocardiographic detection of pneumomediastinum and pneumopericardium: the air gap sign / C. L. Reid, A. N. Chandraratna, D. Kawanishi, W. D. Bezdek, R. Schatz, M. Nanna, S. H. Rahimtoola // *Journal of American College of Cardiology*. – 1983. - Vol. 1, № 3. – P. 916-921.
102. Reissig, A. The role of lung ultrasound in the diagnosis and follow-up of community-acquired pneumonia / A. Reissig, A. Gramegna, S. Aliberti // *European journal of internal medicine*. – 2012. - Vol. 23, № 5. – P. 391-397.
103. Remérand, F. Multiplane ultrasound approach to quantify pleural effusion at the bedside / F. Remérand, J. Dellamonica, Z. Mao, F. Ferrari, B. Bouhemad, Y. Jianxin, C. Arbelot, Q. Lu, C. Ichaï, J. J. Rouby // *Intensive Care Medicine*. – 2010. - Vol. 36, № 4. – P. 656-664.
104. Reske, A. W. Computer tomographic assessment of lung weights in trauma patients with early posttraumatic lung dysfunction / A. W. Reske, A. P. Reske, T Heine, P. M. Spieth, A. Rau // *Critical Care*. – 2011. - Vol. 15, № 1. – P. 1-10.
105. Ruesch, S. Complications of central venous catheters: internal jugular versus subclavian access--a systematic review / S. Ruesch, B. Walder, M. R. Tramèr // *Critical Care Medicine*. – 2002. - Vol. 30, № 2. – P. 454-60.
106. Russo, A. Role of emergency thoracic ultrasonography in spontaneous pneumomediastinum. Two case report / A. Russo, C. Del Vecchio, A. Zaottini, C. Giangregorio // *Il Giornale di chirurgia*. – 2012. - Vol. 33, № 8-9. – P. 285-96.
107. Sekiguchi, N. Extramedullary Hematopoietic Pleural Effusion Accompanied by Follicular Lymphoma / N. Sekiguchi, S. Noto, M. Wagatsuma, K. Midorikawa, S. Tezuka, T.

Hagino, I. Saito, K. Yamada, N. Takezako, A. Miwa // *Internal Medicine*. – 2013. - Vol. 52, № 24. – P. 2801-2804.

108. Self, W. H. High Discordance of Chest X-ray and CT for Detection of Pulmonary Opacities in ED Patients: Implications for Diagnosing Pneumonia / W. H. Self, D. M. Courtney, C. D. McNaughton, R. G. Wunderink, J. A. Kline // *American Journal of Emergency Medicine*. – 2013. - Vol. 31, № 2. – P. 401-405.

109. Shapira, T. How I treat acute and chronic leukemia in pregnancy / T. Shapira, D. Pereg, M. Lishner // *Blood Reviews*. – 2008. - Vol. 22, № 5. – P. 247–259.

110. Stefanidis, K. Sonographic Lobe Localization of Alveolar-Interstitial Syndrome in the Critically Ill / K. Stefanidis, S. Dimopoulos, C. Kolofousi, D. D. Cokkinos, K. Chatzimichail, L. A. Eisen, M. Wachtel, D. Karakitsos, S. Nanas // *Critical care research and practice*. – 2012. - Vol.2012, № 17. – P. 791-797.

111. Schuster, D. P. Identifying patients with ARDS time for a different approach / D. P. Schuster // *Intensive Care Medicine*. – 1997. - Vol. 23, № 12. – P. 1197-1203.

112. Trotta, B. M. Characterization of the relation between CT technical parameters and accuracy of quantification of lung attenuation on quantitative chest CT / B. M. Trotta, A. V. Stolin, M. B. Williams, S. B. Gay, A. S. Brody, T. A. Altes // *American Journal of Roentgenology*. – 2007. - Vol. 188, № 6. – P. 1683-1690.

113. Tsung, J. W. Prospective application of clinician-performed lung ultrasonography during the 2009 H1N1 influenza A pandemic: distinguishing viral from bacterial pneumonia / J. W. Tsung, D. O. Kessler, V. P. Shah // *Critical Ultrasound Journal*. – 2012. - Vol. 4, № 1. – P. 16-26.

114. Usküdar, T. H. Pleural Effusion: A Rare Side Effect of Nilotinib—A Case Report / T. H. Usküdar, O. M. Akay, Ş. D. Gören, M. Karagülle, E. Gündüz, N. Andıç // *Case Reports in Medicine*. – 2014. - Vol. 2014, №20. – P. 393-399.

115. Usta, E. Ultrasound estimation of volume of postoperative pleural effusion in cardiac surgery patients / E. Usta, M. Mustafi, G. Ziemer // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. – 2010. - Vol. 10, № 2. – P. 204–207.

116. Vargas, S. L. Pregnancy and asymptomatic carriage of *Pneumocystis jiroveci* / S. L. Vargas, C. A. Ponce, C. A. Sanchez // *Emerging Infectious Diseases*. – 2003. - Vol. 9, № 5. – P. 605-606.

117. Vignon, P. Quantitative assessment of pleural effusion in critically ill patients by means of ultrasonography / P. Vignon, C. Chastagner, V. Berkane, E. Chardac, B. François, S. Normand // *Critical Care Medicine*. – 2005. - Vol. 33, № 8. – P. 1757-1763.
118. Volpicelli, G. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound / G. Volpicelli, M. Elbarbary, M. Blaivas, D. Lichtenstein, G. Mathis, A. W. Kirkpatrick, L. Melniker // *Intensive Care Medicine*. - 2012, Vol. 38, № 4. – P. 577-591.
119. Xirouchaki, N. Lung ultrasound in critically ill patients: comparison with bedside chest radiography / N. Xirouchaki, E. Magkanas, K. Vaporidi, E. Kondili, M. Plataki, A. Patrianakos, E. Akoumianaki, D. Georgopoulos // *Intensive Care Medicine*. – 2011. - Vol. 37, № 9. – P. 1488–1493.
120. Yang, P. C. Ultrasonographic Evaluation of Pulmonary Consolidation / P. C. Yang, K. T. Luh, D. B. Chang, C. J. Yu, S. H. Kuo, H. D. Wu. // *American Review of Respiratory Disease*. – 1992. - Vol. 146, № 3. – P. 757-762.
121. Yellin, A. Pneumothorax associated with lymphoma / A. Yellin, J. R. Benfield // *American Review of Respiratory Disease*. – 1986. - Vol. 134, № 3. – P. 590-592.
122. Zachariah, S. Spontaneous Pneumomediastinum on Bedside Ultrasound: Case Report and Review of the Literature / S. Zachariah, L. Gharahbaghian, P. Perera, N. Joshi // *Western Journal Emergency Medicine*. – 2015. - Vol. 16, № 2. – P. 321-324.
123. Zhang, F. Comparison of quantitative computed tomography analysis and single-indicator thermodilution to measure pulmonary edema in patients with acute respiratory distress syndrome / F. Zhang, C. Li, J. Zhang, H. Guo // *Biomedical Engineering Online*. – 2014. - Vol. 13, № 1. – P. 13-30.
124. Zhao, Z. Prognostic value of extravascular lung water assessed with lung ultrasound score by chest sonography in patients with acute respiratory distress syndrome / Z. Zhao, L. Jiang, X. Xi, Q. Jiang, B. Zhu, M. Wang, J. Xing, D. Zhang // *Biomed central Pulmonary Medicine*. – 2015. - Vol. 23, № 15. – P. 98-105.
125. Zieleskiewicz, L. Lung ultrasound-guided management of acute breathlessness during pregnancy / L. Zieleskiewicz, D. Lagier, C. Contargyris, A. Bourgoin, L. Gavage, C. Martin, M. Leone // *Anaesthesia*. – 2013. - Vol. 68, № 1. – P. 97–101.
126. Ziskin, M. C. The Comet-tail Artifact / M. C. Ziskin, D. I. Thickman, N. J. Goldenberg, M. S. Lapayowker, J.M. Becker // *Journal of Ultrasound Medicine*. – 1982. - Vol. 1, № 1. – P. 1-7.