lekarz Katarzyna Zimna

# Ocena zmian w płucach w badaniu ultrasonografii przezklatkowej u chorych po przebytym zakażeniu SARS CoV-2

# Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych

Promotor: prof. dr hab. med. Witold Tomkowski Promotor pomocniczy: dr n. med. Małgorzata Sobiecka I Klinika Chorób Płuc Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Warszawa, 2023

Składam serdeczne podziękowania Panu prof. dr hab. n. med. Witoldowi Tomkowskiemu oraz Pani dr n. med. Małgorzacie Sobieckiej za poświęcony czas, cierpliwość i nieocenione wsparcie na wszystkich etapach powstawania tej pracy.

# Spis treści

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW	5
1.WSTĘP	7
1.1.WPROWADZENIE	7
1.2.ZAPALENIE PŁUC WYWOŁANE ZAKAŻENIEM SARS - CoV-2	
1.2.1.Budowa molekularna SARS-CoV-2	
1.2.2.Warianty SARS-CoV-2	
1.2.3.Patogeneza COVID-19	9
1.2.4.Droga szerzenia infekcji	
1.2.5.Objawy kliniczne	
1.2.6.Diagnostyka	
1.2.7.Leczenie	
1.2.8.Post-COVID-19	
1.3.DIAGNOSTYKA OBRAZOWA COVID-19	
1.3.1.RTG klatki piersiowej	
1.3.2.Tomografia komputerowa klatki piersiowej	
1.3.2.1.Zmiany w TK klatki piersiowej	
1.3.2.2.Stadia radiologiczne	
1.3.2.3.Skale stopnia zajęcia płuc	
1.3.2.4.Sztuczna inteligencja w badaniu TK klatki piersiowej	
1.3.2.5.Włóknienie płuc post-COVID-19	
1.3.3.Ultrasonografia przezklatkowa płuc	
1.3.3.1.Podstawy obrazowania	
1.3.3.2.Głowice ultrasonograficzne	
1.3.3.3.Artefakty w badaniu ultrasonograficznym płuc	
1.3.3.4.Skala punktowa badania ultrasonograficznego płuc	
2.ZAŁOŻENIA I CELE PRACY	
2.1.ZAŁOŻENIA	
2.2.CELE	
3.MATERIAŁY I METODY	
3.1.ZGODA KOMISJI BIOETYCZNEJ	
3.2.DANE OGÓLNE	
3.3.MATERIAŁ	
3.3.1.Płeć i wiek	
3.3.2.BMI	
3.3.3.Choroby towarzyszące	

3.3.4.Palenie papierosów	37
3.3.5.Tlenoterapia w czasie zakażenia SARS-CoV-2	38
3.3.6.Metoda potwierdzenia COVID-19	39
3.3.7.Objawy kliniczne	40
3.3.8.Odstęp czasowy przeprowadzenia oceny chorych od zachorowania	41
3.4.METODYKA WYKONANIA BADANIA ULTRASONOGRAFICZNEGO PŁUC	43
3.4.1.Technika wykonania badania	43
3.4.2.Podział obszarów badanych	44
3.4.3.Autorska skala oceny zmian w płucach	45
3.5.METODYKA OCENY BADANIA TK KLATKI PIERSIOWEJ	52
3.6.ANALIZA STATYSTYCZNA	55
4.WYNIKI	56
4.1.TOMOGRAFIA KOMPUTEROWA	56
4.1.1.Ogólna charakterystyka stwierdzanych zmian	56
4.1.2.Ocena w programie Simens Pulmonary Density	60
4.1.2.1.Ocena rozległości zajęcia płuc	60
4.1.2.2.Ocena rozległości zajęcia poszczególnych płatów w ocenie I	61
4.1.2.3.Ocena rozległości zajęcia poszczególnych płatów w ocenie II	62
4.2.ULTRASONOGRAFIA PŁUC	64
4.2.1.Charakterystyka zmian w ocenie I	64
4.2.2.Charakterystyka zmian w ocenie II	73
4.2.3.Podsumowanie	81
4.2.4.Ogólna charakterystyka punktacji ultrasonograficznej	82
4.2.5.Korelacja badania ultrasonograficznego i badania tomografii komputerowej	84
4.2.6.Ultrasonograficzna skala punktowa w monitorowaniu stanu chorych	87
4.2.7.Ocena cech włóknienia post-COVID-19	88
4.2.8.Odstęp badania ultrasonograficznego od badania TK klatki piersiowej	90
5.DYSKUSJA	91
6.WNIOSKI	. 104
7.STRESZCZENIE	. 105
8.SUMMARY	. 107
9.PIŚMIENNICTWO	. 109
10.SPIS TABEL	. 121
11.SPIS RYCIN	. 125

# WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 RNA: ribonucleic acid COVID-19: coronavirus disease 2019 WHO: World Health Organisation MERS: Middle East Respiratory Syndrome TK: tomografia komputerowa RTG: rentgenogram ARDS: acute respiratory distress syndrome ACE2: angiotensin-converting enzyme 2 TMPRSS2: transmembrane protease serine 2 VUM: Variants under monitoring VOI: variants of interest VOC: variants of concern IL: interleukina TNF: tumour necrosis factor DIC: disseminated intravascular coagulation, SpO2- wysycenie tlenem hemoglobiny RT-PCR: real time reverse-transcription polymerase chain reaction NAAT: nucleic acid amplification test ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay GKS: glikokortykosteroidy HFNOT: high flow nasal oxygen therapy NIV: non-invasive ventilation **BTS: British Thoracic Society** TKWR: tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości TGF- $\beta$ : transforming growth factor beta **ERS:** European Respiratory Society POCUS: point-of-care ultrasound HU: Hounsfield Unit M: mean SD: standard deviation

BMI: Body Mass Index

ECMO: Extra Corporeal Membrane Oxygenation

CTD: connective tissue disease

IPF: idiopathic pulmonary fibrosis

ROC: Receiver Operating Characteristic

#### 1. WSTĘP

#### **1.1. WPROWADZENIE**

W ostatnim dwudziestoleciu koronawirus był przyczyną trzech dużych epidemii: zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ang. Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS), bliskowschodniego zespołu oddechowego (ang. Middle East Respiratory Syndrome, MERS) i aktualnie COVID-19 (ang. coronavrius disease 2019). Pierwsze zachorowanie spowodowane zakażeniem SARS-CoV-2 (ang. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) zostało odnotowane w grudniu 2019 roku w środkowych Chinach (w mieście Wuhan, w prowincji Hubei) [1-4]. Od tego czasu wirus bardzo szybko się rozprzestrzeniał. W marcu 2020 roku Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organisation, WHO) uznała serię zachorowań na COVID-19, jako pandemię. Według raportu WHO w dniu 28.02.2023r. potwierdzono 758 390 564 przypadków zachorowania w 192 państwach, w tym 6 859 093 przypadków śmiertelnych [5]. W Polsce pierwsze zakażenie potwierdzono 4 marca 2020 roku [6]. W celu poszukiwania rozwiązań, które pozwoliłyby na powstrzymanie pandemii oraz poznanie późnych skutków zachorowania, w wielu krajach przeprowadzano badania kliniczne, które przyniosły nowe postępy w diagnostyce, terapii, profilaktyce oraz opiece nad chorymi po przebytym zapaleniu płuc COVID-19. Z uwagi na stale rosnącą liczbę zachorowań, pandemia COVID-19 stanowi bezprecedensowe wyzwanie dla sektora ochrony zdrowia na całym świecie. W diagnostyce radiologicznej zmian w płucach w przebiegu zapalenia płuc COVID-19, obok badania tomografii komputerowej (TK), aktualnie uznanej za "złoty standard" [7], zaczęto szeroko wykorzystywać badanie ultrasonografii przezklatkowej. Ultrasonografia wykonywana była głównie w ostrej fazie choroby w Szpitalnych Oddziałach Ratunkowych oraz Oddziałach Intensywnej Terapii. Służyła przyłóżkowemu monitorowaniu chorych oraz ocenie rozległości zmian w płucach u pacjentów w ciężkim stanie ogólnym, dla których transport do pracowni TK stanowił zagrożenie [8]. Niedostatek doniesień naukowych dotyczących morfologii zmian stwierdzanych w ultrasonografii przezklatkowej w późnym okresie po przebytym zapaleniu płuc COVID -19 stał się podstawą stworzenia niniejszej pracy badawczej.

# 1.2. ZAPALENIE PŁUC WYWOŁANE ZAKAŻENIEM SARS - CoV-2

#### 1.2.1. Budowa molekularna SARS-CoV-2

Koronawirus zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (SARS-CoV-2) należy do gatunku koronawirusów, który wywołuje ostrą, zakaźną chorobę układu oddechowego nazwaną COVID- 19. Zgodnie z taksonomią, należy do rodziny coronaviridae i rodzaju betakoronawirusów. Jest wirusem określanym jako ssRNA(+) (*ang. single-stranded ribonucleic acid*), to znaczy, zawierającym pojedynczą nić RNA (kwas rybonukleinowy) o dodatniej polarności. Genom SARS-CoV-2 należy do jednego z największych wśród wirusów RNA. Otacza go kulista otoczka średnicy ok. 100-160nm z wystającymi z jej powierzchni charakterystycznymi kolcami (*ang. spikes*). Genom koduje cztery białka strukturalne: białko fuzyjne - S, odpowiedzialne za połączenie z receptorami na powierzchni infekowanych komórek oraz tropizm tkankowy; białko płaszcza - E; główne białko macierzy wirusa - M i białko nukleokapsydu - N, odpowiedzialne za ochronę cząsteczki RNA wirusa [9–11].

#### 1.2.2. Warianty SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 mutuje, co doprowadza do powstawania nowych wariantów wirusa, o innej zdolności transmisji, obrazie klinicznym, ryzyku ciężkiego przebiegu choroby oraz odpowiedzi na dotychczasowe leczenie i profilaktykę. Aktualnie z uwagi na udowodnione lub podejrzewane znaczenie kliniczne i epidemiologiczne, wyodrębniono kilka grup wariantów SARS-CoV-2. Warianty wzbudzające obawę (*ang. Variants of concern*, VOC) obejmują warianty o zwiększonej zaraźliwości, zmniejszonej wrażliwości na przeciwciała neutralizujące, oporności na przynajmniej 1 grupę leków. Do tej grupy należy wariant Omicron (B.1.1529). Usunięto z niej wcześniej zakwalifikowane warianty Alpha (wariant brytyjski), Beta (wariant afrykański), Gamma (wariant brazylijski) i Delta (wariant indyjski). Uznano, że warianty te nie krążą już w populacji ludzkiej i nie stanowią zagrożenia epidemiologicznego. Warianty wzbudzające zainteresowanie (*ang. variants of interest*, VOI) to takie, które posiadają markery genetyczne, istnieją dowody

epidemiologiczne lub dowody z badań in-vitro, świadczące o potencjale chorobotwórczym danego wariantu. Aktualnie nie stwierdza się krążącego wariantu wzbudzającego zainteresowanie. Ostatnią grupę stanowią warianty monitorowane (*ang. Variants under monitoring,* VUM), które potencjalnie mogą mieć podobne właściwości do VOC, ale dowody są niewystarczające. Do tej grupy należy aktualnie siedem wariantów Omicron (BF.7, BQ.1, BA.2.75, CH.1.1, XBB, XBB.1.5, XBF) [12–16].

#### 1.2.3. Patogeneza COVID-19

Wspólną cechą betakoronawirusów, w tym SARS-CoV-1 (koronawirus wywołujący SARS), MERS-CoV (koronawirus wywołujący MERS) i SARS-CoV-2 jest zdolność do replikacji w dolnych drogach oddechowych i wywoływanie ciężkiej postaci zapalenia płuc [17]. Śmiertelność pacjentów wzrasta gwałtownie wraz z rozwinięciem zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ang. acute respiratory distress syndrome, ARDS) [18]. Proces wnikania wirusa do komórki gospodarza jest kilkustopniowy. Za pierwszy etap połączenia z błoną komórkową gospodarza odpowiada białko S (glikoproteina), które w dojrzałej postaci wirusa składa się z dwóch podjednostek S1 i S2. Podjednostka S1 ma powinowactwo do białka receptorowego enzymu konwertazy angiotensyny 2 (ang. angiotensin-converting enzyme, ACE2), natomiast podjednostka S2 jest białkiem fuzyjnym, wykorzystywanym podczas drugiej fazy połączenia wirusa z komórką gospodarza. Połączenie glikoproteiny wirusa z receptorem błonowym ACE2 powoduje gwałtowne zmiany konformacyjne obu podjednostek białka S i zbliżenie do błony komórkowej gospodarza. Konsekwentnie przy pomocy białka wewnątrzbłonowej proteazy servnowej 2 (ang. transmembrane protease, serine 2, TMPRSS2), które aktywuje proces fuzji komórkowej z białkiem S lub dodatkowo przy pomocy katepsyny L, furyny lub induktora metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej (CD147) dochodzi do endocytozy wirusa oraz uwolnienia RNA do cytoplazmy komórki gospodarza [19-21]. Uważa się, że wszystkie komórki wykazujące ekspresję receptora ACE2 mogą zostać zainfekowane. Duża zmienność genetyczna ACE2 oraz obecność wielu mutacji białka S implikują indywidualną podatność osobniczą na infekcję SARS-CoV-2. W ostatnim czasie odkryto również kilka innych receptorów błonowych, które mogą stanowić kofaktory ACE2 lub alternatywne receptory [17]. ACE2 jest metaloproteinaza, która odgrywa kluczowa rolę w regulacji ciśnienia tętniczego krwi, poprzez konwersję nieaktywnej formy angiotensyny I do aktywnej formy angiotensyny II, bioracej udział w układzie renina-angiotensyna-aldosteron. Ekspresja receptora ACE2 występuje na błonach komórkowych wielu tkanek i narządów organizmu człowieka: m.in. w płucach, nerkach, sercu, jelicie, tarczycy, jądrach [20]. W układzie oddechowym ekspresja receptora ACE2 jest zróżnicowana. W dolnych drogach oddechowych jest niska i ograniczona do pneumocytów typu II. W nabłonku oskrzelowym jest wyższa, a najwyższa w nabłonku jamy nosowej. Różnice w ekspresji ACE2 odzwierciedlają proces infekcji SARS-CoV-2, gdzie nabłonek migawkowy jamy nosowej jest pierwszym miejscem replikacji wirusa we wczesnej fazie infekcji [20,22,23]. W tym okresie zakażenie może zostać ograniczone lub dochodzi do procesu chorobowego w płucach. Wirus atakuje pneumocyty typu II, które w odpowiedzi na zakażenie uwalniają cytokiny zapalne, takie jak interleukiny (IL) 1, 6, 8, 12, 18, 33, czynniki martwicy nowotworów (ang. Tumor necrosis factor, TNF) alfa i beta, interferony (beta i gamma), powodujące między innymi rekrutację limfocytów T oraz aktywację odpowiedzi przeciwwirusowej. SARS-CoV-2 hamuje wczesne, ochronne działanie interferonu w odpowiedzi przeciwwirusowej. W najcięższych przypadkach zakażenia dochodzi to tak zwanej "burzy cytokinowej" (ang. cytokine storm), czyli dysregulacji układu odpornościowego u zakażonej osoby. Chorzy, u których rozwija się burza cytokinowa charakteryzują się niskim stężeniem interferonu oraz wysokim stężeniem interleukin prozapalnych, w tym np. IL-6 w badaniach laboratoryjnych. W dalszym etapie choroby dochodzi do postępującej deplecji limfocytów T, czyli limfopenii, supresji immunologicznej, uszkodzenia pneumocytów, rozlanego uszkodzenia pęcherzyków płucnych, rozwoju ARDS, wtórnych zakażeń i w najcięższych przypadkach śmierci. W obrazie zakażenia wirusem SARS-CoV-2 należy również uwzględnić rekrutację i nacieki z aktywowanych neutrofilów i monocytów, które powoduja dysfunkcje, zapalenie i ciężkie uszkodzenia śródbłonka naczyniowego, skutkujące wystąpieniem zakrzepicy żylnej, mikrozakrzepów w kapilarach płucnych, zatorów tętniczych, a nawet zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. disseminated intravascular coagulation, DIC) [17,18,22,24–26].

#### 1.2.4. Droga szerzenia infekcji

SARS-CoV-2 przenosi się z człowieka na człowieka drogą kropelkową, ale źródłem zakażenia może być również aerozol (wytwarzany np. przy procedurach medycznych) lub droga kontaktowa. Materiałem zakaźnym jest wydzielina dróg oddechowych [22,27,28].

#### 1.2.5. Objawy kliniczne

Okres wylęgania wynosi między 2 a 14 dni (średnio 6 dni). Okres zakaźności nie jest jednoznacznie określony. Chorzy, którzy ciężko przechodzą zakażenie lub chorzy w immunosupresji mogą wydalać wirusa znacznie dłużej. Aktualnie zgodnie z WHO za niezakaźnego uważa się pacjenta co najmniej 10 dni od zachorowania i co najmniej 3 dni bez objawów klinicznych oraz co najmniej 10 dni od stwierdzenia zakażenia, u chorego bezobjawowego [5,29]. Ciężkość przebiegu COVID-19 dzieli się na cztery stopnie. Stopień pierwszy charakteryzuje chorych, u których zakażenie przebiega bez- lub skąpoobjawowo. Wówczas dominującymi objawami są łagodne dolegliwości ze strony górnych dróg oddechowych takie jak: gorączka lub stan podgorączkowy, kaszel, nieżyt nosa, utrata węchu, ból gardła. Ponadto może pojawić się ból głowy, bóle mięśni, objawy ze strony układu pokarmowego, takie jak nudności, biegunka, wymioty. W tym stopniu saturacja krwi, czyli wysycenie tlenem hemoglobiny (SpO2) wyrażona w procentach, nie spada poniżej 94%. W stopniu drugim, czyli umiarkowanym nasilają się objawy kliniczne występujące w stopniu pierwszym oraz pojawia się osłabienie, duszność i radiologiczne cechy zapalenia płuc, ale o łagodnym przebiegu. SpO2 mieści się w przedziale 90-94%. Stopień trzeci - ciężki, przejawia się wystąpieniem zapalenia płuc z niewydolnością oddychania. W tej fazie z powodu rozległości zajęcia płuc przez zapalenie wirusowe nasila się duszność, pojawia się tachypnoe, a saturacja krwi spada poniżej 90%. Mogą wystąpić pozapłucne objawy, takie jak udar niedokrwienny lub krwotoczny, zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna czy zapalenie mięśnia sercowego. W stopniu czwartym (bardzo ciężkim, krytycznym) chorzy prezentują objawy bardzo ciężkiego zapalenia płuc, po którym następuje rozwój ARDS i/lub niewydolności wielonarządowej. Nasilają się cechy niewydolności oddychania, dochodzi do upośledzenia funkcji życiowych, rozwija się sepsa lub wstrząs septyczny. Wzrasta znacznie ryzyko wystąpienia zakrzepicy żylnej lub tętniczej. Chorzy wymagają leczenia w Oddziałach Intensywnej Terapii [30-37].

#### 1.2.6. Diagnostyka

Aktualnie celem identyfikacji zakażenia SARS-CoV-2 wykorzystuje się następujące testy diagnostyczne [5,13,38–41]:

- a) Test RT-PCR (*ang. real time reverse-transcription polymerase chain reaction*, reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją) uznany za "złoty standard", jest badaniem molekularnym, które wykrywa materiał genetyczny wirusa metodą amplifikacji kwasów nukleinowych (*ang. nucleic acid amplification test*, NAAT). Identyfikowane są następujące geny wirusa: geny białka N, E i S, RdRP, ORF1ab. Zalecane testy powinny wykrywać przynajmniej dwa geny. Materiałem wykorzystywanym do badania może być wymaz z nosogardła, aspirat z nosowej części gardła, wymaz z nosa i gardła, aspirat z tchawicy lub płyn z płukania oskrzelowopęcherzykowego.
- b) Testy antygenowe są alternatywą dla badania RT-PCR, wykrywają dwa główne antygeny SARS-CoV-2: powierzchniowe białka S i N. W testach wykorzystuje się metody immunochemiczne (*ang. enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) lub testy chemiluminescencyjne i jakościowe testy immunochromatograficzne. Testy te są łatwe do wykonania, dostępne komercyjnie i mogą służyć również do domowego użytku przez pacjentów. Mają mniejszą czułość niż testy RT-PCR. Wyniki ujemne powinny być weryfikowane testem RT-PCR, gdy istnieje duże ryzyko lub podejrzenie zakażenia SARS-CoV-2. Materiałem do badania może być ślina, wymaz z nosogardła, wymaz z nosa i gardła.
- c) Wykrywanie przeciwciał anty-SARS-CoV-2 nie jest metodą przydatną w wykrywaniu świeżego zakażenia SARS-CoV-2, gdyż przeciwciała wytwarzane są zwykle po ok. dwóch tygodniach od momentu zakażenia. Oznaczenie swoistych przeciwciała w klasie IgG i IgM wykonuje się metodą ELISA lub metodą chemiluminescencji. Badania serologiczne wykorzystywane są jako uzupełnienie diagnostyki, nie mogą być używane zamiennie. Narastanie miana przeciwciał IgG w surowicy, w odstępie dwóch tygodni, może służyć potwierdzeniu zakażenia SARS-CoV-2 u chorego, u którego zakażenia nie udało się potwierdzić metodą RT-PCR i testem antygenowym.

#### 1.2.7. Leczenie

Leczenie chorych na COVID-19 podlega nieustannym aktualizacjom, wraz z dopuszczaniem do leczenia lub prewencji (w postaci szczepień ochronnych) nowych preparatów. Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, National Institutes of Health oraz dostępnych opracowań, leczenie COVID-19 uzależnione jest od fazy zakażenia, stanu klinicznego pacjenta oraz oceny czynników ryzyka ciężkiego przebiegu choroby [3,42–54].

W pierwszym tygodniu choroby dochodzi do replikacji wirusa. Wówczas, u chorych z czynnikami ryzyka (wiek >65 lat, choroby towarzyszące, takie jak cukrzyca, przewlekłe choroby układu oddechowego, układu krążenia, choroby nerek, otyłość, czy niedobory odporności) powinno się zastosować leczenie przeciwwirusowe do 5. dnia po zakażeniu. Dostępne preparaty lecznicze obejmują:

- a) Analogi nukleozydowe: molnupirawir [55,56] i remdesiwir [57]
- b) Inhibitor wirusowej proteazy Mpro nirmatrelwir w połączeniu z rytonawirem [56]
- c) Ludzkie rekombinowane przeciwciała monoklonalne (dostępne w Polsce): kazyrywymab/imdewymab [58], regdanwimab [59] oraz obecnie w trakcie badań klinicznych: bamlaniwimab/etesewimab, bebtelowimab, sotrowimab, lenzilumab [49]. Jednak część z nich nie wykazuje działania wobec wariantu Omicron i wymagają dalszych badań naukowych nad ewentualną skutecznością
- d) Fluwoksamina selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny

W drugiej fazie choroby (w drugim tygodniu od zachorowania), w tak zwanej fazie immunologicznej COVID-19, celem przeciwdziałania burzy cytokinowej stosuje się leki immunomodulujące:

 a) Glikokortykosteroidy (GKS) [49]: deksametazon, w przypadku braku dostępności: metyloprednizolon lub prednizon

- b) Leki o działaniu przeciwcytokinowym: anakinra (antagonista receptora IL-1), sarilumab (inhibitor receptora IL-6), tocilizumab (inhibitor IL-6) [60,61]
- c) Inhibitory kinaz: barycytynib (inhibitor kinazy janusowej JAK1 i JAK2- *ang. Janus activated kinase*)[62,63], tofacytynib (inhibitor JAK1, JAK2, JAK3) [64]

Dodatkowo według wskazań klinicznych stosuje się leczenie wspomagające, obejmujące między innymi:

- a) Tlenoterapię u chorych z niewydolnością oddechową: podawanie tlenu przez wąsy tlenowe, maskę prostą, maskę z rezerwuarem, wysokoprzepływową tlenoterapię donosową (*ang. high flow nasal oxygen therapy*, HFNOT), wentylację nieinwazyjną (*ang. non-invasive ventilation*, NIV), wentylację inwazyjną
- b) Leczenie przeciwzakrzepowe: w dawce profilaktycznej lub leczniczej, w zależności od wskazań
- c) Układanie chorych w pozycji na brzuchu (ang. prone position)
- d) Leczenie nerkozastępcze
- e) Leczenie sepsy i wstrząsu septycznego
- f) Antybiotykoterapię w przypadku współistniejącego zakażenia bakteryjnego

#### **1.2.8. Post-COVID-19**

Osoby zarażone SARS-CoV-2 w większości wracają do pełnego zdrowia w ciągu kilku tygodni od zachorowania. Post-COVID-19 jest terminem opisującym osoby, które po więcej niż 12 tygodniach odczuwają objawy i dolegliwości powstałe w wyniku zarażenia SARS-CoV- 2. Termin dotyczy chorych, którzy przechodzili chorobę w sposób łagodny (objawy zakażenia górnych dróg oddechowych) oraz ciężki, wymagający hospitalizacji. W obu grupach objawy kliniczne i radiologiczne mogą utrzymywać się długo po zakończeniu ostrej fazy choroby. Do najczęstszych objawów klinicznych zgłaszanych przez chorych należą: duszność, kaszel, ból w klatce piersiowej, zmęczenie. Poza tym wymieniane są objawy neurologiczne (zaburzenia koncentracji, bóle głowy, zaburzenia snu), objawy ze strony układu pokarmowego, narządu ruchu, zaburzenia psychiatryczne. Objawy te wymagają wielodyscyplinarnego podejścia i monitorowania pacjentów po

przebytym zapaleniu płuc COVID-19, celem zapobiegania ciężkim powikłaniom choroby. Szczególną opieką należy otoczyć chorych, u których zmiany radiologiczne nie ustępują z czasem oraz dochodzi do śródmiąższowego włóknienia płuc. Uważa się, że śródmiąższowe włóknienie płuc może być uwidocznione już we wczesnej fazie choroby. Transformujący czynnik wzrostu - beta (ang. transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ ) jest cytokina, która odgrywa istotną rolę w procesie wiodącym do włóknienia płuc w okresie post-COVID-19. Wzrost poziomu TGF-β powoduje obniżenie ekspresji ACE-2 i zwiększenie poziomu angiotensyny-II, która promuje proliferację fibroblastów, ich migrację do tkanki płucnej, transformację do miofibroblastów, aktywację miofibroblastów i konsekwentnie gromadzenie macierzy pozakomórkowej [65]. Udowodniono, że SARS-CoV-2, tak jak inne koronawirusy powoduje wzrost poziomu TGF- $\beta$  [66]. British Thoracic Society (BTS) zaproponowało schemat kontroli radiologicznej zmian w płucach u chorych po przebytej infekcji SARS-CoV-2. Według zaleceń BTS konieczne jest przeprowadzenie badania fizykalnego po 4 tygodniach od wypisu ze szpitala oraz wykonanie kontrolnego rentgenogramu (RTG) klatki piersiowej po 12 tygodniach. W przypadku nieprawidłowego wyniku RTG, zaleca się wykonanie tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (TKWR) celem oceny zmian śródmiąższowych w płucach lub TK z angiografią tętnic płucnych, celem wykluczenia zatorowości płucnej. Stwierdzenie zmian odpowiadających włóknieniu w TK klatki piersiowej obliguje do skierowania pacjenta do ośrodka referencyjnego zajmującego się chorobami śródmiąższowymi płuc [67-77].

#### **1.3. DIAGNOSTYKA OBRAZOWA COVID-19**

#### 1.3.1. RTG klatki piersiowej

RTG klatki piersiowej jest jedna z podstawowych metod obrazowania, pozwalająca na wykrycie zmian w płucach, u chorych na COVID-19. Jest mniej czułym badaniem w porównaniu do badania TK klatki piersiowej (czułość określono na 69%) [78,79]. Większość dostępnej literatury odnosi się do badania TK klatki piersiowej, jako "złotego standardu" w ocenie zmian w płucach w przebiegu COVID-19, natomiast w dobie pandemii RTG klatki piersiowej było zwykle pierwszym badaniem obrazowym, które wykonywano u chorych ze względu na jego dostępność, również w formie przenośnej, niski koszt badania, brak konieczności transportu pacjenta oraz dekontaminacji całego pomieszczenia, jak w przypadku TK klatki piersiowej [80]. RTG klatki piersiowej wykorzystywane jest jako badanie przesiewowe, które umożliwia również wykonanie diagnostyki różnicowej zgłaszanych przez chorego objawów, w trakcie pierwszej oceny klinicznej. Przenośne urządzenia służą zarówno do oceny zaawansowania zmian w płucach u chorych w Oddziałach Intensywnej Terapii, jak i do monitorowania progresji choroby, bez konieczności transportu chorego do pracowni tomografii komputerowej. Badanie RTG klatki piersiowej według wytycznych BTS jest również pierwszym badaniem radiologicznym, które należy wykonać po 12 tygodniach od przebytej infekcji COVID-19 [71]. Dalsze postępowanie diagnostyczne zależy od stanu klinicznego i obrazu RTG. W przypadku utrzymywania się zmian w badaniu obrazowym lub objawów klinicznych zalecana jest ocena czynności płuc i poszerzenie diagnostyki.

Obraz RTG typowy dla zapalenia płuc w przebiegu COVID-19 ukazuje obustronne obwodowe zacienienia. Nie wszystkie zmiany typu matowej szyby w przebiegu COVID-19 mogą być wykryte w RTG klatki piersiowej. W początkowej fazie choroby zmiany mogą być na tyle dyskretne, że ich uwidocznienie możliwe jest jedynie przy pomocy TK klatki piersiowej lub ultrasonografii płuc. Natomiast zgęszczenia miąższowe zwykle są dobrze widoczne, obustronne, wieloogniskowe, niejednolite lub zlewne, z predylekcją do płatów dolnych w przeciwieństwie do zagęszczeń miąższowych w przebiegu infekcji bakteryjnych, gdzie zmiany są zwykle jednostronne lub dotyczą jednego płata. Zaawansowane zmiany w przebiegu ciężkiego zapalenia płuc COVID-19 w RTG klatki piersiowej przybierają obraz ARDS. Pojawiają się obustronne, rozlane zacienienia i zagęszczenia pęcherzykowe, obejmujące całe pola płucne. Do rzadkich zmian wykrywanych w RTG klatki piersiowej w przebiegu zapalenia płuc COVID-19 należą: wysięk opłucnowy, przestrzenie powietrzne, odma opłucnowa. W przypadku ciężkiego przebiegu zapalenia płuc COVID-19, wymagającego wentylacji mechanicznej, w RTG klatki piersiowej wykrywano odmę śródpiersia lub rozedmę podskórną [78–84]. Do oceny zmian w RTG klatki piersiowej zaczęto wykorzystywać sztuczną inteligencję, czyli programy komputerowe, które na podstawie wprowadzonej bazy danych, zawierającej obrazy radiologiczne zapalenia płuc COVID-19, z wykorzystaniem algorytmów uczą się i są w stanie oceniać, czy zmiany w płucach są charakterystyczne dla COVID-19. Programy wykorzystujące sztuczną inteligencję mają wysoką czułość i mogą być wykorzystywane jako pomoc dla radiologów, opisujących RTG klatki piersiowej. W badaniu Wang i wsp. trafność rozpoznania zmian w płucach w przebiegu COVID-19 przez sztuczną inteligencję wynosiła 94,66% i osiągnęła 100% powtarzalności [85]. Metody te cały czas podlegają udoskonalaniu i wymagają dalszych badań [85,86].

#### 1.3.2. Tomografia komputerowa klatki piersiowej

#### 1.3.2.1. Zmiany w TK klatki piersiowej

Tomografia komputerowa klatki piersiowej stanowi "złoty standard" diagnostyczny zapalenia płuc w przebiegu COVID-19. TKWR stanowi doskonałą metodę obrazującą zmiany śródmiąższowe w płucach, podczas gdy badanie TK klatki piersiowej z dożylnym podaniem środka kontrastowego, umożliwia dodatkowo obrazowanie naczyń płucnych oraz ocenę węzłów chłonnych. Khatami i wsp. w oparciu o metaanalizę badań oszacowali czułość wykrywania zmian typowych dla zapalenia płuc COVID-19 w badaniu TK klatki piersiowej w odniesieniu do pozytywnego testu RT-PCR na 87% [87].

Do najczęstszych zmian opisywanych w TK klatki piersiowej u chorych z zapaleniem płuc COVID-19 należą [79,87–99]:

a) Zacienienia typu matowej szyby (*ang. ground glass opacity*, GGO), oznaczające obszary o większej gęstości miąższu w obrębie zrazika płucnego, grupy zrazików,

segmentu lub płata. Związane są z częściową utratą upowietrznienia pęcherzyków płucnych poprzez ich częściowe wypełnienie lub związane są z chorobą śródmiąższową płuc, zwiększonym wypełnieniem kapilar płucnych i częściowym zapadnięciem pęcherzyków płucnych (w wyniku ucisku płuca np. przez płyn, guz). Fizjologicznie wzrost gęstości miąższu płuca obserwujemy na skanach wykonanych w trakcie wydechu.

Zacienienia typu matowej szyby w COVID-19 pojawiają się we wczesnej fazie infekcji i występują zwykle obwodowo, wielomiejscowo (dotyczą wielu płatów) oraz wykazują predylekcję do płatów dolnych płuc. Wraz z progresją choroby i pogorszeniem stanu klinicznego pacjenta, pojawiają się kolejne zmiany: zagęszczenia miąższowe (*ang. consolidation*) i obraz kostki brukowej (*ang. crazy-paving pattern*). Natomiast w przypadku fazy gojenia, w miejscu wycofujących się zacienień typu matowej szyby, mogą pozostawać pasmowate zmiany włókniste lub niedodmowe lub zmiany siateczkowate.

- b) Zagęszczenia miąższowe definiowane jako wzrost gęstości miąższu płuc z powodu całkowitego wypełnienia pęcherzyków płucnych przez płyn, ropę, krew lub komórki. W COVID-19 zagęszczenia są zwykle obwodowe, segmentowe lub subsegmentowe, zlokalizowane wielopłatowo. Zagęszczenia miąższowe mogą towarzyszyć zacienieniom matowej szyby, ale pojawiają się zwykle w późniejszym etapie choroby. Wystąpienie nowych obszarów zagęszczeń miąższowych przemawia za progresją choroby, a zmiany podopłucnowe, trójkątnego kształtu powinny obligować do wykluczenia zatorowości płucnej z zawałami płuca jako powikłania zapalenia płuc COVID-19.
- c) Obraz kostki brukowej definiowany jako zmiany siateczkowate, imitujące pogrubiałe przegrody międzyzrazikowe, nakładające się na obszary matowej szyby. Zmiany o typie kostki brukowej mogą wskazywać na śródmiąższowe zapalenie i uszkodzenie pęcherzyków płucnych u pacjentów z COVID-19. W późnym etapie choroby może dojść do powstawania zagęszczeń miąższowych w miejscu obszarów z obrazem kostki brukowej oraz pojawienia się płynu w opłucnej. Podobny obraz kostki brukowej może występować w innych schorzeniach, takich jak kardiogenny obrzęk płuc, krwawienie do pęcherzyków płucnych, zakażenia układu oddechowego

(pneumocystoza), zewnątrzpochodne lipidowe zapalenie płuc, niektóre podtypy raka płuc.

- d) Zmiany siateczkowate i zmiany linijne powstające w wyniku patologii tkanki śródmiąższowej płuc i charakteryzujące się m.in. pogrubieniem przegród międzyzrazikowych. Zmiany siateczkowate mogą nasilać się wraz z progresją choroby. Co więcej, zmiany siateczkowate podopłucnowe i linijne zwłóknienia mogą świadczyć o przebudowie płuc w kierunku włóknienia. Zmiany mogą utrzymywać się u chorych po przebytym zapaleniu płuc COVID-19 [100].
- e) Bronchogram powietrzny definiowany jako światło oskrzeli widoczne na tle bezpowietrznego miąższu płucnego. Bronchogram powietrzny był często opisywany u chorych z zapaleniem płuc COVID-19. Może być wynikiem patologii dróg oddechowych, takich jak pogrubienie ścian oskrzeli, rozstrzenie oskrzeli i oskrzelików, zaleganie wydzieliny w drogach oddechowych lub innych procesów jak obrzęk płuc, zmiany bliznowate i pozapalne.
- f) Zatorowość płucna, która jest potencjalnie śmiertelnym powikłaniem, mogącym pojawić się w przebiegu COVID-19. U chorych z COVID-19 istnieje podwyższone ryzyko rozwinięcia tego powikłania. Według zaleceń BTS w przypadku pogorszenia oksygenacji krwi, nagłego spadku ciśnienia tętniczego krwi, pojawienia się tachykardii lub nieadekwatnego zapotrzebowania na tlen w stosunku do obrazu radiologicznego, należy wykonać TK klatki piersiowej z angiografią tętnic płucnych, celem wykluczenia zatorowości płucnej [101].
- g) Pogrubienie opłucnej, wysięk opłucnowy, limfadenopatia, guzki środkowej części zrazika, objaw odwróconego "halo", przestrzenie powietrzne jako rzadko opisywane zmiany w płucach w przebiegu COVID-19 [84].

Zarifian i wsp. w oparciu o metaanalizę badań 9907 chorych na COVID-19 oszacowali częstość występowania zacienień matowej szyby (z lub bez towarzyszących zagęszczeń miąższowych) na 77,18%, zmian siateczkowatych (z lub bez towarzyszących zacienień matowej szyby) na 46,24%, bronchogramu powietrznego na 41,61%. Ponadto autorzy obserwowali także inne obrazy radiologiczne, jak zmiany o typie organizującego się

zapalenia płuc (36,85%), zagęszczenia miąższowe (35,85%), obraz odwróconego "halo" (25,63%). Do rzadziej występujących zmian należały: pogrubienie ścian oskrzeli (15,48%), guzki (13,11%), wysięk opłucnowy (6,96%), limfadenopatia (5,19%), przestrzenie powietrzne i jamy (1,1%) oraz odma opłucnowa (0,89%) [97].

#### 1.3.2.2. Stadia radiologiczne

Zapalenie płuc COVID-19 podzielono na 4 stadia choroby, w których zmiany radiologiczne mogą się na siebie nakładać: 1. Stadium pierwsze - wczesna faza zakażenia: dominują zacienienia matowej szyby, zwykle 1 - 4 dzień choroby. 2. Stadium drugie - progresja choroby: dominuje objaw kostki brukowej wraz z zacienieniami matowej szyby i ogniskami zagęszczeń miąższowych, zwykle 5 - 8 doba choroby. 3. Stadium trzecie - szczyt choroby, zwykle między 9 a 13 dniem: w TK klatki piersiowej dominują zagęszczenia miąższowe, otoczone zacienieniami matowej szyby i objaw "halo". 4. Stadium czwarte - gojenia, rozpoczyna się od 14 dnia, widoczne są zacienienia matowej szyby i zagęszczenia [88].

#### 1.3.2.3. Skale stopnia zajęcia płuc

Do oceny stopnia zajęcia płuc w przebiegu zapalenia płuc COVID-19, wykorzystuje się ocenę półilościową. Najczęściej spotykaną skalą, oceniającą zaawansowanie zmian w płucach, jest wizualna ocena rozległości zmian. Wzrokowo określa się odsetek zajęcia każdego płata, wynik sumuje się, wyliczając w ten sposób wielkość całkowitego obszaru zmian w płucach. Wielu autorów, między innymi: Chung i wsp., Li i wsp., Ufuk i wsp., wykorzystywali w swoich pracach następującą skalę oceniającą każdy płat płuc:

- a) punktacja 0 w przypadku zajęcia 0%,
- b) punktacja 1 w przypadku zajęcia minimalnego pomiędzy 1% a 25%,
- c) punktacja 2 łagodne zajęcie (między 26% a 50%),
- d) punktacja 3 umiarkowane zajęcie (między 51% a 75%),
- e) punktacja 4 ciężkie zajęcie płuc (między 76% a 100%).

Wynik punktowy przydzielony każdemu z pięciu płatów sumuje się, uzyskując wynik w przedziale od 0 do 20 punktów [90,93,102]. Inną wizualną skalą określającą stopień zajęcia płuc jest skala, w której punktacja wygląda następująco:

- a) 0 punktów brak zajęcia płuc;
- b) 1 punkt zajęcie <5%;
- c) 2 punkty zajęcie 6 25%;
- d) 3 punkty zajęcie 26 49%;
- e) 4 punkty zajęcie 50 75%;
- f) 5 punktów zajęcie >75%.

Całkowity wynik sumy punktów z wszystkich 5 płatów mieścił się w przedziale od 0 do 25 punktów [103,104]. Z założenia skale miały ułatwić porównywanie kolejnych badań u tego samego pacjenta oraz wstępnie ocenić rozległość choroby.

#### 1.3.2.4. Sztuczna inteligencja w badaniu TK klatki piersiowej

Celem uproszczenia i przyspieszenia procesu oceny stopnia zaawansowania choroby zaczęto wykorzystywać sztuczną inteligencję, opartą o algorytmy głębokiego uczenia i uczenia maszynowego. Badacze uczą algorytm sztucznej inteligencji rozpoznawania zmian w płucach, wykorzystując obrazy radiologiczne TK klatki piersiowej pacjentów. Modele matematyczne automatycznie wykonują pomiary i przedstawiają wyniki w usystematyzowany sposób, identyfikując obszary płuc o charakterystycznej densyjności. Wynik analizy zwykle przedstawiony jest jako odsetek zajęcia płuc i jego poszczególnych płatów. Asysta sztucznej inteligencji nie zastąpi lekarza radiologa, ale wspomaga jego pracę, ułatwiając wydanie ostatecznego wyniku [105–109].

#### 1.3.2.5. Włóknienie płuc post-COVID-19

Według raportu WHO jedna trzecia zakażonych SARS-CoV-2 rozwinie po przechorowaniu śródmiąższowe włóknienie płuc. Liczba osób cierpiących na przewlekłe następstwa włóknienia płuc ciągle rośnie z uwagi na nieprzerwaną obecność wirusa w populacji ludzkiej [5]. Do najczęstszych następstw radiologicznych zapalenia płuc COVID-19 zalicza się: zacienienia matowej szyby, mozaikowatość miąższu płuc, zagęszczenia podopłucnowe, zmiany siateczkowate, rozstrzenie oskrzeli z pociągania, zaburzenia architektoniki płuc, zmiany o typie plastra miodu. Część tych zmian należy do klasycznego obrazu radiologicznego śródmiąższowego włóknienia płuc. Włóknienie płuc po COVID-19 jest wynikiem zaburzonego procesu gojenia oraz ma jednoznaczny związek z ciężkim przebiegiem początkowej fazy choroby [66,110–117].

#### **1.3.3.** Ultrasonografia przezklatkowa płuc

#### 1.3.3.1. Podstawy obrazowania

Badanie ultrasonograficzne klatki piersiowej od wielu lat stopniowo zyskuje na popularności i aktualnie stanowi niezbędne narzędzie w pracy lekarza radiologa, pulmonologa, kardiologa, anestezjologa, pediatry czy internisty. Z początku ultrasonografia przezklatkowa płuc wykorzystywana była głównie na Oddziałach Intensywnej Terapii, jako tak zwane badanie "point-of-care ultrasound" (POCUS), czyli badanie przy łóżku pacjenta [118–120]. Dzięki temu łatwiejsze było podejmowanie decyzji klinicznych, możliwe było obrazowanie płuc w czasie rzeczywistym, wykonywanie różnych procedur medycznych oraz ocena odpowiedzi na zastosowane leczenie [121].

Z uwagi na stale rosnącą liczbę lekarzy wykonujących badanie ultrasonograficzne klatki piersiowej w codziennej praktyce, w 2018 roku zostały opublikowane pierwsze polskie zalecenia dotyczące zastosowania USG płuc w praktyce internistycznej. W 2020 roku zaktualizowano istniejące i opublikowano nowe zalecenia [122]. Dostępne są również zalecenia Europejskiego Towarzystwa Chorób Płuc (European Respiratory Society, ERS)

z 2020 roku oraz najbardziej aktualne międzynarodowe zalecenia zastosowania ultrasonografii płuc, opublikowane w 2022 roku przez międzynarodową grupę roboczą, które podsumowują dotychczasową wiedzę odnośnie ultrasonografii płuc, uwzględniając jej wykorzystanie w czasie pandemii COVID-19 [123,124].

Podstawą obrazowania w ultrasonografii płuc jest ocena artefaktów powstających na linii opłucnej. Badanie to różni się od ultrasonograficznego obrazowania innych narządów, ponieważ nie ma anatomicznego powiązania ze strukturą płuc a otrzymywanym obrazem ultrasonograficznym. Powietrze zawarte w pęcherzykach płucnych uniemożliwia penetrację wiązki ultradźwiękowej w głębsze struktury płuc. Wiązka ulega odbiciu na powierzchni linii opłucnej i w zależności od patologii płucnej, daje konkretne artefakty [125,126].

#### 1.3.3.2. Głowice ultrasonograficzne

Do badania ultrasonograficznego płuc w zależności od sytuacji klinicznej znajdują zastosowanie następujące głowice: głowica typu Convex (zakres częstotliwości 2-6 MHz, zakres penetracji 30cm), głowica liniowa (zakres częstotliwości 7-18 MHz, zakres penetracji do kilku - kilkunastu cm) oraz głowica sektorowa (zakres częstotliwości 1-5 MHz, zakres penetracji do 30cm). Pomiarów i dokładnej charakterystyki artefaktów można dokonać przy użyciu głowicy liniowej wysokiej częstotliwości, uznanej za najdokładniejszą w obrazowaniu struktur powierzchownych klatki piersiowej. Konieczne jest wyłączenie filtrów eliminujących artefakty (redukcji szumów, obrazowania harmonicznego oraz krzyżowego), ogniskowanie powinno być pojedyncze, a wzmocnienie (*ang. gain*) niskie [124,127–129].

#### 1.3.3.3. Artefakty w badaniu ultrasonograficznym płuc

Aktualnie dostępne są liczne publikacje, opisujące zmiany w płucach w badaniu ultrasonograficznym u chorych w ostrej fazie zapalenia płuc COVID-19. Wiele opracowań pokazuje, że ultrasonografia jest efektywną metodą, nie tylko umożliwiającą diagnozowanie zapalenia płuc COVID-19, ale również stratyfikację ryzyka ciężkiego przebiegu choroby w momencie pierwszej oceny pacjenta [130–133].

W protokole badania większość badaczy ocenia od 8 do 14 obszarów klatki piersiowej, w zależności od przyjętych własnych kryteriów. Do opisywanych artefaktów zalicza się [7,134–137]:

- a) Linie A artefakt poziomy, o charakterze rewerberacji. Są to hiperechogeniczne linie, wielokrotnie powtarzające się w tej samej odległości od siebie, równoległe do linii opłucnej. Odległość między nimi jest równa odległości pomiędzy powierzchnią klatki piersiowej a linią opłucnej. Linia opłucnej jest ciągłą, cienką, hiperechogeniczną linią, grubości < 2mm, o gładkich zarysach. Linie A świadczą o prawidłowej powietrzności miąższu płuc.
- b) Linia B artefakt pionowy, artefakt rewerberacji, posiadający wygląd wiązki lasera, powstający na linii opłucnej. Linia ta jest hiperechogenna, widoczna do końca ekranu, określana mianem "ogona komety" i przemieszczająca się zgodnie z ruchem oddechowym. Artefakt może być izolowany wówczas może być dobrze oddzielony od kolejnego, lub zlewający się. Jego pojawienie wiąże się ze zwiększeniem ilości płynu w przegrodach międzypęcherzykowych płuc.
- c) Artefakty linii I i Z powstają na linii opłucnej, są hiperechogenne i przemieszczają zgodnie z ruchem oddechowym. W odróżnieniu od linii B nie sięgają do końca ekranu. Mogą występować u zdrowych osób.
- d) Nierówna linia opłucnej zaburzenie regularności hiperechogenicznej linii
- e) Przerwana linia opłucnej miejscowa utrata hiperechogeniczności linii opłucnej
- f) Zagęszczenie podopłucnowe hipoechogeniczny obszar o różnej wielkości, otoczony przez hiperechogeniczny artefakt ogona komety. Jego górną granicą jest linia opłucnej płucnej, brzegi są zwykle nieregularne, tworzące objaw kłaczkowania (*ang. shred sign*). Zagęszczenia podopłucnowe powstają na skutek toczących się

w tkance płucnej patologicznych procesów prowadzących do utraty powietrzności. W przypadku dużych zagęszczeń podopłucnowych określa się występowanie obszarów powietrznego bronchogramu: statycznego lub dynamicznego.

- g) Artefakt linii C powstaje poniżej linii opłucnej, przemieszcza się zgodnie z ruchem zmiany podopłucnowej (zagęszczenia).
- h) Płyn w jamie opłucnowej typowo bezechowa przestrzeń pomiędzy opłucną ścienną a opłucną płucną.

Zmiany w ultrasonografii płuc wykazują korelację czasową z przebiegiem zapalenia płuc COVID-19 oraz wykazują korelację z obrazem TK klatki piersiowej. Uproszczony przebieg zmian ultrasonograficznych, można podzielić na następujące etapy [138,139]:

- a) 0 3. doba choroby: pojawiają się linie B, linia opłucnej zaczyna być nieregularna, występują obszary zaoszczędzonego miąższu płuc - reprezentowane przez linie A, obraz w TK klatki piersiowej odpowiada pojawieniu się zmian matowej szyby, pogrubieniu przegród międzypłatowych, wystąpieniu objawu kostki brukowej.
- b) 3. 7. doba choroby: pojawiają się obustronne, rozsiane i zlewające się ze sobą artefakty linii B, występują obszary zagęszczeń miąższu, nierówna linia opłucnej. Artefakty linii B przyjmują formę zespołu śródmiąższowego: odległość między kolejnymi liniami B jest mniejsza niż 7mm lub zespołu śródmiąższowo-pęcherzykowego, w którym odległość między artefaktami linii B jest mniejsza niż 3mm, lub artefakty te zlewają się ze sobą w obraz tak zwanego "białego płuca" (*ang. white lung*). Obraz ten w TK klatki piersiowej odpowiada obszarom zmian o typie matowej szyby, obejmującym wiele płatów, zagęszczeniom miąższowym z bronchogramem powietrznym, obszarom zmian o typie kostki brukowej.
- c) 7. 14. doba choroby: przede wszystkim nasilenie zmian o typie zagęszczeń podopłucnowych i obszarów "białego płuca", obraz może przypominać ARDS. W TK klatki piersiowej dominują obszary zagęszczeń miąższowych i matowej szyby.
- d) 14. 21. doba choroby: stopniowe ustępowanie zmian w odwrotnej kolejności niż ich pojawienie się. Stopniowo pojawią się linie A. W TK klatki piersiowej obserwowana jest regresja zagęszczeń miąższowych, ustępowanie zmian o typie

kostki brukowej. Rzadko występującym objawem może być płyn w jamie opłucnowej.

W oparciu o dostępne publikacje stwierdzenie powyżej 2 linii B w badaniu ultrasonografii klatki piersiowej odpowiada obszarom matowej szyby w TK klatki piersiowej. Podobna zależność występuje w przypadku podopłucnowych zagęszczeń miąższu. Poza tym obraz " białego płuca" może również odpowiadać rozległym zmianom matowej szyby, a pogrubienie opłucnej występuje w obu technikach badania [140–144].

#### 1.3.3.4. Skala punktowa badania ultrasonograficznego płuc

Część autorów sugeruje oszacowanie punktacji ultrasonograficznej zmian stwierdzanych w ostrej fazie zapalenia płuc COVID-19 w oparciu o skalę, w której każdy badany obszar klatki piersiowej oceniany jest od 0 do 3 punktów [145].

- a) 0 punktów w przypadku: regularnej linii opłucnej, obecności artefaktów linii A
- b) 1 punkt w przypadku stwierdzenia co najmniej 3 linii B, z zachowanym odstępem między nimi, obecne niewielkie zagęszczenia podopłucnowe, o wielkości <1cm</li>
- c) 2 punkty w przypadku wielu, nakładających się na siebie linii B, obraz "białego płuca, obecne niewielkie podopłucnowe zagęszczenia o wielkości <1cm</li>
- d) 3 punkty w przypadku obecności dużych zagęszczeń o wymiarach >1cm.

Według innych opracowań punktacja powinna być przedstawiono następująco [146]:

- a) 0 punktów w przypadku obecności artefaktów linii A
- b) 1 punkt za nieregularną linię opłucnej
- c) 2 punkty w przypadku obecności zagęszczeń z towarzyszącymi liniami B oraz przerwanej linii opłucnej
- d) 3 punkty w przypadku stwierdzenia obrazu "białego płuca" i zagęszczeń podopłucnowych.

W kolejnym opracowaniu do powyższej punktacji dodano 4 punkty za obecność płynu w jamie opłucnowej [145–147]. Ilość punktów z każdego badanego regionu płuc była sumowana.

Z powodu trudności z ujednoliceniem systemów punktacji Soldati i wsp. zaproponował standaryzację badania w ostrej fazie zapalenie płuc COVID-19. W tym opracowaniu ocenia się 14 regionów klatki piersiowej w następujący sposób:

- a) 0 punktów za regularną linię opłucnej i obecność artefaktów linii A
- b) 1 punkt za nieregularną linię opłucnej, obecność pionowych artefaktów
- c) 2 punkty w przypadku pojawienia się zagęszczeń w miejscu przerwania linii opłucnej, z towarzyszącymi artefaktami pionowymi poniżej zagęszczenia oraz obrazem "białego płuca"
- d) 3 punkty za obecność obrazu "białego płuca" oraz dużych zagęszczeń.

Nie sprecyzowano wielkości zagęszczeń podopłucnowych [148].

#### 2. ZAŁOŻENIA I CELE PRACY

## 2.1. ZAŁOŻENIA

Koronawirus SARS-CoV-2 w COVID-19 powoduje śródmiąższowe zapalenie płuc, które w konsekwencji może prowadzić do śródmiąższowego włóknienia płuc. Powikłanie to wiąże się ze znacznym pogorszeniem jakości życia chorych, występowaniem pogorszenia tolerancji wysiłku i duszności. Badanie ultrasonograficzne płuc jest badaniem, które nie naraża pacjenta na promieniowanie jonizujące i jest w stanie wykrywać patologiczne zmiany w płucach, pomimo ograniczeń związanych z oceną jedynie bezpośrednio przylegających do ściany klatki piersiowej obszarów płuc. Ocena ultrasonograficzna cechuje się dość dużą zgodnością z badaniem tomografii komputerowej i powtarzalnością. Nie ma wystarczających danych o ultrasonograficznej morfologii zmian w płucach u chorych po przebytym zapaleniu płuc COVID-19. Poznanie i opisanie obrazu ultrasonograficznego po przebytym COVID-19, mogłoby pomóc w podjęciu decyzji o wykonaniu kontrolnego badania tomografii komputerowej klatki piersiowej lub odstąpieniu od niego. Wiązałoby się to ze zmniejszeniem ilości wykonywanych badań radiologicznych i ograniczeniem narażenia na promieniowanie jonizujące, którego dawka kumulacyjna ma udowodnione działanie sprzyjające rozwojowi nowotworów złośliwych, w tym np. raka sutka [149-152]. Badanie to mogłoby również znaleźć zastosowanie u kobiet w ciąży, u których konieczna jest ochrona przed promieniowaniem rentgenowskim rozwijającego się płodu. Literatura dotycząca zmian morfologicznych w badaniu ultrasonografii przezklatkowej po przebytym zapaleniu płuc COVID-19 jest bardzo skąpa. Ocena dokładności badania ultrasonografii przezklatkowej płuc w odniesieniu do badania tomografii komputerowej klatki piersiowej mogłaby odpowiedzieć na pytanie dotyczące przydatności zastosowania ultrasonografii przezklatkowej w monitorowaniu przebiegu choroby.

# **2.2.** CELE

- 1. Ocena morfologii zmian w płucach po przebytym zapaleniu płuc COVID-19 w badaniu ultrasonograficznym płuc.
- 2. Porównanie rozległości zmian w płucach w badaniu ultrasonograficznym i w badaniu tomografii komputerowej.
- 3. Określenie przydatności badania ultrasonograficznego płuc w monitorowaniu przebiegu choroby.
- 4. Ocena czułości badania ultrasonograficznego w wykrywaniu zmian o typie włóknienia płuc u chorych po przebytym zapaleniu płuc COVID-19.

#### **3. MATERIAŁY I METODY**

#### 3.1. ZGODA KOMISJI BIOETYCZNEJ

Badanie kliniczne uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie. Dokument: KB-92/2020 z dnia 10.12.2020r.

Badanie przeprowadzono w I Klinice Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie zgodnie z Deklaracją Helsińską. Wszyscy zakwalifikowani chorzy po zapoznaniu się z protokołem badania (Informacja ogólna dla pacjenta i Formularz zgody na badanie) podpisali świadomą zgodę na udział w badaniu.

## **3.2. DANE OGÓLNE**

Przeprowadzono badanie prospektywne, na udział w którym wyraziło zgodę 103 chorych hospitalizowanych od 01.01.2021r. do 30.09.2022r. w I Klinice Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc. Do dalszej analizy zakwalifikowano pacjentów spełniających poniższe kryteria:

- a) wiek >18 lat,
- b) potwierdzone zakażenie SARS-CoV-2 za pomocą testu antygenowego, testu RT-PCR wymazu z nosogardła lub dodatnich przeciwciał IgM lub IgG SARS-CoV-2 po ostrej fazie choroby,
- c) stwierdzane zmiany w płucach w badaniach obrazowych,
- d) różnica czasowa między wykonaniem badania ultrasonograficznego i TK klatki piersiowej nie przekraczała 21 dni,

Z analizy wykluczono 31 pacjentów z powodu braku możliwości spełnienia ostatniego kryterium czasowego "d" kwalifikacji do badania.

Pacjenci byli przyjmowani do Oddziału po ustąpieniu ostrej fazy choroby wirusowej celem pogłębienia diagnostyki przetrwałych objawów klinicznych, takich jak: duszność

wysiłkowa lub spoczynkowa, kaszel, ból w klatce piersiowej. Z wywiadu chorobowego zbierane były dane o chorobach towarzyszących, historii palenia papierosów, przebiegu zapalenia płuc COVID-19 oraz saturacji krwi. Każdy zakwalifikowany do badania chory miał w ramach diagnostyki przetrwałych objawów klinicznych wykonane badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej oraz ultrasonografii przezklatkowej. Część pacjentów miała wykonane drugie i trzecie badanie kontrolne. W sumie wykonano 115 badań ultrasonograficznych klatki piersiowej, które porównano do obrazu TK klatki piersiowej. Drugie badanie kontrolne wykonano u 35, a trzecie badanie u 5 chorych.

Wszystkie badania ultrasonografii przezklatkowej wykonała samodzielnie autorka pracy (łącznie 115 badań), zgodnie z obowiązującymi zaleceniami ERS [124] oraz Polskimi Zaleceniami Zastosowania Ultrasonografii Płuc w Chorobach Wewnętrznych [122]. Przed wykonaniem badania ultrasonograficznego osoba wykonująca badanie nie znała wyników badania tomografii komputerowej. Doktorantka ukończyła w 2018r. kurs ultrasonografii jamy brzusznej i ultrasonografii stanów ostrych w Schwyz w Szwajcarii oraz w 2021r. kurs ultrasonografii przezklatkowej płuc w Zamościu. Od początku pracy zawodowej aktywnie wykonuje badania ultrasonograficzne u pacjentów w I Klinice Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób w Warszawie. Badania tomografii komputerowej były konsultowane przez radiologa oraz analizowane w programie Siemens Pulmonary Density (AI COVID-19 Plug-in automatic Quantification) przez dr n. med. Jacka Wakulińskiego w Zakładzie Radiologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc.

#### **3.3.** MATERIAŁ

#### 3.3.1. Płeć i wiek

Do badania włączono 72 pacjentów z rozpoznaniem przebytego zapalenia płuc COVID-19: 45 mężczyzn (62,5%) oraz 27 kobiet (37,5%). Średnia wieku wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu wynosiła 58  $\pm$  12,9 lat (przy czym dla kobiet - 61,7  $\pm$  11,7 lat, a dla mężczyzn - 56  $\pm$  13,2 lat). Szczegółowe dane zawarto w **Tabeli 1.** Histogramy i wykresy skrzynkowe, przedstawiające rozkład wieku w grupie mężczyzn i kobiet przedstawia odpowiednio **Rycina 1. i 2.** 

Wiek	Kobiety	Mężczyźni	Razem
N (%)	27 (37,5%)	45 (62,5%)	72 (100%)
Minimum (lata)	42	32	32
Maksimum (lata)	82	82	82
$M \pm SD$ (lata)	61,7 ± 11,7	56 ± 13,2	58 ± 12,9
Mediana (lata)	64	55	58

Legenda Tabeli: N - liczba badanych; (%) - wartość procentowa; M (mean)- średnia; SD (standard deviation) - odchylenie standardowe.

Tabela 1. Struktura wieku pacjentów w grupie badanej.



Rycina 1. Histogramy przedstawiające rozkład wieku dla poszczególnych płci.



Rycina 2. Wykresy skrzynkowe przedstawiające rozkład wieku dla poszczególnych płci.

### 3.3.2. BMI

W badanej grupie średnia wartość BMI (Body Mass Index), określonego jako stosunek kwadratu wysokości ciała (mierzonej w centymetrach) do masy ciała (wyrażonej w kilogramach), wynosiła  $30,4 \pm 5,35$  kg/m<sup>2</sup>. Szczegółowe dane zawarto w **Tabeli 2.** Histogramy i wykresy skrzynkowe, przedstawiające rozkład BMI w grupie mężczyzn i kobiet przedstawia odpowiednio **Rycina 3. i 4.** 

BMI	Kobiety	Mężczyźni	Razem
N (%)	27 (37,5%)	45 (62,5%)	72 (100%)
Minimum (kg/m <sup>2</sup> )	21,8	21,1	21,1
Maksimum (kg/m <sup>2</sup> )	45,1	43,8	45,1
$M \pm SD (kg/m^2)$	30,7 ± 6,42	$30,2 \pm 4,65$	$30,4 \pm 5,35$
Mediana (kg/m <sup>2</sup> )	30	30,1	30,1

Legenda Tabeli: N - liczba badanych; (%) - wartość procentowa; M (mean)- średnia; SD (standard deviation) - odchylenie standardowe.

Tabela 2. BMI w badanej grupie pacjentów.



Rycina 3. Histogramy przedstawiające rozkład BMI dla poszczególnych płci.



Rycina 4. Wykresy skrzynkowe przedstawiające rozkład BMI dla poszczególnych płci.

# 3.3.3. Choroby towarzyszące

Wśród wszystkich pacjentów najczęstszą chorobą towarzszącą było nadciśnienie tętnicze, które występowało u 38 (53%) chorych, kolejno 14 (19%) pacjentów chorowało na cukrzycę i 8 (11%) na astmę oskrzelową. Podsumowanie chorób towarzyszących i ich udział procentowy przedstawia **Tabela 3.** 

Choroby towarzyszące	N (%) 72 (100%)
Nadciśnienie tętnicze	38 (53%)
Cukrzyca	14 (19%)
Astma oskrzelowa	8 (11%)
Łagodny przerost prostaty	7 (9,7%)
Migotanie przedsionków	7 (9,7%)
Niewydolność serca	5 (6,9%)
Zaburzenia lipidowe	5 (6,9%)
Niedoczynność tarczycy	5 (6,9%)
Przewlekła choroba wieńcowa	4 (5,5%)
Hiperukrykemia	4 (5,5%)
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	3 (4,1%)
Przebyta zakrzepica żylna	3 (4,1%)
Sarkoidoza	3 (4,1%)
Włóknienie płuc	2 (2,7%)
Nadczynność tarczycy	2 (2,7%)
Obturacyjny bezdech senny	2 (2,7%)
HIV	1 (1,3%)

Tabela 3. Choroby towarzszące w grupie badanej.
# 3.3.4. Palenie papierosów

W badanej grupie 32 (44,4%) pacjentów paliło papierosy. Średnia ilość paczkolat wynosiła 19,7 (zakres od 1 do 80 paczkolat). Wśród kobiet - 7 (26%), a wśród mężczyzn 25 (55,6%) paliło papierosy. Szczegółowe dane znajdują się na **Rycinie 5.** 



**Rycina 5.** Wykres słupkowy przedstawiający podział pacjentów na palących i niepalących oraz podział z uwzględnieniem płci pacjentów.

# 3.3.5. Tlenoterapia w czasie zakażenia SARS-CoV-2

W czasie zapalenia płuc COVID-19 - 34 (47,2%) pacjentów wymagało tlenoterapii. Przy stosowaniu tlenoterapii niskoprzepływowej średni przepływ wynosił 101/minutę (min. 21/min, max. 171/min,  $\pm$  5,61/min). W trakcie pierwszej oceny pacjentów saturacja krwi mierzona pulsoksymetrem wyniosła 96% (min. 88%, max. 99%,  $\pm$  2,34%). Trzynastu (18%) pacjentów w trakcie pierwszej oceny stosowało tlenoterapię bierną. **Tabela 4.** oraz **Rycina 6.** przedstawiają szczegółowy podział ze względu na stosowaną formę tlenoterapii.

Tlenoterapia w COVID-19		N (%) 72 (100%)
ТАК		34 (47,2%)
NIE		38 (52,8%)
	Tlenoterapia niskoprzepływowa	20 (27,6%)
Sposób leczenia	HFNOT	10 (13,8%)
niewydolności	NIV	1 (1,4%)
ouuechowej	Wentylacja mechaniczna	2 (2,8%)
	ECMO	1 (1,4%)

**Tabela 4.** Charakterystyka stosowanej tlenoterapii wśród badanej grupy oraz sposobu leczenia niewydolności oddechowej.



**Rycina 6**. Wykres słupkowy przedstawiający charakterystykę stosowanej tlenoterapii wśród badanej grupy.

# 3.3.6. Metoda potwierdzenia COVID-19

W badanej grupie chorych zakażenie SARS-CoV-2 potwierdzono u 51 (70,8%) pacjentów testem RT-PCR wymazu z nosogardła, u 13 (18,1%) testem antygenowym wymazu z nosogardła oraz u 8 (11,1%) w oparciu o wzrost miana p/ciał anty SARS-CoV-2. Szczegółowe dane zawarte są w **Tabeli 5.** i na **Rycinie 7.** 

Metoda potwierdzenia COVID-19	N (%) 72 (100%)		
Test RT-PCR	51 (70,8%)		
Test antygenowy	13 (18,1%)		
Obecność przeciwciał anty-SARS-CoV-2	8 (11,1%)		

Tabela 5. Podsumowanie metod potwierdzenia zakażenia SARS-CoV-2 w badanej grupie.



Rycina 7. Wykres słupkowy przedstawiający charakterystykę wykonanych testów.

#### 3.3.7. Objawy kliniczne

Pacjenci zgłaszali się do I Kliniki Chorób Płuc z powodu przetrwałych objawów klinicznych po przechorowaniu zapalenia płuc COVID-19. Do najczęstszych objawów zaliczono: duszność, kaszel i ból w klatce piersiowej. Ilość raportowanych objawów przedstawia **Tabela 6.** oraz **Rycina 8.** 

Objawy kliniczne	N (%) 72 (100%)
Duszność	51 (70,8%)
Kaszel	30 (41,6%)
Ból w klatce piersiowej	14 (19,4%)

Tabela 6. Charakterystyka zgłaszanych objawów klinicznych w badanej grupie.



Rycina 8. Wykres słupkowy przedstawiający częstość zgłaszanych objawów.

#### 3.3.8. Odstęp czasowy przeprowadzenia oceny chorych od zachorowania

Pierwsza ocena pacjentów została przeprowadzona średnio 205 dni od zachorowania na COVID-19 (ocena I). Druga ocena średnio 364 dni od zachorowania (ocena II), a trzecia średnio 495 dni od zachorowania na COVID-19 (ocena III). Szczegółową charakterystykę tych parametrów przedstawiono w **Tabeli 7.** oraz na **Rycinie 9**.

Odstęp czasowy	Ocena I	Ocena II	Ocena III
Ν	72	35	5
Minimum (dni)	6	114	295
Maksimum (dni)	658	604	777
M±SD (dni)	$205 \pm 173$	$364 \pm 154$	495 ± 179
Mediana (dni)	190	413	496

Legenda Tabeli: N - liczba badanych; (%) - wartość procentowa; M (mean) - średnia; SD (standard deviation) - odchylenie standardowe.

Tabela 7. Odstęp czasowy (w dniach) oceny chorych od zachorowania.



**Rycina 9.** Wykresy skrzynkowe ilustrujące odstęp czasowy (w dniach) wykonania badań kontrolnych od zachorowania na COVID-19.

# 3.4. METODYKA WYKONANIA BADANIA ULTRASONO-GRAFICZNEGO PŁUC

#### 3.4.1. Technika wykonania badania

Przezklatkowe badanie ultrasonograficzne płuc oraz pomiary zmian u wszystkich chorych zostały wykonane aparatem Esaote MyLabSeven przy użyciu głowicy liniowej (SL1543 3-13 MHz). Badanie wykonywano przy użyciu zalecanych ustawień aparatu dla badania ultrasonograficznego płuc oraz każdorazowo dostosowywano ustawienia indywidualnie dla każdego pacjenta, aby uzyskać najlepszą jakość obrazu. W protokole wyłączono filtry eliminujące artefakty (redukcję szumów, obrazowanie harmoniczne oraz krzyżowe), ogniskowanie było pojedyncze na linii opłucnej, a wzmocnienie obrazu (*ang. gain*) ustawione w zależności od pacjenta. Wszystkie badania były zapisywane na zewnętrznym nośniku pamięci w formie zdjęć i klipów wideo.

Badanie wykonano w pozycji leżącej i siedzącej w zależności od stanu klinicznego pacjenta. Przednie i boczne części klatki piersiowej badano w pozycji leżącej pacjenta, natomiast tylne części w pozycji siedzącej. Jeżeli z powodu nasilonej duszności, chory nie był w stanie położyć się na płasko, wówczas przednie części klatki piersiowej były badane w pozycji półsiedzącej.

#### 3.4.2. Podział obszarów badanych

Według stosowanego protokołu badania u każdego pacjenta oceniano 12 obszarów klatki piersiowej. Każde płuco podzielono na 6 badanych obszarów (**Rycina 10.**):



Rycina 10. Podział klatki piersiowej na badane obszary.

Badane obszary:

R1 - pole górne przednie prawe; R2 - pole dolne przednie prawe; R3 - pole boczne górne prawe; R4 - pole boczne dolne prawe; R5 - pole górne tylne prawe; R6 - pole dolne tylne prawe; L1 - pole górne przednie lewe; L2 - pole dolne przednie lewe; L3 - pole boczne górne lewe; L4 - pole boczne dolne lewe; L5 - pole górne tylne lewe; L6 - pole dolne tylne lewe.

W danym obszarze badano każdą przestrzeń międzyżebrową pod kątem występowania artefaktów prawidłowych i patologicznych. Każdy obszar był oceniany w autorskiej skali punktowej, według której do każdego obszaru przyporządkowano wartość punktową od 0 do 3 punktów, w zależności od opisanych artefaktów patologicznych. Całkowita wartość

punktowa była sumą poszczególnych punktacji z każdego z 12 obszarów i mogła wynosić pomiędzy 0 a 36 punktów. Przed wykonaniem badania ultrasonograficznego płuc, wyniki badania TK klatki piersiowej były zaślepione lub badanie TK wykonywano po badaniu ultrasonograficznym.

#### 3.4.3. Autorska skala oceny zmian w płucach

W badaniu zastosowano autorską skalę oceny zaawansowania zmian w płucach. Aktualnie nie ma opisanej w literaturze skali, oceniającej zarówno wielkość zagęszczeń podopłucnowych, jak i szczegółowego opisu zmian w obrębie linii opłucnej. Na podstawie doświadczeń własnych zaproponowano podział zmian widocznych w badaniu ultrasonograficznym. Przyjęta w badaniu punktacja przedstawiała się następująco (wszystkie przedstawione poniżej obrazy ultrasonograficzne zostały wykonane przez autora pracy):

 a) 0 punktów odpowiadało prawidłowemu obrazowi ultrasonograficznemu płuc (**Rycina** 11 i 12)



Rycina 11. Prawidłowy obraz: artefakty linii A w przekroju pionowym.



Rycina 12. Prawidłowy obraz: artefakty linii A w przekroju poprzecznym.

b) 1 punkt był przyporządkowany następującym zmianom patologicznym: nierównej lub przerwanej linii opłucnej, zagęszczeniom podopłucnowym <2,5mm. (Rycina 13, 14, 15, 16 i 17).</li>







Rycina 14. Nierówna linia opłucnej.



Rycina 15. Przerwana linia opłucnej.



Rycina 16. Zagęszczenie podopłucnowe <2,5mm.



Rycina 17. Zagęszczenie podopłucnowe z wychodzącą linią C, <2,5mm.

c) 2 punkty w przypadku: zagęszczenia podopłucnowego o wymiarach >2,5mm a <10mm, kilku zagęszczeń, >3 linii B (**Rycina 18, 19 i 20**).



**Rycina 18.** Zagęszczenie podopłucnowe o wymiarach >2,5mm i <10mm.



**Rycina 19.** Zagęszczenie podopłucnowe >2,5mm i <10mm.



**Rycina 20.** Kilka nakładających się zagęszczeń podopłucnowych, >3 linie B.

d) 3 punkty w przypadku stwierdzenia: zagęszczeń podopłucnowych >10mm, płynu w jamie opłucnowej, niepoliczalnej liczby linii B, obrazu "white lung" (**Rycina 21 i 22**).



Rycina 21. Zagęszczenia podopłucnowe o wymiarach >10mm.



**Rycina 22.** Niepoliczalne nachodzące się na siebie linie B, zniekształcona, pozaciągana linia opłucnej, "white lung".

Podsumowanie zaproponowanej punktacji zawarto w Tabeli 8.

Punktacja	Rodzaj opisywanych zmian
0	prawidłowy obraz
1	nierówna lub przerwana linii opłucnej, zagęszczenie podopłucnowe <2,5mm, pojedyncza linia B
2	zagęszczenia podopłucnowe o wymiarach >2,5mm i <10mm, kilka zagęszczeń, >3 linie B
3	zagęszczenia podopłucnowe >10mm, płyn w jamie opłucnowej, niepoliczalna liczba linii B, obraz "white lung"

Tabela 8. Podsumowanie punktacji skali ultrasonograficznej.

W przypadku stwierdzenia zmian z zakresu kilku punktacji, dla każdego obszaru wybierano najwyższą wartość punktową.

#### **3.5. METODYKA OCENY BADANIA TK KLATKI PIERSIOWEJ**

Obrazy TK klatki piersiowej zostały uzyskane głównie w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc, w przypadku wykonania badania TK klatki piersiowej poza Instytutem, obrazy TK klatki piersiowej były oceniane przez radiologa IGiChP. Protokół badania dobierany był indywidualnie według wskazań klinicznych. Wykonywano badanie TKWR lub TK klatki piersiowej z dożylnym podaniem kontrastu, celem obrazowania naczyń płucnych. W każdym badaniu TK klatki piersiowej analizowano następujące zmiany:

- a) Zmiany typu matowej szyby,
- b) Zagęszczenia miąższowe,
- c) Podopłucnowe pasma,
- d) Pogrubienie przegród międzyzrazikowych,
- e) Mozaikowatość miąższu płuc,
- f) Rozstrzenie oskrzeli z pociągania,
- g) Obszary plastra miodu,
- h) W przypadku protokołu z kontrastem również obecność zatorowości płucnej.

Oceniane były rekonstrukcje płucne i śródpiersiowe. Wszystkie badania tomografii komputerowej kolejno były analizowane przez program komputerowy Simens Pulmonary Density (AI COVID-19 Plug-in automatic Quantification) - sztuczną inteligencję, oceniającą wyrażoną procentowo rozległość zajęcia poszczególnych płatów i kolejno całych płuc przez obszary matowej szyby.

W programie komputerowym algorytm sztucznej inteligencji automatycznie identyfikuje i ocenia ilościowo nieprawidłowe wzorce tomograficzne w płucach w tomografii komputerowej klatki piersiowej. System przyjmuje jako dane wejściowe tomografię komputerową klatki piersiowej, identyfikuje i segmentuje płuca i płaty w opcji 3D. Wyprowadza dwie połączone miary ciężkości zajęcia płuc/płatów, określające ilościowo zarówno zakres nieprawidłowości w przebiegu COVID-19, jak i obecność dużych zacienień. W wyniku analizy można uzyskać globalną ocenę nasilenia zmian dotyczącą całych płuc, jak i poszczególnych płatów. Do opisania globalnego zajęcia płuc program wykorzystuje Opacity Score (wynik punktowy zacienień matowej szyby) oraz Opacity Percentage (udział procentowy przewidywanej objętości nieprawidłowych zmian w porównaniu do całkowitej objętości płuc). Poza tym wylicza odsetek zagęszczeń - High Opacity Percentage oraz średnią i odchylenie standardowe różnic w jednostkach Haunsfielda (*ang. Hounsfield Unit*, HU) obszarów zacienień w porównaniu do obszarów prawidłowych.

Obliczone wyniki można wykorzystać do analizy ciężkości i monitorowania przebiegu zmian w płucach w przebiegu zapalenia płuc COVID-19 [153]. W niniejszej pracy badawczej do analiz wykorzystywano jedynie najbardziej wiarygodny parametr Opacity Percentage, który określał udział procentowy zacienień matowej szyby w obu płucach łącznie wraz z wyszczególnieniem odsetka zacienień w płucu prawym, płucu lewym oraz poszczególnych płatach obu płuc. Wynik analizy przedstawiony jest w formie tabeli, zawierającej całkowity odsetek oraz objętość zajęcia płuc oraz odsetek i objętość zajęcia poszczególnych płatów. Przykładowy zapis raportu z programu Simens Pulmonary Density zamieszczono poniżej na **Rycinie 23.** 

		ļ	4					
Pulmonary Density					To Ol	otal Opacity S pacity:	core: 37	10 ,1%
	Both Lungs	R	L	(JR	MR	LR	u	u
Opacity Score	10	6	4	2	2	2	1	3
Total Volume [ml]	4911,5	2441,1	2470,4	752,4	347,9	1340,7	1106,4	1364
Kpacity Volume [ml]	1823,8	861,9	961,9	259,7	111	491,2	249,8	712
Opacity Percentage [%]	37,1	35,3	38,9	34,5	31,9	36,6	22,6	52,2
High Opacity Volume [ml]	71,3	38	33,3	13,3	5,9	18,7	8,3	25
High Opacity Percentage [%]	1,5	1,6	1,3	1,8	1,7	1,4	0,7	1,8
Mean HU Total (HU)	-733,8	-719	-748,5	-727,6	-733,4	-710,4	-767,8	-732,8
Mean HU of Opacity [HU]	-700,4	-686,4	-712,9	-681,3	-674,3	-691,9	-716,8	-711,5
Standard Deviation Total [HU]	259,2	264,9	252,6	267	251,7	266,8	244,6	257,9
Standard Deviation of Opacity [HU]	223	228,7	217	237	237,4	221,9	205	221,1

Rycina 23. Zapis raportu z programu Simens Pulmonary Density.

Legenda:

Both lung - oba płuca razem; R - prawe płuco; L - lewe płuco; UR - płat górny płuca prawego; MR - płat środkowy płuca prawego; LR - płat dolny płuca prawego; UL - płat górny płuca lewego; LL - płat dolny płuca lewego; Opacity Score - wynik punktowy zacienień matowej szyby; Total volume - całkowita objętość; Opacity volumne - objętość zacienień; Opacity percentage - procent zacienienia; High opacity volumne - objętość zagęszczeń; High Opacity Percentage - procent zagęszczeń; Mean HU - średnia wartość jednostek Hounsfielda; Mean HU of Opacity - średnia wartość jednostek Hounsfielda Zacienień matowej szyby; Standard Deviation - odchylenie standardowe.

#### **3.6. ANALIZA STATYSTYCZNA**

Do wykonania obliczeń statystycznych posługiwano się programem StatSoft Statistica 12 oraz MS Office Excel 2007, obliczenia konsultowano z analitykiem P. Aleksandrą Waligórską. Analizy opisowe dla danych ilościowych były oceniane poprzez obliczenie średniej, mediany i odchylenia standardowego. Dla danych jakościowych posłużono się testem Chi kwadrat. Dla oceny normalności rozkładu danych posługiwano się testem Shapiro-Wilka. Dla obliczania różnic statystycznych danych, cechujących się rozkładem normalnym, wykorzystano test T Studenta, natomiast dla danych, które nie miały rozkładu normalnego, posłużono się testem nieparametrycznym U-Manna Whitney'a. Do analizy cech jakościowych wykorzystano test Chi-kwadrat. Do wyliczenia zależności między punktacją w skali ultrasonograficznej i wynikiem badania tomografii komputerowej, zastosowano test korelacji liniowej Pearsona. Obliczony współczynnik korelacji r przyporządkowano wg przyjętego schematu:

- a)  $|\mathbf{r}| \le 0,2$  brak korelacji lub korelacja bardzo słaba, zależność przypadkowa,
- b)  $0,2 < |\mathbf{r}| \le 0,4$  słaba korelacja
- c)  $0,4 < |\mathbf{r}| \le 0,7$  korelacja umiarkowana
- d)  $0,7 < |\mathbf{r}| \le 0,9$  silna korelacja
- e)  $0.9 < |\mathbf{r}| \le 1.0$  bardzo silna korelacja

Dla wszystkich analiz za istotną statystycznie przyjęto wartość p<0,05.

#### 4. WYNIKI

# 4.1. TOMOGRAFIA KOMPUTEROWA

#### 4.1.1. Ogólna charakterystyka stwierdzanych zmian

W badaniu tomografii komputerowej najczęstszą obserwowaną zmianą radiologiczną były zacienienia matowej szyby, które wystąpiły w 75% wszystkich badań podczas oceny I oraz w 62% podczas oceny II. Zmiany o charakterze włóknienia (rozstrzenie oskrzeli z pociągania, obraz plastra miodu) występowały u 30 chorych (37,6%). Szczegółowe informacje o częstości występowania zmian w tomografii komputerowej zawierają **Tabela 9., 10., 11. i 12.**, natomiast graficzne przedstawienie występowania poszczególnych zmian w płucach zamieszczono na **Rycinie 24.** 

Objaw radiologiczny	N 72 (100%)
Obecność skrzeplin w krążeniu płucnym	14 (17,5%)
Zacienienia typu matowej szyby	60 (75%)
Zagęszczenia miąższowe	23 (28,8%)
Podopłucnowe pasma	52 (65%)
Pogrubienie przegród międzyzrazikowych	8 (10%)
Mozaikowatość miąższu płucnego	19 (23,8%)
Rozstrzenie oskrzeli z pociągania	27 (33,8%)
Objaw plastra miodu	3 (3,8%)

**Tabela 9.** Tabela przedstawiającą ilość i wartość procentową występowania zmian w tomografii komputerowej w ocenie I.

Objaw radiologiczny	N 35 (100%)
Obecność skrzeplin w krążeniu płucnym	0 (0%)
Zacienienia typu matowej szyby	21 (62%)
Zagęszczenia miąższowe	4 (11,7%)
Podopłucnowe pasma	29 (85%)
Pogrubienie przegród międzyzrazikowych	1 (3%)
Mozaikowatość miąższu płucnego	9 (26,5%)
Rozstrzenie oskrzeli z pociągania	11 (32%)
Objaw plastra miodu	0 (0%)

**Tabela 10.** Tabela przedstawiającą ilość i wartość procentową występowania zmian w tomografii komputerowej w ocenie II.

Objaw radiologiczny	N 5 (100%)
Obecność skrzeplin w krążeniu płucnym	0 (0%)
Zacienienia typu matowej szyby	2 (40%)
Zagęszczenia miąższowe	1 (20%)
Podopłucnowe pasma	3 (60%)
Pogrubienie przegród międzyzrazikowych	0 (0%)
Mozaikowatość miąższu płucnego	0 (0%)
Rozstrzenie oskrzeli z pociągania	1 (20%)
Objaw plastra miodu	0 (0%)

**Tabela 11.** Tabela przedstawiającą ilość i wartość procentową występowania zmian w tomografii komputerowej ocenie III.

Objaw radiologiczny	N 115 (100%)
Obecność skrzeplin w krążeniu płucnym	14 (12%)
Zacienienia typu matowej szyby	83 (72%)
Zagęszczenia miąższowe	28 (24,3%)
Podopłucnowe pasma	84 (73%)
Pogrubienie przegród międzyzrazikowych	9 (8%)
Mozaikowatość miąższu płucnego	28 (24%)
Rozstrzenie oskrzeli z pociągania	39 (34%)
Objaw plastra miodu	3 (3%)

**Tabela 12.** Tabela przedstawiającą ilość i wartość procentową występowania zmian w tomografii komputerowej we wszystkich badaniach łącznie.





Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pod względem występowania wyżej wymienionych zmian w podgrupie kobiet i mężczyzn (p>0,05) - zastosowano test Chi kwadrat wielowymiarowy.

#### 4.1.2. Ocena w programie Simens Pulmonary Density

#### 4.1.2.1. Ocena rozległości zajęcia płuc

Obszar zajęcia płuc przez zacienienia matowej szyby w ocenie I chorego wynosił średnio 16,2% ( $\pm$ 19,3%), natomiast w ocenie II był istotnie statystycznie mniejszy i wynosił 4% ( $\pm$ 7,4%) - p<0,001- zastosowano test nieparametryczny, z uwagi na brak normalności rozkładu danych. Nie wykazano różnicy statystycznej między podgrupą kobiet i mężczyzn (p=0,12) - zastosowano test U-Manna Whitney'a. Charakterystykę danych przedstawia **Tabela 13.** 

Obszar zacienień	Ocena I	Ocena II	р
Ν	72	35	
Minimum (%)	0	0	
Maksimum (%)	91,9	36,5	
M ± SD (%)	$16,2 \pm 19,3$	4 ± 7,4	
Mediana (%)	7,2	0,8	0,000175

Tabela 13. Charakterystyka całkowitego zajęcia płuc przez zacienienia matowej szyby.

Rozległość zajęcia płuc zarówno w ocenie I, jak i w ocenie II nie korelowała z wiekiem chorych (odpowiednio r=0,0039, p=0,976; oraz r=0,16, p=0,28). Nie wykazano różnicy istotnej statystycznie odnośnie odsetka zajęcia płuc w grupie chorych palących i niepalących (odpowiednio p=0,93 i p=0,053), jak również w podgrupie osób, które wymagały lub nie wymagały stosowania tlenoterapii w czasie zapalenia płuc COVID-19, (odpowiednio p=0,49 i p=0,21). Nie wykonywano obliczeń dla oceny III z uwagi na zbyt małą grupę chorych poddanych temu badaniu.

## 4.1.2.2. Ocena rozległości zajęcia poszczególnych płatów w ocenie I

Porównano płuco prawe i płuco lewe - obie grupy nie charakteryzowały się rozkładem normalnym, w związku z czym zastosowano test nieparametryczny. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyrażonej w procentach rozległości zajęcia płuca prawego i lewego p>0,05.

Testem Kruskala - Wallisa wykazano, że nie było istotnych statystycznie różnic między kobietami a mężczyznami w odniesieniu do rozległości zmian w poszczególnych płatach, każdorazowo p>0,05. Największą rozległość zacienień matowej szyby wyrażoną w postaci odsetka zajętego miąższu płuc stwierdzono w płatach dolnych płuca prawego i lewego. Szczegółową charakterystykę zawarto w **Tabeli 14.** oraz na **Rycinie 25.** 

Odsetek zajętego miąższu płuc	Prawe płuco	Lewe płuco	Plat górny prawy	Płat środkowy	Plat dolny prawy	Plat górny lewy	Plat dolny lewy
Minimum (%)	0	0	0	0	0	0	0
Maksimum (%)	91,6	92,2	96	89,8	92	93,4	91,5
$M \pm SD$	$16 \pm 20$	16,8± 19,8	13,2 ± 19,8	12,9 ± 22,4	22,6± 25,3	12,7 ± 18	22,5 ± 25,9
Mediana	6,8	6,7	4,6	2,15	10,8	3,8	12,9

**Tabela 14.** Charakterystyka zajęcia poszczególnych płatów płuc przez zacienieniamatowej szyby w ocenie I.



**Rycina 25.** Wykresy skrzynkowe przedstawiające charakterystykę zajęcia poszczególnych płatów płuc przez zacienienia matowej szyby w ocenie I.

#### 4.1.2.3. Ocena rozległości zajęcia poszczególnych płatów w ocenie II

Porównano płuco prawe i płuco lewe - obie grupy nie charakteryzowały się rozkładem normalnym, wobec czego zastosowano test nieparametryczny. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyrażonej procentowo rozległości zajęcia płuca prawego i lewego p>0,05. Nie wykazano także istotnych statystycznie różnic między kobietami a mężczyznami odnośnie rozległości zajęcia poszczególnych płatów, każdorazowo p>0,05. Największą rozległość zacienień matowej szyby wyrażoną w postaci odsetka zajętego miąższu płuc stwierdzono w płatach dolnych płuca prawego i lewego. Szczegółową charakterystykę zawarto w **Tabeli 15.** oraz na **Rycinie 26.** 

Odsetek zajętego miąższu płuc	Prawe płuco	Lewe płuco	Plat górny prawy	Płat środkowy	Plat dolny prawy	Plat górny lewy	Plat dolny lewy
Minimum (%)	0	0	0	0	0	0	0
Maksimum (%)	36,5	43,6	29,7	40,4	69,7	34,8	54,3
$M \pm SD$	4 ± 7,4	4,2 ± 9,3	2,6 ± 5,5	2,6±7,6	7,1 ± 13,7	3,4 ± 8,9	5,9 ± 12,3
Mediana	0,8	0,3	1,2	0	1,4	0,1	0,5

**Tabela 15.** Charakterystyka zajęcia poszczególnych płatów płuc przez zacienienia matowej szyby w ocenie II.



**Rycina 26.** Wykresy skrzynkowe przedstawiające charakterystykę zajęcia poszczególnych płatów płuc przez zacienienia matowej szyby w ocenie II.

## 4.2. ULTRASONOGRAFIA PŁUC

#### 4.2.1. Charakterystyka zmian w ocenie I

Maksymalna ilość badanych obszarów wynosiła 864 - 12 obszarów u 72 pacjentów. Przy każdym obszarze obliczono udział procentowy poszczególnych zmian.

#### 4.2.1.1.Zagęszczenia podopłucnowe <2,5mm

Zagęszczenia podopłucnowe o wymiarach mniejszych niż 2,5mm stwierdzono w 41 obszarach badanych klatki piersiowej, co stanowiło 4,7% wszystkich badanych obszarów. Porównanie lokalizacji zmian o typie zagęszczeń mniejszych niż 2,5mm nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi polami płuca prawego i lewego (p=0,79). Szczegółowe rozmieszczenie zmian o typie zagęszczeń <2,5mm przedstawia **Tabela 16.** Obszarem, w którym najczęściej stwierdzano zagęszczenia <2,5mm było przednie pole górne płuca lewego (L1 - 8,3%), kolejno przednie pole górne, boczne pole dolne płuca prawego (R1 i R4 - 6,9%) z przednim polem dolnym płuca lewego (L2 - 6,9%).

Płuco prawe			Pluco lev	р		
Obszar badany	Zmiany (n)	Zmiany (%)	Obszar badany	Zmiany (n)	Zmiany (%)	
R1	5	6,9%	L1	6	8,3%	
R2	4	5,5%	L2	5	6,9%	
R3	3	4,1%	L3	1	1,3%	0,79
R4	5	6,9%	L4	3	4,1%	
R5	2	2,7%	L5	1	1,3%	
R6	1	1,3%	L6	4	5,5%	

Legenda: R1 - pole górne przednie prawe; R2 - pole dolne przednie prawe; R3 - pole boczne górne prawe; R4 - pole boczne dolne prawe; R5 - pole górne tylne prawe; R6 - pole dolne tylne prawe; L1 - pole górne przednie lewe; L2 - pole dolne przednie lewe; L3 - pole boczne górne lewe; L4 - pole boczne dolne lewe; L5 - pole górne tylne lewe; L6 - pole dolne tylne lewe.

**Tabela 16.** Rozmieszczenie zmian o typie zagęszczeń podopłucnowych <2,5mm</th>w poszczególnych obszarach badanych wraz z wartością procentową.

#### 4.2.1.2. Zagęszczenia podopłucnowe o wielkości >2,5mm i <10mm

Zagęszczenia podopłucnowe o wymiarach większych niż 2,5mm i mniejszych niż 10mm stwierdzono w 229 obszarach badanych klatki piersiowej, co stanowiło 26,5% wszystkich badanych obszarów.

Porównanie lokalizacji zmian o typie zagęszczenia o wielkości >2,5mm i <10mm nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi polami płuca prawego i lewego (p=0,34). Szczegółowe rozmieszczenie zmian o typie zagęszczeń o wielkości >2,5mm i <10mm przedstawia **Tabela 17.** Obszarem, w którym najczęściej stwierdzano powyższe zmiany było przednie pole górne płuca prawego (R1 - 47%), kolejno przednie pole dolne płuca lewego (L2 - 36%), kolejno boczne pole dolne płuca lewego (L4 - 33,3%).

Płuco prawe			Pluco lewe	р		
Obszar badany	Zmiany (n)	Zmiany (%)	Obszar badany	Zmiany (n)	Zmiany (%)	
R1	34	47%	L1	21	29%	
R2	23	31,9%	L2	26	36%	0.34
R3	14	19,4%	L3	20	27,7%	0,34
R4	13	18%	L4	24	33,3%	
R5	9	12,5%	L5	11	15,2%	
R6	16	22,2%	L6	18	25%	

Legenda jak w Tabeli 16.

**Tabela 17.** Rozmieszczenie zmian o typie zagęszczeń podopłucnowych o wielkości>2,5mm i <10mm w poszczególnych obszarach badanych wraz z wartością procentową.</td>

#### 4.2.1.3. Zagęszczenia podopłucnowe >10mm

Zagęszczenia podopłucnowe o wymiarach większych niż 10mm stwierdzono w 70 obszarach badanych klatki piersiowej, co stanowiło 8,1% wszystkich badanych obszarów.

Porównanie lokalizacji zmian o typie zagęszczeń >10mm nie wykazało statystycznie istotnych różnic pomiędzy poszczególnymi polami płuca prawego i lewego (p=0,2). Szczegółowe rozmieszczenie zmian o typie zagęszczeń >10mm przedstawia **Tabela 18.** Obszarem, w którym najczęściej stwierdzano powyższe zmiany było tylne pole dolne płuca prawego (R6 - 27,7%), kolejno tylne pole dolne płuca lewego (L6 - 19,4%) i pole tylne górne płuca prawego (R5 - 11,1%).

Pluco prawe			Pluco lew	р		
Obszar badany	Zmiany (n)	Zmiany (%)	Obszar badany	Zmiany (n)	Zmiany (%)	
R1	3	4,1%	L1	3	4,1%	
R2	5	6,9%	L2	3	4,1%	0.2
R3	2	2,7%	L3	4	5,5%	0,2
R4	2	2,7%	L4	2	2,7%	-
R5	8	11,1%	L5	4	5,5%	
R6	20	27,7%	L6	14	19,4%	

Legenda jak w Tabeli 16.

**Tabela 18.** Rozmieszczenie zmian o typie zagęszczeń podopłucnowych >10mmw poszczególnych obszarach badanych wraz z wartością procentową.

## 4.2.1.4. Nierówna linia opłucnej

Nierówną linię opłucnej stwierdzono w 492 obszarach badanych klatki piersiowej, co stanowiło 56,9% wszystkich badanych obszarów.

Porównanie lokalizacji zmian o typie nierównej linii opłucnej nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi polami płuca prawego i lewego (p=0,68). Szczegółowe rozmieszczenie zmian o typie nierównej linii opłucnej przedstawia **Tabela 19.** Obszarem, w którym najczęściej stwierdzano powyższe zmiany było przednie pole górne płuca prawego (R1 - 66,6%), kolejno przednie pole dolne płuca prawego (R2 - 63,8%) i tylne pole dolne płuca prawego (R6 - 63,8%).

Płuco prawe			Płuco lewe			
Obszar badany	Zmiany (n)	Zmiany (%)	Obszar badany	Zmiany (n)	Zmiany (%)	
R1	48	66,6%	L1	43	59,7%	
R2	46	63,8%	L2	45	62,5%	0.69
R3	36	50%	L3	40	55,5%	0,08
R4	38	52,7%	L4	42	58,3%	-
R5	31	43%	L5	35	48,6%	
R6	46	63,8%	L6	42	58,3%	

Legenda jak w Tabeli 16.

**Tabela 19.** Rozmieszczenie zmian o typie nierównej linii opłucnej w poszczególnych obszarach badanych wraz z wartością procentową.

## 4.2.1.5. Przerwana linia opłucnej

Przerwaną linię opłucnej stwierdzono w 26 obszarach badanych klatki piersiowej, co stanowiło 3% wszystkich badanych obszarów.

Porównanie lokalizacji zmian o typie przerwanej linii opłucnej nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi polami płuca prawego i lewego (p=0,12). Szczegółowe rozmieszczenie zmian o typie przerwanej linii opłucnej przedstawia **Tabela 20.** Obszarem, w którym najczęściej stwierdzano powyższe zmiany było boczne pole górne płuca prawego (R3 - 6,9%), kolejno tylne pole dolne płuca prawego (R6 - 6,9%) i tylne pole górne płuca prawego (R5 - 5,5%).

Pluco prawe			Pluco lev	р		
Obszar badany	Zmiany (n)	Zmiany (%)	Obszar badany	Zmiany (n)	Zmiany (%)	
R1	0	0	L1	1	1,3%	
R2	1	1,3%	L2	2	2,7%	0.12
R3	5	6,9%	L3	1	1,3%	0,12
R4	3	4,1%	L4	1	1,3%	-
R5	4	5,5%	L5	2	2,7%	
R6	5	6,9%	L6	1	1,3%	

Legenda jak w Tabeli 16.

**Tabela 20.** Rozmieszczenie zmian o typie przerwanej linii opłucnej w poszczególnych obszarach badanych wraz z wartością procentową.

#### 4.2.1.6. Linia B

Linie B stwierdzono w 229 obszarach badanych klatki piersiowej, co stanowiło 26,5% wszystkich badanych obszarów.

Porównanie lokalizacji zmian o typie linii B nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi polami płuca prawego i lewego (p=0,89). Szczegółowe rozmieszczenie zmian o typie linii B przedstawia **Tabela 21.** Obszarem, w którym najczęściej stwierdzano powyższe zmiany było przednie pole górne płuca prawego (R1 - 41%), kolejno przednie pole dolne płuca lewego (L2 - 40%) i przednie pole górne płuca lewego (L1 - 37,5%).

Płuco prawe			Pluco lew	р		
Obszar badany	Zmiany (n)	Zmiany (%)	Obszar badany	Zmiany (n)	Zmiany (%)	
<b>R1</b>	30	41%	L1	27	37,5%	
R2	22	30,5%	L2	29	40%	0.90
R3	18	25%	L3	17	23,6%	0,89
R4	15	20,8%	L4	17	23,6%	-
R5	10	13,8%	L5	6	8,3%	
R6	19	26,3%	L6	19	26,3%	

Legenda jak w Tabeli 16.

**Tabela 21.** Rozmieszczenie zmian o typie linii B w poszczególnych obszarach badanych wraz z wartością procentową.

#### 4.2.1.7.Linia I

Linie I stwierdzono w 4 obszarach badanych klatki piersiowej, co stanowiło 0,5% wszystkich badanych obszarów.

Porównanie lokalizacji zmian o typie linii I nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi polami płuca prawego i lewego (p=0,42). Szczegółowe rozmieszczenie zmian o typie linii I przedstawia **Tabela 22.** Obszarem, w którym najczęściej stwierdzano powyższe zmiany było boczne pole górne płuca lewego (L3 - 2,7%), kolejno boczne pole dolne płuca lewego (L4 - 1,3%) i przednie pole górne płuca prawego (R1 - 1,3%). W pozostałych obszarach nie stwierdzono zmian tego typu.

Płuco prawe			Pluco lewe	р		
Obszar badany	Zmiany (n)	Zmiany (%)	Obszar badany	Zmiany (n)	Zmiany (%)	
R1	1	1,3%	L1	0	0	
R2	0	0	L2	0	0	0.42
R3	0	0	L3	2	2,7%	0,42
R4	0	0	L4	1	1,3%	
R5	0	0	L5	0	0	
R6	0	0	L6	0	0	

Legenda jak w Tabeli 16.

**Tabela 22.** Rozmieszczenie zmian o typie linii I w poszczególnych obszarach badanych wraz z wartością procentową.

# 4.2.1.8. Obraz "white lung"

Obraz "white lung" stwierdzono w 15 obszarach badanych klatki piersiowej, co stanowiło 1,7% wszystkich badanych obszarów.

Porównanie lokalizacji zmian o typie "white lung" nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi polami płuca prawego i lewego (p=0,1). Szczegółowe rozmieszczenie zmian o typie "white lung" przedstawia **Tabela 23.** Obszarem, w którym najczęściej stwierdzano powyższe zmiany było tylne pole górne płuca prawego (R5 - 5,5%), kolejno tylne pole dolne płuca prawego (R6 - 5,5%), tylne pole górne płuca lewego (L5 -4,1%) i tylne pole dolne płuca lewego (L6 - 4,1%).

Płuco prawe			Pluco lewe	Pluco lewe			
Obszar badany	Zmiany (n)	Zmiany (%)	Obszar badany	Zmiany (n)	Zmiany (%)		
R1	0	0	L1	0	0		
R2	0	0	L2	0	0	0.1	
R3	0	0	L3	0	0	0,1	
R4	1	1,3%	L4	0	0		
R5	4	5,5%	L5	3	4,1%		
<b>R6</b>	4	5,5%	L6	3	4,1%		

Legenda jak w Tabeli 16.

**Tabela 23.** Rozmieszczenie zmian o typie "white lung" w poszczególnych obszarach badanych wraz z wartością procentową.

# 4.2.1.9. Płyn w opłucnej

Płyn w opłucnej stwierdzono w 9 obszarach badanych klatki piersiowej, co stanowiło 1% wszystkich badanych obszarów.

Płyn w opłucnej prawie dwukrotnie częściej stwierdzano po prawej stronie niż po lewej. (różnice nie były statystycznie istotne, p=0,1). Szczegółowe rozmieszczenie płynu w opłucnej przedstawia **Tabela 24.** Płyn stwierdzano w tylnym polu dolnym płuca prawego (R6 - 8,3%), oraz w tylnym polu dolnym płuca lewego (L6 - 4,1%).

Pluco prawe			Pluco lew	р		
Obszar badany	Zmiany (n)	Zmiany (%)	Obszar badany	Zmiany (n)	Zmiany (%)	
R1	0	0	L1	0	0	
R2	0	0	L2	0	0	0.1
R3	0	0	L3	0	0	0,1
R4	0	0	L4	0	0	
R5	0	0	L5	0	0	
R6	6	8,3%	L6	3	4,1%	

Legenda jak w Tabeli 16.

Tabela 24. Rozmieszczenie płynu w opłucnej wraz z wartością procentową.
#### 4.2.2. Charakterystyka zmian w ocenie II

Maksymalna ilość badanych obszarów wynosiła 420 - 12 obszarów u 35 pacjentów. Przy każdym obszarze obliczono udział procentowy poszczególnych zmian.

#### 4.2.2.1. Zagęszczenia podopłucnowe <2,5mm

Zagęszczenia podopłucnowe o wymiarach mniejszych niż 2,5mm stwierdzono w 35 obszarach badanych klatki piersiowej, co stanowiło 8,3% wszystkich badanych obszarów.

Porównanie lokalizacji zmian o typie zagęszczeń mniejszych niż 2,5mm nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi polami płuca prawego i lewego (p=0,1). Szczegółowe rozmieszczenie zmian o typie zagęszczeń <2,5mm przedstawia **Tabela 25.** Obszarem, w którym najczęściej stwierdzano zagęszczenia <2,5mm było przednie pole górne płuca prawego (R1 - 20%), kolejno przednie pole górne płuca lewego (L1 - 17,1%), kolejno przednie pole dolne płuca prawego (R2 - 11,4%) wraz z polem bocznym dolnym płuca prawego (R4 - 11,4%).

Pluco prawe		Płuco lev	р			
Obszar badany	Zmiany (n)	Zmiany (%)	Obszar badany	Zmiany (n)	Zmiany (%)	
R1	7	20%	L1	6	17,1%	
R2	4	11,4%	L2	2	5,7%	0,1
R3	3	8,5%	L3	3	8,5%	
R4	4	11,4%	L4	1	2,8%	
R5	0	0	L5	1	2,8%	
R6	3	8,5%	L6	1	2,8%	

Legenda jak w Tabeli 16.

**Tabela 25.** Rozmieszczenie zmian o typie zagęszczeń podopłucnowych <2,5mm</th>w poszczególnych obszarach badanych wraz z wartością procentową.

#### 4.2.2.2. Zagęszczenia podopłucnowe o wielkości >2,5mm i <10mm

Zagęszczenia podopłucnowe o wymiarach większych niż 2,5mm i mniejszych niż 10mm stwierdzono w 58 obszarach badanych klatki piersiowej, co stanowiło 13,8% wszystkich badanych obszarów.

Porównanie lokalizacji zmian o typie zagęszczeń >2,5mm i <10mm nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi polami płuca prawego i lewego (p=0,34). Szczegółowe rozmieszczenie zmian o typie zagęszczeń >2,5mm i <10mm przedstawia **Tabela 26.** Obszarem, w którym najczęściej stwierdzano powyższe zmiany było przednie pole górne płuca prawego (R1 - 34,2%), kolejno boczne pole dolne płuca lewego (L4 - 22,8%) i pole tylne dolne płuca prawego (R6 - 20%).

Płuco prawe		Płuco lewe			р	
Obszar badany	Zmiany (n)	Zmiany (%)	Obszar badany	Zmiany (n)	Zmiany (%)	
R1	12	34,2%	L1	5	14,2%	
R2	4	11,4%	L2	5	14,2%	0.24
R3	5	14,2%	L3	1	2,8%	0,34
R4	3	8,5%	L4	8	22,8%	
R5	3	8,5%	L5	1	2,8%	
R6	7	20%	L6	4	11,4%	

Legenda jak w Tabeli 16.

**Tabela 26.** Rozmieszczenie zmian o typie zagęszczeń podopłucnowych o wielkości>2,5mm i <10mm w poszczególnych obszarach badanych wraz z wartością procentową.</td>

#### 4.2.2.3. Zagęszczenia podopłucnowe >10mm

Zagęszczenia podopłucnowe o wymiarach większych niż 10mm stwierdzono w 7 obszarach badanych klatki piersiowej, co stanowiło 1,6% wszystkich badanych obszarów.

Porównanie lokalizacji zmian o typie zagęszczeń >10mm nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi polami płuca prawego i lewego (p=0,68). Szczegółowe rozmieszczenie zmian o typie zagęszczeń >10mm przedstawia **Tabela 27.** Obszarem, w którym najczęściej stwierdzano powyższe zmiany było tylne pole dolne płuca lewego (L6 - 5,7%), kolejno pola R1, R2, R3, R6, L4 - 2,8%.

Pluco prawe		Płuco lewe			р	
Obszar badany	Zmiany (n)	Zmiany (%)	Obszar badany	Zmiany (n)	Zmiany (%)	
R1	1	2,8%	L1	0	0	
R2	1	2,8%	L2	0	0	0.69
R3	1	2,8%	L3	0	0	0,68
R4	0	0	L4	1	2,8%	
R5	0	0	L5	0	0	
R6	1	2,8%	L6	2	5,7%	

Legenda jak w Tabeli 16.

**Tabela 27.** Rozmieszczenie zmian o typie zagęszczeń podopłucnowych >10mmw poszczególnych obszarach badanych wraz z wartością procentową.

#### 4.2.2.4. Nierówna linia opłucnej

Nierówną linię opłucnej stwierdzono w 161 obszarach badanych klatki piersiowej, co stanowiło 38,3% wszystkich badanych obszarów.

Porównanie lokalizacji zmian o typie nierównej linii opłucnej nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi polami płuca prawego i lewego (p=0,78). Szczegółowe rozmieszczenie zmian o typie nierównej linii opłucnej przedstawia **Tabela 28.** Obszarem, w którym najczęściej stwierdzano powyższe zmiany było tylne pole dolne płuca prawego (R6 - 62,8%), kolejno przednie pole dolne płuca prawego i lewego (R2, L2 - 48,5%) i pole tylne dolne płuca lewego (L6 - 45,7%).

Płuco prawe		Płuco lewe			р	
Obszar badany	Zmiany (n)	Zmiany (%)	Obszar badany	Zmiany (n)	Zmiany (%)	
R1	15	42,8%	L1	13	37,1%	
R2	17	48,5%	L2	17	48,5%	0.79
R3	11	31,4%	L3	10	28,5%	0,78
R4	10	28,5%	L4	14	40%	
R5	7	20%	L5	9	25,7%	
R6	22	62,8%	L6	16	45,7%	

Legenda jak w Tabeli 16.

**Tabela 28.** Rozmieszczenie zmian o typie nierównej linii opłucnej w poszczególnych obszarach badanych wraz z wartością procentową.

#### 4.2.2.5. Przerwana linia opłucnej

Przerwaną linię opłucnej stwierdzono w 10 obszarach badanych klatki piersiowej, co stanowiło 2,3% wszystkich badanych obszarów.

Porównanie lokalizacji zmian o typie przerwanej linii opłucnej nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi polami płuca prawego i lewego (p=0,5). Szczegółowe rozmieszczenie zmian o typie przerwanej linii opłucnej przedstawia **Tabela 29.** Obszarem, w którym najczęściej stwierdzano powyższe zmiany było przednie pole górne i dolne oraz tylne pole dolne płuca prawego R1, R2 i R6 - 5,7%.

Płuco prawe		Płuco lewe			р	
Obszar badany	Zmiany (n)	Zmiany (%)	Obszar badany	Zmiany (n)	Zmiany (%)	
R1	2	5,7%	L1	1	2,8%	
R2	2	5,7%	L2	1	2,8%	0.5
R3	0	0	L3	1	2,8%	0,5
R4	0	0	L4	0	0	
R5	0	0	L5	1	2,8%	
R6	2	5,7%	L6	0	0	

Legenda jak w Tabeli 16.

**Tabela 29.** Rozmieszczenie zmian o typie przerwanej linii opłucnej w poszczególnych obszarach badanych wraz z wartością procentową.

#### 4.2.2.6. Linia B

Linie B stwierdzono w 59 obszarach badanych klatki piersiowej, co stanowiło 14% wszystkich badanych obszarów.

Porównanie lokalizacji zmian o typie linii B nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi polami płuca prawego i lewego (p=0,78). Szczegółowe rozmieszczenie zmian o typie linii B przedstawia **Tabela 30.** Obszarem, w którym najczęściej stwierdzano powyższe zmiany było przednie pole górne płuca prawego (R1 - 22,8%), kolejno przednie pole dolne płuca prawego i pole przednie górne płuca lewego (R2 i L1 - 20%).

Pluco prawe		Płuco lewe			р	
Obszar badany	Zmiany (n)	Zmiany (%)	Obszar badany	Zmiany (n)	Zmiany (%)	
R1	8	22,8%	L1	7	20%	
R2	7	20%	L2	6	17,1%	0.79
R3	4	11,4%	L3	6	17,1%	0,78
R4	3	8,5%	L4	6	17,1%	-
R5	4	11,4%	L5	2	5,7%	
R6	3	8,5%	L6	3	8,5%	

Legenda jak w Tabeli 16.

**Tabela 30.** Rozmieszczenie zmian o typie linii B w poszczególnych obszarach badanych wraz z wartością procentową.

#### 4.2.2.7.Linia I

Linie I stwierdzono w 4 obszarach badanych klatki piersiowej, co stanowiło 0,9% wszystkich badanych obszarów.

Porównanie lokalizacji zmian o typie linii I nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi polami płuca prawego i lewego (p=0,1). Szczegółowe rozmieszczenie zmian o typie linii I przedstawia **Tabela 31.** Obszarem, w którym najczęściej stwierdzano powyższe zmiany było przednie pole górne płuca prawego (R1-5,7%), kolejno przednie pole dolne i tylne pole dolne płuca prawego (R2 i R6 - 2,8%). W pozostałych obszarach nie stwierdzono zmian tego typu.

Płuco prawe		Pluco lewe			р	
Obszar badany	Zmiany (n)	Zmiany (%)	Obszar badany	Zmiany (n)	Zmiany (%)	
R1	2	5,7%	L1	0	0	
R2	1	2,8%	L2	0	0	0.1
R3	0	0	L3	0	0	0,1
R4	0	0	L4	0	0	
R5	0	0	L5	0	0	
R6	1	2,8%	L6	0	0	

Legenda jak w Tabeli 16.

**Tabela 31.** Rozmieszczenie zmian o typie linii I w poszczególnych obszarach badanych wraz z wartością procentową.

#### 4.2.2.8. Obraz "white lung"

Obrazu "white lung" nie stwierdzono w żadnym z badanych obszarów klatki piersiowej.

#### 4.2.2.9. Płyn w opłucnej

Płyn w opłucnej stwierdzono w 5 obszarach badanych klatki piersiowej, co stanowiło 1,1% wszystkich badanych obszarów.

Płyn w opłucnej częściej stwierdzono po prawej niż po lewej stronie (różnica nie była istotna statystycznie, p=0,31). Szczegółowe rozmieszczenie płynu w opłucnej przedstawia **Tabela 32.** Płyn stwierdzano w tylnym polu dolnym płuca prawego (R6 - 8,5%), oraz w tylnym polu dolnym płuca lewego (L6 - 5,7%).

Pluco prawe		Płuco lewe			р	
Obszar badany	Zmiany (n)	Zmiany (%)	Obszar badany	Zmiany (n)	Zmiany (%)	
R1	0	0	L1	0	0	
R2	0	0	L2	0	0	0.21
R3	0	0	L3	0	0	0,31
R4	0	0	L4	0	0	
R5	0	0	L5	0	0	
R6	3	8,5%	L6	2	5,7%	

Legenda jak w **Tabeli 16.** 

Tabela 32. Rozmieszczenie płynu w opłucnej wraz z wartością procentową.

#### 4.2.3. Podsumowanie

Dla oceny III nie wykonywano analizy z uwagi na zbyt małą grupę osób badanych.

Podsumowanie wszystkich zmian wraz z ilością zajętych obszarów przedstawiono w **Tabeli 33.** Najczęstszą zmianą stwierdzaną w badaniu ultrasonografii klatki piersiowej była zarówno w ocenie I, jak i w ocenie II, nierówna linia opłucnej (odpowiednio w 56,9% i 38,3%). Kolejno obserwowano linie B (I - 26,5%, II - 14%) oraz zagęszczenia >2,5mm i <10mm, odpowiednio w ocenie I - 26,5% i w ocenie II -13,8%.

Rodzai zmiany	Ilość obszaró	w: ocena I	Ilość obszarów: ocena II	
	(n)	(%)	(n)	(%)
Zagęszczenie <2,5mm	41	4,7%	35	8,3%
Zagęszczenie >2,5mm<10mm	229	26,5%	58	13,8%
Zagęszczenie >10mm	70	8,1%	7	1,6%
Nierówna linia opłucnej	492	56,9%	161	38,3%
Przerwana linia opłucnej	26	3%	10	2,3%
Linia B	229	26,5%	59	14%
Linia I	4	0,5%	4	0,9%
"White lung"	15	1,7%	0	0
Płyn	9	1%	5	1,1%

**Tabela 33.** Podsumowanie stwierdzanych zmian wraz z ich wartością procentową w ocenieI i ocenie II.

#### 4.2.4. Ogólna charakterystyka punktacji ultrasonograficznej

W badaniu ultrasonograficznym klatki piersiowej średnia liczba uzyskanych punktów w ocenie I wynosiła  $14 \pm 7,4$ , w ocenie II -  $8,8 \pm 5,7$  oraz w ocenie III -  $6,4 \pm 4,5$ . Stwierdzono statystycznie istotnie mniejszą punktację w ocenie II w porównaniu do oceny I z wartością p=0,000375. Nie porównywano z oceną III z uwagi na zbyt małą liczbę chorych w tej grupie. Szczegółowe dane odnośnie charakterystyki uzyskanej punktacji w skali ultrasonograficznej zamieszczone zostały w **Tabeli 34.** oraz na **Rycinie 27.** 

Punktacja	Ocena I	Ocena II	Ocena III
Minimum	2	2	0
Maksimum	31	23	12
$M \pm SD$	$14 \pm 7,4$	8,8±5,7	6,4 ± 4,5
Mediana	13,5	7	6

**Tabela 34.** Charakterystyka wyników skali punktowej badania ultrasonograficznego płuc w kolejnych kontrolnych badaniach.

Punktacja ultrasonograficzna zarówno w ocenie I, jak i w ocenie II nie korelowała z wiekiem chorych (odpowiednio r=0,19, p=0,104; oraz r=0,12, p=0,457). Nie wykazano istotnej statystycznej różnicy odnośnie ilości punktów w grupie kobiet i mężczyzn (p=0,14; p=0,73), w grupie chorych palących i niepalących (odpowiednio p=0,7 i p=0,28), jak też w podgrupie osób, które wymagały lub nie wymagały stosowania tlenoterapii w czasie zapalenia płuc COVID-19, (odpowiednio p=0,3 i p=0,16). Nie wykonywano obliczeń dla oceny III z uwagi na zbyt małą liczbę chorych poddanych temu badaniu.



**Rycina 27.** Wykresy skrzynkowe przedstawiające charakterystykę uzyskanych punktów w skali ultrasonograficznej z zaznaczonym poziomem istotności różnicy punktacji między oceną II a oceną I (p=0,000375).

### 4.2.5. Korelacja badania ultrasonograficznego i badania tomografii komputerowej

Celem ustalenia zależności pomiędzy uzyskaną punktacją w badaniu ultrasonograficznym, a wyrażoną procentowo rozległością zacienień matowej szyby w tomografii komputerowej, oszacowaną w programie Siemens Pulmonary Density, obliczono współczynnik korelacji liniowej Pearsona.

Dla wszystkich par badań (N=115) wspólnie współczynnik korelacji był najwyższy i wynosił 0,702 (korelacja silna dodatnia). Wykres przedstawiający korelację wszystkich badań przedstawia **Rycina 28.** 



**Rycina 28.** Wykres punktowy przedstawiający korelację liniową wszystkich par badań USG i TK klatki piersiowej.

Dla oceny I (N=72) współczynnik korelacji Pearsona wynosił r=0,678 (na granicy korelacji umiarkowanej i silnej). Wykres przedstawiający korelację dla oceny I przedstawia **Rycina 29.** 



Rycina 29. Wykres punktowy przedstawiający korelację liniową dla oceny I.

Dla oceny II (N=35) współczynnik korelacji Pearsona wynosił r=0,585 (umiarkowana korelacja dodatnia). Wykres przedstawiający korelację dla oceny II przedstawia **Rycina 30.** 



Rycina 30. Wykres punktowy przedstawiający korelację liniową dla oceny II.

Dla wszystkich par badań ultrasonografia - TK klatki piersiowej wykreślono krzywą ROC (Receiver Operating Characteristic), na podstawie której ustalono punkt odcięcia o wartości 13 punktów w skali ultrasonograficznej, który charakteryzował się wysoką czułością i niską wartością fałszywie dodatniego wyniku (czułość 0,964 i wartość 1 - specyficzność 0,262) w wykrywaniu zacienień matowej szyby o rozległości >10% zajęcia miąższu płuc w TK klatki piersiowej. Powyższe wyniki przedstawiono na **Rycinie 31.** 



**Rycina 31.** Wykres krzywej ROC dla punktacji ultrasonograficznej i wartości zacienień matowej szyby >10%.

## 4.2.6. Ultrasonograficzna skala punktowa w monitorowaniu stanu chorych

Obliczono różnicę w punktacji w skali ultrasonograficznej oraz różnicę wyrażoną procentowo obszarów zacienień matowej szyby w TK klatki piersiowej pomiędzy kolejnymi badaniami.

Średnia różnica punktacji w skali ultrasonograficznej pomiędzy oceną I a oceną II wnosiła  $4 \pm 6,1$  punktu, mediana wynosiła 1 punkt, minimalna różnica wynosiła -4 (u części pacjentów punktacja w ocenie II była wyższa niż w ocenie I - stąd wartość ujemna), maksymalna różnica wynosiła 18 punktów.

W przypadku badania TK klatki piersiowej, różnica odsetka zacienień matowej szyby pomiędzy oceną I a oceną II wynosiła średnio 14,7%  $\pm$  15,2%, mediana 12%, minimalna różnica wynosiła 1,8%, a maksymalna 53,3%. Powyższe wyniki zawarto również w **Tabeli 35**.

Różnica	Ultrasonografia (w punktach)	TK klatki piersiowej (w procentach)
Minimum	-4	1,8
Maksimum	18	53,3
Mean ± SD	4 ± 6,1	14,7 ± 15,2
Mediana	1	12

**Tabela 35.** Podsumowanie wyników porównania oceny I i oceny II w skali ultrasonograficznej i wyrażonej procentowo rozległości zajęcia miąższu płuc w TK klatki piersiowej.

Dla wyliczonej delty (różnicy) punktów w skali ultrasonograficznej i wyrażonej procentowo rozległości zajęcia płuc w TK klatki piersiowej w kolejnych kontrolnych badaniach, wyliczono współczynnik korelacji liniowej Pearsona. Współczynnik wynosił

r=0,69 i był na granicy umiarkowanej i silnej korelacji dodatniej. To znaczy, że zmniejszenie rozległości zajęcia miąższu płuc w TK klatki piersiowej przez zacienienia matowej szyby korelowało z obniżaniem się punktacji w skali ultrasonograficznej. Powyższą korelację przedstawia **Rycina 32**.



**Rycina 32.** Korelacja różnicy punktów w skali ultrasonograficznej i różnicy rozległości zacienień matowej szyby wyrażonej procentowo w badaniu TK klatki piersiowej w kolejnych kontrolnych ocenach chorych.

#### 4.2.7. Ocena cech włóknienia post-COVID-19

Pacjentów dodatkowo podzielono ze względu na stwierdzane zmiany radiologiczne na grupę z cechami włóknienia w TK klatki piersiowej (rozstrzenia oskrzeli z pociągania, obraz plastra miodu) oraz bez cech włóknienia płuc (pozostałe analizowane elementy). Cechy włóknienia stwierdzono u 37,6% pacjentów. U wszystkich pacjentów z opisanym obrazem zniekształconej linii opłucnej, niepoliczalnych linii B (tak jak przedstawiono na **Rycinie 22.**) opisano w TK klatki piersiowej cechy włóknienia. Stwierdzono, że punktacja USG w ocenie I była istotnie wyższa w grupie osób, u których w TK stwierdzono cechy

włóknienia z wartością p=0,000002. Średnia wartość punktowa w skali USG dla grupy ze stwierdzonymi cechami włóknienia wynosiła  $19,4 \pm 5,7$  punktu, a dla grupy bez cech włóknienia w TK -  $11 \pm 6,6$ . W ocenie II średnia wartość punktowa w skali USG dla grupy ze stwierdzonymi cechami włóknienia wynosiła  $16 \pm 5,3$  punktu, a dla grupy bez cech włóknienia w TK -  $6 \pm 2,7$  punktu i różnica pomiędzy grupami była statystycznie istotna z wartością p=0,000000. U wszystkich chorych, u których w ultrasonograficznej skali punktowej uzyskano wynik poniżej 9 punktów, w badaniu TK klatki piersiowej stwierdzano prawie całkowitą regresję zmian w płucach.

Celem określenia wyniku w skali ultrasonograficznej, który rozróżniałby z największą czułością i swoistością chorych z cechami włóknienia w TK klatki piersiowej, wykreślono krzywą ROC (Receiver Operating Characteristic). Na podstawie krzywej wybrano wartość 13 punktów w skali ultrasonograficznej, która okazała się najbardziej optymalną, charakteryzującą się czułością 0,911 i wartością 1 - specyficzność, tj. wartością fałszywie dodatniego wyniku - 0,26. Powyższe wyniki przedstawiono na **Rycinie 33.** 



**Rycina 33.** Wykres krzywej ROC dla punktacji ultrasonograficznej i stwierdzanych w TK klatki piersiowej cech włóknienia.

# 4.2.8. Odstęp badania ultrasonograficznego od badania TK klatki piersiowej

Odstęp pomiędzy wykonaniem badania ultrasonograficznego klatki piersiowej a wykonaniem badania tomografii komputerowej wynosił średnio  $3,2 \pm 4,6$  dnia. Mediana wyniosła 1 dzień, minimalna różnica dni wynosiła 0, a maksymalna liczba dni wynosiła 21.

#### 5. DYSKUSJA

Pandemia COVID-19 umożliwiła burzliwy rozwój ultrasonografii przezklatkowej płuc na całym świecie. Ultrasonografia jako badanie tanie, powtarzalne, obok badania tomografii komputerowej była szeroko wykorzystywana przeważnie w ostrej fazie choroby. Pojawiały się coraz to nowsze publikacje, w których autorzy wykazywali zalety takiego badania w trudnych warunkach, w jakich przyszło pracownikom ochrony zdrowia zmierzyć się z nowym wirusem. Biorąc pod uwagę znaczną liczbę chorych, którzy rozwijali po zakażeniu SARS-CoV-2 powikłania, w tym m.in. przetrwałe zmiany w płucach, wydaje się oczywistym znalezienie miejsca dla ultrasonografii klatki piersiowej również w monitorowaniu przebiegu choroby. Warto podkreślić, że istotna jest również odpowiedź na pytanie dotyczące przydatności zastosowania ultrasonografii przezklatkowej w diagnozowaniu późnych następstw zakażenia.

W większości opracowań badanie ultrasonograficzne płuc w przypadku pacjentów podejrzewanych o COVID-19 charakteryzowało się wysoką czułością (89,5%) oraz wysoką ujemną wartością predykcyjną (86,6%). Natomiast swoistość na poziomie 70,2% oraz pozytywna wartość predykcyjna wynosząca 75,5% mogłaby odpowiadać za trudności zastosowania tego badania w przyszłości, kiedy liczba zachorowań na COVID-19 będzie dużo mniejsza. W związku z obecnością zmian ultrasonograficznych w płucach o podobnej morfologii u chorych z innymi schorzeniami, jak obrzęk płuc, bakteryjne zapalenie płuc, inne wirusowe zapalenia płuc (np. w wyniku zakażenia wirusem grypy), śródmiąższowe włóknienie płuc, mógłby pojawić się problem błędnej diagnozy. Poza tym należy pamiętać, że badanie ultrasonograficzne nie ma wglądu w głębsze części tkanki płucnej. Wydaje się rozsądne rozpatrywać wynik badania ultrasonograficznego płuc w odniesieniu do wyników innych badań dodatkowych, objawów klinicznych, badań laboratoryjnych czy badania tomografii klatki piersiowej [154–156].

Dotychczas nie przeprowadzano wiarygodnych badań ultrasonografii przezklatkowej u chorych w okresie późniejszym niż 180 dni od zachorowania na COVID-19 oraz nie opublikowano badań, opisujących zastosowanie ultrasonografii przezklatkowej do monitorowania zmian po zapaleniu płuc COVID-19 w odniesieniu do tomografii komputerowej klatki piersiowej.

Niniejszy projekt badawczy był badaniem prospektywnym, przeprowadzonym na stosunkowo dużej grupie pacjentów. Badanie obejmowało 72 chorych, diagnozowanych w I Klinice Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w okresie od 01.01.2021r do 30.09.2022r z powodu przetrwałych objawów klinicznych po przebytym zapaleniu płuc COVID-19. W sumie wykonano 115 par badań ultrasonografii klatki piersiowej z jednoczasowym wykonaniem TK klatki piersiowej jako "złotego standardu". Pacjenci zakwalifikowani do badania byli poddani pierwszej ocenie w badaniu ultrasonograficznym płuc średnio  $205 \pm 173$  dni, drugiej - średnio  $364 \pm 154$  dni i trzeciej - średnio  $496 \pm 179$  dni od zachorowania na COVID-19 (**Rycina 9.**). W odniesieniu do opublikowanych dotychczas wyników prac nad COVID-19 stanowi to najdłuższą obserwację chorych, którzy mieli wykonane badanie ultrasonograficzne klatki piersiowej po przebytym COVID-19. U wszystkich chorych potwierdzono obiektywnym testem zakażenie SARS-CoV-2 (najczęstszą metodą potwierdzenia infekcji był test RT-PCR wymazu z nosogradła - 70,8% chorych) (Tabela 5.). Dominującym objawem, z powodu którego chorzy zgłaszali się do kliniki była duszność (70,8%), kolejno kaszel i ból w klatce piersiowej (Tabela 6.) W grupie chorych poddanych analizie, do najczęstszych chorób towarzyszących zaliczono nadciśnienie tętnicze (53%), cukrzycę (19%) i astmę oskrzelową (11%) (Tabela 3.). W badaniu Clofent'a i wsp. [157] nadciśnienie tętnicze i cukrzyca również były najczęstszymi chorobami towarzyszącymi. W innej pracy opublikowanej przez Giovannetti'ego i wsp. [158] nadciśnienie tętnicze było najczęstszą chorobą towarzszącą, natomiast cukrzyca występowała na trzecim miejscu, po dyslipidemii. W niniejszej analizie, choroby płuc, które mogłyby wpłynąć istotnie na uzyskane wyniki stwierdzono jedynie u 5 pacjentów i była to sarkoidoza (4,1%) i idiopatyczne włóknienie płuc (ang. idiopathic pulmonary fibrosis, IPF), które stwierdzono u 2 pacjentów (2,7%). U wyżej wymienionych chorych stwierdzono w badaniu TK klatki piersiowej nowe zmiany matowej szyby w przebiegu zapalenia płuc COVID-19, nieopisywane we wcześniejszych badaniach obrazowych, jak też liczba pacjentów była niewielka, stąd zdecydowano o nieusuwaniu ich danych z analizy. Chorych do kliniki przyjmowano planowano lub w trybie pilnym w przypadku nasilonych dolegliwości i utrzymującej się niewydolności oddychania. Trzynastu (18%) chorych w czasie pierwszej oceny stosowała bierną tlenoterapię przez wąsy donosowe. Natomiast większość chorych w trakcie oceny była wydolna oddechowo i średnia saturacja krwi mierzona w spoczynku wynosiła 96% (**Tabela 4.**). Na uwagę zasługuje fakt, że wszyscy pacjenci mieli nieprawidłowy obraz TK klatki piersiowej. W żadnym przypadku również

nie stwierdzono wyniku 0 punktów w skali ultrasonograficznej. Warto podkreślić, że stosunkowo duża grupa chorych miała wykonane drugie badanie kontrolne (35 pacjentów), które umożliwiło ocenę przydatności ultrasonografii w monitorowaniu zmian w płucach po przebytym zapaleniu płuc COVID-19.

W czasie przeprowadzania niniejszego projektu badawczego, opublikowano jedynie jedno opracowanie, w którym w znacznie mniejszej liczebnie grupie chorych - tj. u 38 pacjentów po przebytym zapaleniu płuc COVID-19, obraz ultrasonograficzny płuc, uzyskany głowicą liniową, porównano do obrazu TK klatki piersiowej [158]. Ponadto w 2022 roku pojawiły się dwa opracowania, w których porównywano obraz ultrasonograficzny płuc, uzyskany głowicą Convex (uważaną za mniej dokładną w obrazowaniu morfologii linii opłucnej), do badania TK klatki piersiowej u chorych po przebytym zapaleniu płuc COVID-19 [157,159]. Dostępne są także badania o mniejszym znaczeniu, w których obraz ultrasonograficzny nie był porównywany do obrazu TK klatki piersiowej [160].

W badaniu przeprowadzonym przez Giovannetti'ego i wsp. [158] na grupie 38 pacjentów autorzy oceniali obraz ultrasonograficzny płuc 3 miesiące po przechorowaniu COVID-19. W ocenie ultrasonograficznej autorzy zastosowali inną niż w niniejszym projekcie badawczym skalę punktową, natomiast podobnie jak doktorantka ocenę zmian w przezklatkowym badaniu ultrasonograficznym wykonywano przy użyciu głowicy liniowej. Stosowana przez autorów skala punktowa oceniała obecność patologicznych artefaktów linii opłucnej w zakresie od 0 do 3 punktów. W powyższym opracowaniu 0 punktów przyznano prawidłowemu obrazowi linii opłucnej lub obecności <3 linii B, 1 punkt był przyznany w przypadku ≥3 linii B, 2 punkty w przypadku nakładających się linii B oraz 3 punkty dla obrazu "white lung". W obrazie TK klatki piersiowej dokonano jedynie wizualnej oceny rozległości zacienień matowej szyby, podczas gdy w pracy doktorantki stopień zajęcia miąższu płuc przez obszary matowej szyby był analizowany przez program komputerowy – sztuczną inteligencję, prawdopodobnie stanowiącą bardziej obiektywną metodę oszacowania rozległości zmian. Giovannetti i wsp. [158] analizowali korelację badania ultrasonograficznego i badania TK klatki piersiowej, ale nie wyodrębnili grupy pacjentów z cechami włóknieniem po przebytym zapaleniu płuc COVID-19.

Russo i wsp. [159] natomiast analizowali obraz ultrasonografii przezklatkowej i tomografii komputerowej klatki piersiowej u 74 pacjentów, kontrolowanych 6 miesięcy po przebytym zapaleniu płuc COVID-19. Autorzy oceniali artefakty linii opłucnej w autorsko zmodyfikowanej skali. Na podstawie obrazu uzyskanego głowica Convex określili następującą punktację skali ultrasonograficznej: 0 punktów dla prawidłowego obrazu linii opłucnej lub obecności <3 linii B, 1 punkt w przypadku stwierdzenia ≥3 linii B, z lub bez towarzyszących zagęszczeń podopłucnowych ≤1cm lub nieregularnej linii opłucnej, 2 punkty w przypadku opisania obrazu "white lung", z lub bez towarzyszących zagęszczeń podopłucnowych ≤1cm lub nieregularnej linii opłucnej i 3 punkty w przypadku pojawienia się zagęszczeń podopłucnowych >1cm. Ocena obrazu tomografii komputerowej była zarówno ilościowa, tak jak w badaniu Giovannetti'ego i wsp. [158], jak i jakościowa pod kątem występowania zmian o typie matowej szyby, zagęszczeń miąższowych, pogrubienia przegród międzyzrazikowych oraz zmian o typie włóknienia płuc. Natomiast zastosowanie przez autorów głowicy typu Convex wiązało się ze znanymi ograniczeniami, polegającymi na trudności w obrazowaniu i ocenie zmian mniejszych niż 1cm, znajdujących się na linii opłucnej.

Clofent i wsp. [157] opisali do tej pory największą grupę 352 pacjentów. Chorzy, którzy pierwotnie byli hospitalizowani z powodu zapalenia płuc COVID-19, zostali kolejno poddani ocenie między 2. a 5. miesiącem od zachorowania na COVID-19, niezależnie od zgłaszanych objawów klinicznych i stanu zdrowia. Warto w tym miejscu zauważyć, że w protokole badania doktorantki oceniano chorych, prezentujących przetrwałe objawy ze strony układu oddechowego. Clofent i wsp. [157] wykorzystali badanie ultrasonograficzne jako badanie przesiewowe, służące do wykrywania zmian o typie włóknienia płuc. Podobnie jak doktorantka oceniali 12 obszarów klatki piersiowej, natomiast obraz ultrasonograficzny oceniali jedynie pod kątem występowania linii B. W przypadku stwierdzenia ≥3 linii B dany obszar uzyskiwał 1 punkt. Punktacja wynosiła pomiędzy 0 a 12 punktów. Obraz ultrasonograficzny odnoszono do TK klatki piersiowej, ocenionej w skali Warrick'a [161], która została zwalidowana jedynie do oceny włóknienia płuc w przebiegu twardziny układowej. W tej skali ocenia się patologiczne zmiany w TKWR, takie jak zacienienia matowej szyby (1 punkt), nieregularną opłucną (2 punkty), linie podopłucnowe (3 punkty), obszary plastra miodu (4 punkty) i podopłucnowe torbiele (5 punktów). Maksymalna liczba punktów jakie można uzyskać wynosi 15 w przypadku, gdy wszystkie zmiany są obecne. Rozległość choroby oceniana jest poprzez dodatnie punktów uzyskanych za ilość zajętych przez zmiany patologiczne segmentów: od 1 do 3 segmentów: 1 punkt, od 4 do 9 segmentów: 2 punkty, >9 segmentów: 3 punkty. W sumie w skali Warrick'a można uzyskać od 0 do 30 punktów.

Z uwagi na fakt dłuższego okresu obserwacji chorych, w niniejszym badaniu posłużono się własną autorską skalą ultrasonografii przezklatkowej płuc, opisującą zaawansowanie zmian w płucach. Warto podkreślić, że doktorantka wykonywała badanie głowicą liniową, co pozwoliło na dokonanie dokładnych pomiarów obserwowanych zmian na linii opłucnej. W przypadku głowicy Convex pomiary na linii opłucnej dokładniejsze niż 1cm są trudne technicznie. W skali punktowej wyszczególniono wielkość zagęszczeń podopłucnowych oraz dokładnie analizowano linię opłucnej. Obraz TK klatki piersiowej był oceniany zarówno ilościowo przy pomocy programu komputerowego, który określał odsetek zajęcia płuc przez zmiany o typie matowej szyby, jak i jakościowo, pod kątem wyodrębnienia chorych, prezentujących zmiany o typie włóknienia płuc, tak aby analiza przedstawiała jak największą przydatność kliniczną.

W niniejszej pracy najczęstszą nieprawidłowością stwierdzaną w badaniu ultrasonografii przezklatkowej płuc zarówno w ocenie I, jak i w ocenie II była nierówna linia opłucnej (odpowiednio 56,9% i 38,3%). Kolejno opisywano linie B oraz zageszczenia podopłucnowe >2,5mm i <10mm (26,5% i 26,5%) w ocenie I i odpowiednio 14% i 13,8% w ocenie II (Tabela 33.). Giovannetti i wsp. [158] u 63,2% pacjentów uwidocznili patologiczne linie B. W badaniu Russo i wsp. [159] podobnie jak w badaniu doktorantki uwidoczniono nieprawidłowy obraz linii opłucnej u 52,8% chorych oraz zagęszczenia podopłucnowe <1cm u 43% chorych. W badaniu Clofent'a i wsp. [157] najczęściej ocenianą zmianą była linia B (53%), natomiast dwa powyższe badania były wykonywane głowicą Convex, więc nie jest jednoznaczne, czy linie B wychodziły bezpośrednio z linii opłucnej czy z niewielkich zagęszczeń podopłucnowych. W celu możliwie dokładnej analizy linii B badanie ultrasonograficzne klatki piersiowej powinno być wykonane przy użyciu głowicy liniowej o wysokiej częstotliwości, tak jak w pracy doktorantki. Umożliwia to najdokładniejszą ocenę artefaktów linii opłucnej. Należy zwrócić uwagę, że w niniejszej pracy stwierdzono zmniejszający się odsetek zagęszczeń podopłucnowych w kolejnej ocenie chorych, co pośrednio sugeruje, że wraz z upływem czasu od zachorowania na COVID-19 zagęszczenia podopłucnowe ulegają regresji z pozostawieniem nieregularnej linii opłucnej. Wszyscy powyżej cytowani autorzy są zgodni, że nieprawidłowości linii opłucnej, takie jak linie B, zagęszczenia podopłucnowe, przerwanie ciągłość linii opłucnej pośrednio sugerują zmiany w tomografii komputerowej o typie matowej szyby. Całkowicie zatarty zarys linii opłucnej, jej defragmentacja i zlewające się linie B (z tak zwanym obrazem "white lung") mogą świadczyć o włóknieniu tkanki płucnej i pośrednio sugerują zmiany o typie rozstrzeni oskrzeli z pociągania i obszary plastra miodu w badaniu tomografii komputerowej (**Rycina 22.**). Podobne rezultaty uzyskała doktorantka w swojej pracy.

Do najczęstszych nieprawidłowości stwierdzanych w TK klatki piersiowej w niniejszym badaniu należały zacienienia matowej szyby, które występowały w 75% badań w ocenie I i 62% badań w ocenie II, kolejno linie podopłucnowe (odpowiednio 65% i 85%). Zmiany o typie zaburzeń architektoniki i zmiany o typie włóknienia (rozstrzenia oskrzeli z pociągania, obraz plastra miodu) uwidoczniono odpowiednio u 37,6% chorych w ocenie I i 32% w ocenie II (Tabela 9., 10. i 12., Rycina 24.). W badaniu Clofent'a i wsp. [157] najczęstszą zmianą opisywaną w TK klatki piersiowej były zacieniania matowej szyby (69%) i zagęszczenia (65%), co świadczy o podobnym rozkładzie zmian o typie matowej szyby w tomografii komputerowej jak w niniejszej pracy. Autorzy ocenili częstość występowania zmian o typie włóknienia na 13,4% w badanej grupie. Jednak w tym przypadku kontrolne badanie ultrasonograficzne i badanie TK klatki piersiowej wykonywane było wśród chorych niezależnie od zgłaszanych objawów klinicznych. W niniejszej pracy częstość zmian o charakterze włóknienia w badaniu tomografii komputerowej klatki piersiowej była większa i wynosiła 37,6%. Należy przypuszczać, że różnica ta wynikała najprawdopodobniej z kwalifikowania do badania chorych z objawami klinicznymi ze strony układu oddechowego. Doktorantka nie włączała do grupy badanej osób, które po przechorowaniu COVID-19 wróciły do pełnego zdrowia. Podobne wyniki w odniesieniu do odsetka badanych, w których stwierdzono cechy włóknienia w TK klatki piersiowej wykazano w badaniu Russo i wsp. [159]. Autorzy u 74 chorych określili podobną częstość występowania zmian o typie włóknienia płuc jak w przypadku grupy analizowanej przez doktorantkę, tj. 32%. W odróżnieniu od niniejszej analizy w badaniu Giovannettiego i wsp.[158] nie wyszczególniono odsetka osób z cechami włóknienia płuc w TK klatki piersiowej.

W niniejszej pracy wyrażona procentowo rozległość zajęcia płuc przez zacienienia matowej szyby w ocenie I wynosiła średnio  $16,2\% \pm 19,3\%$ , natomiast w ocenie II była istotnie statystycznie mniejsza i wynosiła  $4\% \pm 7,4\%$ , p<0,001 (**Tabela 13.**). Wynik nie korelował z wiekiem chorych, jak też nie wykazano istotnej statystycznej różnicy odnośnie rozległości zajęcia płuc w grupie chorych palących i niepalących. Tlenoterapia stosowana w ostrej fazie choroby również nie wpływała na rozległość obserwowanych w tomografii komputerowej zmian zajmujących miąższ płucny. Podobne wnioski uzyskano w analizie badań ultrasonograficznych. Wykazano, że punktacja w skali ultrasonograficznej w ocenie II była istotnie statystycznie mniejsza niż w ocenie I (odpowiednio  $8,8 \pm 5,7$  i  $14 \pm 7,4$ ; p=000375), co świadczyłoby o ustępowaniu części zmian w płucach w toku obserwacji również w badaniu ultrasonograficznym (Tabela 34.). Nie uzyskano natomiast całkowitego ustąpienia zmian zarówno w ocenie badania tomografii komputerowej klatki piersiowej (u żadnego chorego nie stwierdzono prawidłowego obrazu), jak też w przezklatkowym badaniu ultrasonograficznym, bowiem żaden pacjent nie uzyskał 0 punktów w badaniu ultrasonograficznym. Podobnie jak w przypadku oceny w tomografii komputerowej punktacja w skali ultrasonograficznej nie korelowała z wiekiem chorych, jak też nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy odnośnie ilości punktów w grupie chorych palących i niepalących. Nie wykazano również takiej różnicy w podgrupie osób, które wymagały lub nie wymagały stosowania tlenoterapii w czasie zapalenia płuc COVID-19.

Wyniki przeprowadzonego przez doktorantkę badania pośrednio sugerują, że niezależnie od ciężkości przebiegu początkowej fazy zapalenia płuc COVID-19 zmiany w płucach zarówno w badaniu ultrasonograficznym, jak i w badaniu TK klatki piersiowej utrzymują się długo po ustąpieniu ostrej fazy zakażenia. W metaanalizie Watanabe i wsp.[162] oceniono na dużej grupie 3134 chorych obraz TK klatki piersiowej rok po przebytym zapaleniu płuc COVID-19. Przetrwałe zmiany w badaniu TK klatki piersiowej stwierdzono u 32,6% pacjentów, a najczęstszymi zmianami były zacienienia matowej szyby (21,2% chorych) oraz zmiany o typie włóknienia płuc, które stwierdzono u 20,6% chorych. Autorzy sugerowali konieczność dłuższej obserwacji u chorych, u których stwierdzono zmiany o typie włóknienia płuc. Wynik powyższej metaanalizy jest zgodny z rezultatami uzyskanymi w niniejszym badaniu.

Jednym z głównych celów przeprowadzonego badania była ocena korelacji zmian opisywanych w badaniu ultrasonografii przezklatkowej płuc oraz zmian stwierdzanych w badaniu tomografii komputerowej. Obraz patologicznych artefaktów stwierdzanych w badaniu ultrasonograficznym (Tabela 8), oceniony w każdym obszarze klatki piersiowej był sumowany i uzyskany w ten sposób wynik punktowy porównano z odsetkiem zacienień matowej szyby, wyliczonym w programie komputerowym Siemens Pulmonary Density. Dla wszystkich 115 par badań USG - TK klatki piersiowej obliczony współczynnik korelacji liniowej Pearsona wskazywał na silną dodatnią korelację. Z przeprowadzonej analizy wynika, że im większą punktację badania ultrasonograficznego uzyskał pacjent, tym większy odsetek zacienień o typie matowej szyby w płucach uwidoczniono w tomografii komputerowej klatki piersiowej. Analizując korelację Pearsona dla każdej z ocen oddzielnie, uzyskano wynik r=0,678 (blisko granicy korelacji umiarkowanej i silnej) dla oceny I oraz r=0,585 (umiarkowana korelacja dodatnia) dla oceny II. Można przypuszczać, że prawdopodobnie zmniejszająca się siła korelacji w kolejnych badaniach ma związek z ustępowaniem zmian o typie matowej szyby i utrzymywaniem się zmian o typie zaburzeń architektoniki tkanki płucnej, które również istotnie wpływały na uzyskaną sumaryczną punktację w skali ultrasonograficznej. Wydaje się, że w miarę rosnącego odstępu czasowego od zachorowania na COVID-19 i wykonania badania USG przezklatkowego, obraz artefaktów ultrasonograficznych odpowiedzialny jest w mniejszym stopniu za obraz zacienień typu matowej szyby w tomografii komputerowej. Dla wszystkich 115 par badań wykreślono również krzywą ROC. Wartość 13 punktów w skali ultrasonograficznej okazała się najbardziej optymalną, łaczącą w sobie najlepsze, akceptowalne wartości czułości i swoistości (**Rycina 30**.). Wartość 13 punktów charakteryzowała rozległość obszarów matowej szyby powyżej 10% w badaniu TK klatki piersiowej z czułościa 0,964 i wartościa fałszywie dodatniego wyniku wynoszącą 0,262. Giovannetti i wsp. [158] ocenili w swoim badaniu czułość badania ultrasonograficznego dla wykrywania zmian śródmiąższowych (w tym zmian typu matowej szyby) w płucach na podstawie krzywej ROC na 0,81 z odsetkiem fałszywie dodatnich wyników, wynoszącym 0,25. Należy podkreślić, że autorzy stosowali inną skalę punktową oraz chorzy oceniani byli 3 miesiące po przechorowaniu COVID-19, co mogło wpłynąć na różnicę w wynikach. Uzyskane przez doktorantkę rezultaty wskazywały na większą czułość badania ultrasonografii przezklatkowej płuc i podobną wartość wyników fałszywie dodatnich, przy zastosowaniu autorskiej skali punktowej w ocenie ultrasonograficznej.

Kolejnym elementem w analizie uzyskanych wyników było ustalenie, czy ultrasonograficzna skala punktowa może być przydatna w monitorowaniu przebiegu choroby. W oparciu o przeprowadzoną analizę doktorantka wykazała dość dobrą korelację między ustępowaniem zmian w TK klatki piersiowej (zmniejszaniem się odsetka zacienień matowej szyby) i zmniejszaniem się punktacji w skali ultrasonograficznej ze współczynnikiem korelacji wynoszącym r=0,69. Tym samym można przypuszczać, że ustępowanie zmian w tomografii komputerowej będzie dobrze korelować z wynikiem punktowym uzyskanym w kolejnych kontrolnych badaniach ultrasonograficznych (**Rycina 31**).

Co więcej, w przypadku uzyskania małej punktacji w skali ultrasonograficznej poniżej 10 punktów, w badaniu tomografii komputerowej klatki piersiowej stwierdzano prawie całkowitą regresję zmian w przebiegu COVID-19, rozumianą jako pozostawienie niewielkich, dyskretnych zmian o typie matowej szyby i zmian pozapalnych. Wyniki przeprowadzonej przez doktorantkę analizy mogłyby sugerować, że pacjenci, którzy uzyskali w skali ultrasonograficznej mniej niż 10 punktów i nie mieli stwierdzanych innych patologii w TK klatki piersiowej, wymagających monitorowania, prawdopodobnie mogliby zostać zwolnieni z konieczności wykonywania kolejnych badań tomografii komputerowej. Natomiast uzyskanie powyżej 13 punktów w badaniu ultrasonograficznym mogłoby sugerować konieczność wykonania dalszych badań obrazowych w monitorowaniu dynamiki zmian w płucach. Sugestie te wymagają jednak dalszych badań z udziałem większej liczby chorych. U wszystkich chorych włączonych do badania stwierdzono nieprawidłowości, zarówno w badaniu TK klatki piersiowej, jak i w badaniu ultrasonograficznym płuc. Potwierdza to, że zmiany po zapaleniu płuc COVID-19 moga utrzymywać się jeszcze długo po przebytym zakażeniu, a w przypadku analizy przeprowadzonej przez doktorantkę nawet 2 lata. Ustalenie czy utrzymywanie się zmian w obrazie ultrasonograficznym ma znaczenie kliniczne również wymaga dalszych badań. Wydaje się, że chorzy z utrzymującymi się zmianami (niepoliczalną liczbą linii B, obrazem "white lung", zniekształconą, pozaciąganą linią opłucnej) powinni pozostawać dłużej w obserwacji pulmonologicznej. W chwili obecnej trudno jednoznacznie stwierdzić, czy wykonywanie jedynie badania ultrasonograficznego jest wystarczającym narzędziem do monitorowania dynamiki tego typu zmian.

Konieczne było również ustalenie, czy badanie ultrasonograficzne płuc mogłoby służyć do przesiewowego wykrywania zmian o typie włóknienia u chorych po przebytym zapaleniu płuc COVID-19 oraz czy mogłoby zostać wykorzystane w diagnostyce różnicowej chorych z zespołem post-COVID-19, w którym utrzymują się objawy kliniczne ponad 12 tygodni po przebytym zakażeniu ale bez odzwierciedlenia w badaniach obrazowych. W literaturze dostępne są opracowania dotyczące zastosowania ultrasonografii przezklatkowej płuc w ocenie zmian o typie śródmiąższowego włóknienia wśród chorych na układowe choroby tkanki łącznej (ang. connective tissue diseases, CTD), przebiegające z zajęciem tkanki płucnej [163-166]. Złotym standardem wykrywania zmian w płucach u chorych na CTD jest TKWR, natomiast badanie to naraża chorych (często młodych) na promieniowanie jonizujące. Zastosowanie ultrasonografii płuc bazuje na ocenie obecności linii B wykrywanych w trakcie badania i porównywane jest ze skalą Warrick'a stosowaną do oceny zaawansowania zmian w płucach w tomografii komputerowej [122,167]. W meta-analizie badań ultrasonograficznych płuc u chorych na CTD Song i wsp. [168] ocenili czułość badania wahającą się pomiędzy 73,5 a 100% oraz jego specyficzność między 56 a 100%. Wyliczona czułość wszystkich badań poddanych meta-analizie wynosiła 91,5%, a swoistość 81,3%. Dane te ograniczone były do chorych z rozpoznaniem twardziny układowej, dla której też zwalidowana została skala Warrick'a. Badania wykazały, że ultrasonografia płuc cechuje się wysoką dokładnością diagnostyczną oraz obraz zmian stwierdzanych w ultrasonografii koreluje z obrazem stwierdzanym w TKWR. W badaniu Gargani'ego i wsp. [163] dotyczącym chorych na twardzinę układową, oceniono, że >10 linii B wyliczonych z oceny całej klatki piersiowej lub >1 linia B znaleziona w obszarach tylno-bocznych cechuje się 97% czułością w wykrywaniu wczesnych zmian śródmiąższowych w płucach. W opracowaniu Pitsidianakis'a i wsp. [169] zastosowano ultrasonografie do monitorowania chorych z różnymi typami choroby śródmiąższowej płuc, przebiegającej z włóknieniem. Liczbę linii B porównywano ze skalą Warrick'a i uzyskano istotną korelację między metodą USG i tomografią komputerową. Podobne wnioski uzyskano z badań u chorych na idiopatyczne włóknienie płuc [170–172].

Analizując wyniki niniejszego badania, stwierdzono, że punktacja w badaniu ultrasonografii przezklatkowej płuc była istotnie statystycznie wyższa w grupie osób, u których w TK klatki piersiowej stwierdzono cechy włóknienia (rozstrzenia oskrzeli z pociągania, plaster miodu) z bardzo dużą istotnością statystyczną dla oceny I i II. Należy uwzględnić, że w badaniu uzyskano dla wartości 13 punktów w skali ultrasonograficznej, czułość wynoszącą 0,911 i wartość fałszywie dodatniego wyniku wynoszącą 0,26, dla potwierdzonych cech włóknienia płuc w TK klatki piersiowej (rozstrzenia oskrzeli z pociągania, plaster miodu) (**Rycina 32.**).

Podobne wyniki zaprezentował Clofent'a i wsp. [157]. Autorzy wykazali silną dodatnią korelację pomiędzy uzyskanym wynikiem skali punktowej ultrasonograficznej oraz skalą Warrick'a z r=0,77. W swoim badaniu Clofent i wsp. podzielili chorych wg skali Warrick'a na dwie grupy: pierwszą stanowili chorzy bez włóknienia, gdy uzyskany wynik wyniósł <7 punktów, a drugą chorzy z cechami włóknienia, gdy uzyskali  $\geq$ 7 punktów. Czułość wykrywania zmian o typie włóknienia płuc dla wyniku ponad 3 punktów w skali ultrasonograficznej została oszacowana na 0,94 oraz wartość wyniku fałszywie dodatniego na 0,18. Chorych badano między 2. a 5. miesiącem od przebytego zapalenia płuc COVID-19. Wnioski wypływające z badania Russo i wsp. [159] były podobne, natomiast uzyskali oni nieco gorsze wyniki dla swojej skali. Ocenili czułość wykluczenia zmian o typie włóknienia płuc dla wyniku miejszego niż 2 na 0,92 oraz wartość wyniku fałszywie dodatniego na 0,4. Podkreślić należy natomiast, że badacze oceniali chorych po 6 miesiącach od zachorowania na COVID-19.

Pomimo niewielu doniesień naukowych dotyczących morfologii zmian w badaniu ultrasonograficznym płuc W wielomiesięcznej obserwacji chorych, wyniki przeprowadzonych w niniejszym badaniu analiz są porównywalne do wyników prezentowanych przez autorów cytowanych powyżej prac. Na podstawie uzyskanych przez doktorantkę rezultatów wydaje się, że badanie ultrasonograficzne płuc może stanowić nowe narzędzie do wykrywania i monitorowania dynamiki zmian o typie włóknienia płuc. Badanie ultrasonograficzne jest badaniem łatwym do wykonania, tanim, powszechnie dostępnym, powtarzalnym i przede wszystkim nie naraża pacjenta na promieniowanie jonizujące. Może być wielokrotnie wykonywane w warunkach ambulatoryjnych i służyć jako badanie przesiewowe, oceniające zmiany w płucach po przebytym zakażeniu COVID-19. Powyższe analizy dostarczają również dodatkowych informacji. Należy podkreślić, że badanie ultrasonograficzne może mieć zastosowanie winnych chorobach układu oddechowego. Jeżeli zmniejszanie punktacji w skali ultrasonograficznej koreluje z regresją zmian o typie matowej szyby w tomografii

101

komputerowej (uzyskano pozytywna korelację w niniejszym badaniu), prawdopodobnie badanie to mogłoby służyć do monitorowania również innych chorób śródmiąższowych, przebiegających z obrazem matowej szyby w tomografii komputerowej, lub odpowiedzi na leczenie, np. w przypadku ostrej postaci zapalenia płuc z nadwrażliwości, organizującego zapalenia płuc czy niespecyficznego śródmiąższowego zapalenia płuc. Mogłoby również być przydatne do oceny we wczesnym okresie chorób przebiegających z włóknieniem. Jest to zagadnienie wymagające dalszych badań na odpowiednio dobranej grupie chorych.

Podkreślić należy, że niniejsze badanie miało charakter prospektywny i było porównane ze "złotym standardem" jakim jest tomografia komputerowa klatki piersiowej. Posłużono się autorską skalą punktową i włączono relatywnie dużą grupę chorych. Badania kontrolne również przeprowadzono na relatywnie dużej grupie pacjentów. Badanie tomografii komputerowej ocenione było przez program komputerowy, co wyeliminowało subiektywne różnice w radiologicznej ocenie wizualnej. Osoba wykonująca badanie ultrasonograficzne była nieświadoma wyników badania TK klatki piersiowej.

Mimo to, badanie doktorantki ma swoje ograniczenia. W czasie prezentowanego projektu nie udało się wykonać badania kontrolnego u wszystkich 72 zakwalifikowanych chorych. Część pacjentów zrezygnowała z kolejnych badań kontrolnych w trakcie trwania projektu i odmówiła ponownej hospitalizacji, część chorych nie miała klinicznych przesłanek do ponownego wykonania badania tomografii komputerowej. Z uwagi na narażenie na promieniowanie jonizujące nie wykonywano takiego badania ponownie w przypadku braku wskazań. Pomimo stosowania takiego samego schematu badania u wszystkich pacjentów jedynie część z nich miała wykonane badanie ultrasonografii przezklatkowej w tym samym dniu, co badanie TK klatki piersiowej. Natomiast u części chorych ten odstęp był większy, jednak nie dłuższy niż 21 dni, co również mogło wpłynąć na wyniki. Należy podkreślić, że mediana odstępu w dniach pomiędzy wykonaniem badania ultrasonografii przezklatkowej płuc a badaniem TK klatki piersiowej wynosiła Badanie badaniem jednoośrodkowym i wszystkie 1 dzień. było badania ultrasonograficzne wykonywała jedna osoba. Autorska skala punktowa badania ultrasonografii przezklatkowej płuc nie była wcześniej walidowana w prospektywnym badaniu klinicznym, podobnie jak program komputerowy, który określał w sposób obiektywny jedynie obszar występowania zmian o typie matowej szyby. W badaniu Clofent'a i wsp. [157] oraz Giovannetti'ego i wsp. [158] opisano dużą zgodność oceny obrazów ultrasonograficznych między różnymi badaczami, więc wydaje się, że możliwy wpływ jednoosobowej interpretacji obserwowanych obrazów ultrasonograficznych nie powinien mieć dużego wpływu na wyniki oceny ultrasonograficznej.

#### 6. WNIOSKI

- Najczęściej obserwowanym nieprawidłowym obrazem w badaniu ultrasonografii przezklatkowej płuc u chorych, którzy przebyli zapalenie płuc COVID-19 była nierówna linia opłucnej oraz linie B.
- Rozległość zmian w płucach, u chorych po przebytym zapaleniu płuc COVID-19, wyrażona sumą punktów uzyskaną w autorskiej skali punktowej badania ultrasonografii przezklatkowej płuc silnie korelowała z rozległością zmian o typie matowej szyby stwierdzonych w TK klatki piersiowej.
- 3. Ultrasonografia przezklatkowa płuc może być zastosowana do monitorowania dynamiki zmian radiologicznych w przebiegu zapalenia płuc COVID-19.
- 4. Nieprawidłowości o typie nieregularnej, pozaciąganej linii opłucnej z obrazem niepoliczalnych linii B, stwierdzane w badaniu ultrasonografii przezklatkowej płuc, u chorych po przebytym zapaleniu płuc COVID-19, mogą sugerować obecność radiologicznych zmian o typie włóknienia płuc.

#### 7. STRESZCZENIE

SARS-CoV-2 wywołuje ostrą, zakaźną chorobę układu oddechowego nazwaną COVID- 19. Według raportu WHO, potwierdzono ponad 750 milionów przypadków zachorowania w 192 państwach, w tym ponad 6,8 miliona przypadków śmiertelnych. SARS-CoV-2 ma zdolność do replikacji w dolnych drogach oddechowych i może wywoływać ciężką postać zapalenia płuc, przebiegającą z rozwinięciem zespołu ostrej niewydolności oddechowej. W diagnostyce radiologicznej zmian w płucach w przebiegu zapalenia płuc COVID-19, obok badania tomografii komputerowej (TK), aktualnie uznanej za "złoty standard", zaczęto szeroko wykorzystywać badanie ultrasonografii przezklatkowej. Część zmian radiologicznych obserwowanych w TK klatki piersiowej należy do klasycznego obrazu radiologicznego śródmiąższowego włóknienia płuc - powikłania, które może wystąpić po przebytym zapaleniu płuc COVID-19.

Cele niniejszej pracy obejmowały ocenę morfologii zmian w płucach u chorych po przebytym zapaleniu płuc COVID-19 w badaniu ultrasonografii przezklatkowej płuc, porównanie rozległości zmian w badaniu ultrasonograficznym i w badaniu tomografii komputerowej, określenie przydatności badania ultrasonograficznego płuc w monitorowaniu przebiegu choroby oraz ocenę czułości badania ultrasonograficznego w wykrywaniu zmian o typie włóknienia płuc u chorych po przebytym zapaleniu płuc COVID-19.

Niniejszy projekt badawczy był badaniem prospektywnym, obejmującym 72 chorych, diagnozowanych w I Klinice Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w okresie od 01.01.2021r do 30.09.2022r z powodu przetrwałych objawów klinicznych po przechorowaniu zapalenia płuc COVID-19. Wykonano 115 par badań ultrasonografii klatki piersiowej (badania przeprowadzono głowicą liniową) z jednoczasowym wykonaniem badania uznanego za "złoty standard", jakim jest TK klatki piersiowej. Pacjenci zakwalifikowani do badania byli poddani ocenie I średnio 205  $\pm$  173 dni, ocenie II - 364  $\pm$  154 dni i ocenie III - 496  $\pm$  179 dni od zachorowania na COVID-19. Obraz TK klatki piersiowej był oceniany zarówno ilościowo przy pomocy programu komputerowego, który określał odsetek zajęcia płuc przez zmiany o typie matowej szyby, jak i jakościowo, pod kątem wyodrębnienia chorych, prezentujących zmiany o typie włóknienia płuc.

W badaniu ultrasonografii przezklatkowej płuc zastosowano autorską skalę oceny zaawansowania zmian w płucach. Do każdego z 12 obszarów klatki piersiowej przyporządkowano wartość punktową od 0 do 3 punktów, w zależności od opisanych artefaktów patologicznych. Całkowita wartość punktowa mogła wynosić pomiędzy 0 a 36 punktów.

W badaniu ultrasonografii przezklatkowej płuc najczęstszą nieprawidłowością stwierdzaną zarówno w ocenie I, jak i w ocenie II była nierówna linia opłucnej, kolejno opisywano linie B oraz zageszczenia podopłucnowe >2,5mm i <10mm. Do najczęstszych nieprawidłowości stwierdzanych w TK klatki piersiowej w niniejszym badaniu należały zacienienia matowej szyby, które występowały w 75% badań w ocenie I chorego i 62% badań w ocenie II. Zmiany o typie włóknienia (rozstrzenia oskrzeli z pociągania, obraz plastra miodu) uwidoczniono odpowiednio u 37,6% chorych w ocenie I i 32% w ocenie II. Dla wszystkich 115 par badań USG - TK klatki piersiowej obliczony współczynnik korelacji liniowej Pearsona wskazywał na silną dodatnią korelację (r=0,702) punktacji ultrasonograficznej i odsetka zacienień matowej szyby w TK klatki piersiowej. Co więcej wartość 13 punktów w skali ultrasonograficznej odpowiadała rozległości zmian o typie matowej szyby ponad 10% zajęcia miąższu płuc w badaniu TK klatki piersiowej z czułościa 0,964 i wartościa fałszywie dodatniego wyniku wynoszaca 0,262. W wyniku przeprowadzonej analizy ustalono dość dobrą korelację między ustępowaniem zmian w TK klatki piersiowej (zmniejszaniem się odsetka zacienień matowej szyby) i zmniejszaniem się punktacji w skali ultrasonograficznej ze współczynnikiem korelacji wynoszącym r=0,69. Dodatkowo punktacja w badaniu ultrasonografii przezklatkowej płuc była istotnie statystycznie wyższa w grupie osób, u których w TK klatki piersiowej stwierdzono cechy włóknienia. Uzyskano dla wartości 13 punktów w skali ultrasonograficznej czułość wynoszącą 0,911 i wartość fałszywie dodatniego wyniku wynosząca 0,26, dla potwierdzonych cech włóknienia płuc w TK klatki piersiowej.

Na podstawie wyników niniejszej pracy wydaje się, że badanie ultrasonograficzne może stanowić nowe narzędzie do monitorowania dynamiki zmian w płucach po przebytym zakażeniu COVID-19. Ponadto wyniki badania USG mogą sugerować obecność radiologicznych zmian o typie włóknienia płuc.

#### 8. SUMMARY

SARS-CoV-2 causes an acute, highly contagious respiratory disease entitled COVID-19. According to the situation report of WHO, to date, over 750 million cases have been confirmed in 192 countries, including over 6.8 million deaths. SARS-CoV-2 has the ability to replicate in the lower respiratory tract and can cause severe pneumonia. In the most serious cases, it is accompanied by acute respiratory distress syndrome. In addition to computed tomography (CT), currently recognized as the "gold standard" of radiological imaging in COVID-19, there is growing evidence regarding the usefulness of transthoracic lung ultrasonography (LUS) as a diagnostic tool. Some of the persistent radiological manifestations described in the chest CT in the convalescent phase of COVID-19 are recognized as typical radiological signs of interstitial lung fibrosis - a complication that may occur after COVID-19 pneumonia.

The main purpose of this study included evaluation of the radiological findings obtained from LUS in COVID-19 survivors, description of the association of both CT and LUS, determination of the usefulness of lung ultrasound in monitoring the course of the disease and assessment of the sensitivity of lung ultrasound in detecting pulmonary fibrosis in patients after recovering COVID-19 pneumonia.

This single-centre prospective observational study evaluated 72 COVID-19 survivors who were diagnosed in the 1st Department of Lung Diseases of the National Tuberculosis and Lung Diseases Research Institute in the period from 01.01.2021 to 30.09.2022 in order to evaluate persistent clinical symptoms (dypnoea, cough, chest pain). 115 pairs of transthoracic ultrasound examinations were performed (examinations were performed with a linear transducer) with the simultaneous performance of the "gold standard", i.e. chest CT. Patients qualified for the study were subjected to assessment I for an average of  $205 \pm 173$  days, to assessment II for an average of  $364 \pm 154$  days and to assessment III for an average of  $496 \pm 179$  days apart from the onset of COVID-19. The chest CT scans were assessed both quantitatively using a computer program that determined the percentage of lung involvement by ground glass opacities, and qualitatively, in terms of identifying patients with pulmonary fibrosis. In the transthoracic ultrasound examination of the lungs, an original scale was introduced in order to assess the severity of changes in the lungs.

Each of the 12 chest areas were assigned a score from 0 to 3 points, depending on the pathological artifacts described. The total LUS score varied from 0 to 36 points.

Regarding lung ultrasound findings, the most frequent abnormalities found in both I and II examinations were irregular pleural line, subpleural consolidations >2,5mm <10mm and B-lines. The most common abnormalities found in chest CT in this study were ground glass opacities, which occurred in 75% of examinations in the assessment I and, respectively, in 62% of the assessment II. Fibrotic-like changes (traction bronchiectasis, honeycombing) were visualized in 37.6% of patients in the assessment I and 32% in the assessment II. For all 115 pairs of LUS and chest CT scans, the lung ultrasound score was strongly correlated with percentages of lung involvement in ground glass opacities (r=0,702). Moreover, the LUS score higher than 13 points characterized the percentage of more than 10% of ground glass opacities in chest CT with a sensitivity of 0.964 and a false positive value of 0.262. Based on the analysis of the study results, a good correlation between the radiological regression - seen on the chest CT (decrease in the percentage of ground glass opacities) and the decrease in the ultrasound score, was established with a correlation coefficient of r=0.69. In addition, the transthoracic lung ultrasonography score was statistically significantly higher in the group of patients with fibrotic-like changes described in the chest CT. A LUS score higher than 13 points characterized the fibrotic-like changes confirmed in the chest CT with a sensitivity of 0.911 and a false positive value of 0.26.

Based on the results of the study, lung ultrasound should be considered as a diagnostic method in the follow-up examination in patients with persistent clinical symptoms after recovering from COVID-19. The results of transthoracic ultrasonography of the lung may suggest the presence of the radiological signs of lung fibrosis.
## 9. PIŚMIENNICTWO

- 1. Guan, W.; Zheng-yi, N.; Yu, H. i wsp. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020, 1708–1720, doi:10.1056/NEJMoa2002032.
- 2. Lai, C.; Ko, W.; Hsueh, P. i wsp. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and Coronavirus Disease-2019 (COVID-19): The Epidemic and the Challenges. *Int J Antimicrob Agents* 2020, doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105924.
- 3. Majumder, J.; Minko, T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *The AAPS Journal* 2021, doi:10.1208/s12248-020-00532-2.
- 4. Zhou, P.; Yang, X.-L.; Wang, X.-G. i wsp. A Pneumonia Outbreak Associated with a New Coronavirus of Probable Bat Origin. *Nature* 2020, 270–273, doi:10.1038/s41586-020-2012-7.
- 5. World Health Organisation Coronavirus Disease 2019. Situation Report. 2022, doi:https://covid19.who.int/.
- 6. Ministerstwo Zdrowia Pierwszy Przypadek Koronawirusa w Polsce. 2020.
- 7. Schmid, M.; Escher, F.; Clevert, D.-A. Sonographische Bildgebung Der Lunge Bei COVID-19. 2020, doi:10.1007/s00117-020-00747-6.
- 8. Yang, Y.; Huang, Y.; Gao, F. i wsp. Lung Ultrasonography versus Chest CT in COVID-19 Pneumonia: A Two-Centered Retrospective Comparison Study from China. *Intensive Care Med.* 2020, 1761–1763, doi:10.1007/s00134-020-06096-1.
- Gorbalenya, A.; Baker, S.; Baric, R. i wsp. The Species Severe Acute Respiratory Syndromerelated Coronavirus: Classifying 2019-NCoV and Naming It SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020, 536–544, doi:https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z.
- 10. Mohamadian, M.; Chiti, H.; Shoghli, A. i wsp. COVID-19: Virology, Biology and Novel Laboratory Diagnosis. *J Gene Med.* 2021, doi:10.1002/jgm.3303.
- 11. Ochani, R.K.; Asad, A.; Yasmin i wsp. COVID-19 Pandemic: From Origins to Outcomes. A Comprehensive Review of Viral Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnostic Valuation, and Management. *Infez Med.* 2021, 20–36, doi:PMID: 33664170.
- 12. Chavda, V.; Patel, A.; Vaghasiya, D. i wsp. SARS-CoV-2 Variants and Vulnerability at the Global Level. *J Med Virol*. 2022, 2986–3005, doi:10.1002/jmv.27717.
- 13. European Centre for Disease Prevention and Control SARS-CoV-2 Variants of Concern as of 27 October 2022.
- 14. McLean, G.; Kamil, J.; Lee, B. i wsp. The Impact of Evolving SARS-CoV-2 Mutations and Variants on COVID-19 Vaccines. *mBio.* 2022, doi:10.1128/mbio.02979-21.
- Meo, S.; Meo, A.; Al-Jassir, F. i wsp. Omicron SARS-CoV-2 New Variant: Global Prevalence and Biological and Clinical Characteristics. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021, 8012–8018, doi:10.26355/eurrev\_202112\_27652.

- 16. Qin, Z.; Zhang, J.; Zhou, L. i wsp. Lessons from SARS-CoV-2 and Its Variants (Review). *Mol Med Rep.* 2022, 263, doi:10.3892/mmr.2022.12779.
- 17. Gusev, E.; Sarapultsev, A.; Solomatina, L. i wsp. SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19. *Int. J. Mol. Sci* 2022, 1716, doi:10.3390/ijms23031716.
- Grasselli, G.; Tonetti, T.; Protti, A. i wsp. Pathophysiology of COVID-19-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome: A Multicentre Prospective Observational Study. *Lancet Respir Med* 2020, 1201–1208.
- 19. Gomes, C.P.; Fernandes, D.E.; Casimiro, F. i wsp. Cathepsin L in COVID-19: From Pharmacological Evidences to Genetics. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020.
- 20. Jackson, C.; Farzan, M.; Chen, B. i wsp. Mechanisms of SARS-CoV-2 Entry into Cells. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2022, 3–20.
- 21. Matsuyama, S.; Nagata, N.; Shirato, K. i wsp. Efficient Activation of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Protein by the Transmembrane Protease TMPRSS2. J. Virol. 2010, 12658–12664, doi:10.1128/JVI.01542-10.
- 22. Harrison, A.G.; Lin, T.; Wang, P. i wsp. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020, doi:10.1016/j.it.2020.10.004.
- 23. Hou, Y.; Okuda, K.; Edwards, C. i wsp. SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract. *Cell* 2020, *182*, doi:10.1016/j.cell.2020.05.042.
- 24. Attaway, A.; Scheraga, R.; Bhimraj, A. i wsp. Severe Covid-19 Pneumonia: Pathogenesis and Clinical Management. *BMJ*. 2021, doi:10.1136/bmj.n436.
- 25. Luo, X.; Zhu, Y.; Mao, J. i wsp. T Cell Immunobiology and Cytokine Storm of COVID-19. *Scand J Immunol.* 2021, doi:10.1111/sji.12989.
- 26. Swenson, K.; Swenson, E. i wsp. Pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19 Lung Injury. *Crit Care Clin.* 2021, 749–776, doi:10.1016/j.ccc.2021.05.003.
- 27. Meyerowitz, E.; Richterman, A.; Gandhi, R. i wsp. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med.* 2021, 69–79, doi:10.7326/M20-5008.
- 28. Muralidar, S.; Ambi, S.; Sekaran, S. i wsp. The Emergence of COVID-19 as a Global Pandemic: Understanding the Epidemiology, Immune Response and Potential Therapeutic Targets of SARS-CoV-2. *Biochimie* 2020, 85:100, doi:10.1016/j.biochi.2020.09.018.
- 29. Łyżwa, E.; Sobiecka, M.; Lewandowska, K. i wsp. Prolonged SARS-CoV-2 Infection and Organizing Pneumonia in a Patient with Follicular Lymphoma, Treated with Obinutuzumab—Challenging Recognition and Treatment. *Viruses* 2023, *15*, 693, doi:10.3390/v15030693.
- Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; Niżankowski, R.; Myśliwiec, M. Diagnostyka COVID-19. Aktualizacja Zaleceń. 2021.
- Carsetti, R.; Quinti, I.; Locatelli, F. i wsp. COVID-19 Pathogenesis and Immunological Findings across the Clinical Manifestation Spectrum. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2021, 193–198.

- 32. Chams, N.; Chams, S.; Badran, R. i wsp. COVID-19: A Multidisciplinary Review. *Front Public Health.* 2020, doi:10.3389/fpubh.2020.00383.
- Chen, N.; Zhou, M.; Dong, X. i wsp. Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A Descriptive Study. 507–513.
- 34. Chilamakuri, R.; Agarwal, S. COVID-19: Characteristics and Therapeutics. *Cells*. 2021, doi:10.3390/cells10020206.
- Higgins, V.; Sohaei, D.; Diamandis, E. i wsp. COVID-19: From an Acute to Chronic Disease? Potential Long-Term Health Consequences. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 297–310, doi:10.1016/j.ejphar.2020.173644.
- 36. Hu, B.; Guo, H.; Zhou, P. i wsp. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 2021, 141–154, doi:10.1038/s41579-020-00459-7.
- Huang, C.; Wang, Y.; Li, X. i wsp. Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020, 497–506, doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- 38. Fernandes, Q.; Inchakalody, V.; Mehri, M. i wsp. Emerging COVID-19 Variants and Their Impact on SARS-CoV-2 Diagnosis, Therapeutics and Vaccines. *Ann Med.* 2022, 524–540, doi:10.1080/07853890.2022.2031274.
- 39. Flichakova, O.; Dossym, D.; Ilyas, A. i wsp. Review of COVID-19 Testing and Diagnostic Methods. *Talanta*. 2022, 244, doi:10.1016/j.talanta.2022.123409.
- 40. Peeling, R.; Heymann, D.; Teo, Y. i wsp. Diagnostics for COVID-19: Moving from Pandemic Response to Control. *Lancet.* 2022, 757–768, doi:10.1016/S0140-6736(21)02346-1.
- 41. Pradhan, M.; Shah, K.; Alexander, A. i wsp. COVID-19: Clinical Presentation and Detection Methods. *J Immunoassay Immunochem.* 2022, doi:10.1080/15321819.2021.1951291.
- 42. Anka, A.; Tahir, M.; Abubakar, S. i wsp. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): An Overview of the Immunopathology, Serological Diagnosis and Management. *Scand J Immunol.* 2021, doi:10.1111/sji.12998.
- 43. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. 2022.
- 44. Flisiak, R.; Horban, A.; Jaroszewicz, J. i wsp. Management of SARS-CoV-2 Infection: Recommendations of the Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists as of February 23, 2022. *Pol Arch Intern Med.*, doi:10.20452/pamw.16230.
- 45. Forchette, L.; Sebastian, W.; Liu, T. i wsp. A Comprehensive Review of COVID-19 Virology, Vaccines, Variants, and Therapeutics. *Curr Med Sci.* 2021, 1037–1051, doi:10.1007/s11596-021-2395-1.
- 46. Gavriatopoulou, M.; Ntanasis-Stathopoulos, I.; Korompoki, E. i wsp. Emerging Treatment Strategies for COVID-19 Infection. *Clin Exp Med.* 2021, 167–179, doi:10.1007/s10238-020-00671-y.
- Mølhave, M.; Agergaard, J.; Wejse, C. i wsp. Clinical Management of COVID-19 Patients - An Update. Semin Nucl Med. 2022, 4–10, doi:10.1053/j.semnuclmed.2021.06.004.

- 48. Mughees, M.; Chugh, H.; Naqvi, S. i wsp. COVID-19 Threat to the World: Current and Possible Diagnostic/Treatment Strategies. *Crit Rev Biomed Eng.* 2021, 21–33, doi:10.1615/CritRevBiomedEng.2021036595.
- 49. Niżankowski, R.; Myśliwiec, M.; Szymański, P. i wsp. Farmakoterapia COVID-19 Aktualizacja 2022.
- 50. Raman, R.; Patel, K.; Ranjan, K. i wsp. COVID-19: Unmasking Emerging SARS-CoV-2 Variants, Vaccines and Therapeutic Strategies. *Biomolecules*. 2021, doi:10.3390/biom11070993.
- 51. Remuzzi, G.; Schiaffino, S.; Santoro, M. i wsp. Drugs for the Prevention and Treatment of COVID-19 and Its Complications: An Update on What We Learned in the Past 2 Years. *Front Pharmacol.* 2022, doi:10.3389/fphar.2022.987816.
- 52. Sreepadmanabh, M.; Sahu, A.; Chande, A. i wsp. COVID-19: Advances in Diagnostic Tools, Treatment Strategies, and Vaccine Development. *J Biosci.* 2020, doi:10.1007/s12038-020-00114-6.
- 53. Stasi, C.; Fallani, S.; Voller, F. i wsp. Treatment for COVID-19: An Overview. *Eur J Pharmacol.* 2020, doi:10.1016/j.ejphar.2020.173644.
- 54. Umakanthan, S.; Sahu, P.; Ranade, A. i wsp. Origin, Transmission, Diagnosis and Management of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J.* 2020, 753–758, doi:10.1136/postgradmedj-2020-138234.
- 55. Singh, A.K.; Singh, A.; Singh, R. i wsp. Molnupiravir in COVID-19: A Systematic Review of Literature. *Diabetes Metab Syndr*. 2021, doi:10.1016/j.dsx.2021.102329.
- 56. Saravolatz, L.; Depcinski, S.; Sharma, M. i wsp. Molnupiravir and Nirmatrelvir-Ritonavir: Oral COVID Antiviral Drugs. *Clin Infect Dis.* 2022, doi:10.1093/cid/ciac180.
- 57. Jorgensen, S.; Kebriaei, R.; Dresser, L. i wsp. Remdesivir: Review of Pharmacology, Pre-Clinical Data, and Emerging Clinical Experience for COVID-19. *Pharmacotherapy*. 2020, 659–671, doi:10.1002/phar.2429.
- 58. Deeks, E. Casirivimab/Imdevimab: First Approval. *Drugs.* 2021, 2047–2055, doi:10.1007/s40265-021-01620-z.
- 59. Syed, Y. Regdanvimab: First Approval. Drugs. 2021, 2133–2137, doi:10.1007/s40265-021-01626-7.
- 60. Khan, F.; Stewart, I.; Fabbri, L. i wsp. Systematic Review and Meta-Analysis of Anakinra, Sarilumab, Siltuximab and Tocilizumab for COVID-19. 2021, 907–919, doi:10.1136/thoraxjnl-2020-215266.
- 61. Kim, J.; Lee, J.; Yang, J. i wsp. Immunopathogenesis and Treatment of Cytokine Storm in COVID-19. *Theranostics*. 2021, 316–329, doi:10.7150/thno.49713.
- 62. Jorgensen, S.; Tse, C.; Burry, L. i wsp. Baricitinib: A Review of Pharmacology, Safety, and Emerging Clinical Experience in COVID-19. *Pharmacotherapy*. 2020, 843–856, doi:10.1002/phar.2438.
- 63. Satarker, S.; Tom, A.; Shaji, R. i wsp. JAK-STAT Pathway Inhibition and Their Implications in COVID-19 Therapy. *Postgrad Med.* 2021, 489–507, doi:10.1080/00325481.2020.1855921.

- 64. Guimarães, P.; Quirk, D.; Furtado i wsp. Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021, 406–415, doi:10.1056/NEJMoa2101643.
- 65. Udwadia, Z.; Koul, P.; Richeldi, L. i wsp. Post-COVID Lung Fibrosis: The Tsunami That Will Follow the Earthquake. *Lung India*. 2021, 41–47, doi:10.4103/lungindia.lungindia\_818\_20.
- 66. Esendağli, D.; Yilmaz, A.; Akçay, Ş. i wsp. Post-COVID Syndrome: Pulmonary Complications. *Turk J Med Sci.* 2021, 3359–3371.
- 67. Chohan, A.; Choudhury, S.; Dadhwal, R. i wsp. Follow-up Computed Tomography Scan in Post-COVID-19 Pneumonia. *World J Radiol.* 2022, 104–106, doi:10.4329/wjr.v14.i4.104.
- 68. Crook, H.; Raza, S.; Nowell, J. i wsp. Long Covid-Mechanisms, Risk Factors, and Management. *BMJ*. 2021, doi:10.1136/bmj.n1648.
- 69. de Graaf, M.; Antoni, M.; Kuile, M. i wsp. Short-Term Outpatient Follow-up of COVID-19 Patients: A Multidisciplinary Approach. *EClinicalMedicine*. 2021, doi:10.1016/j.eclinm.2021.100731.
- 70. George, P.; Barratt, S.; Condliffe, R. i wsp. Respiratory Follow-up of Patients with COVID-19 Pneumonia. *Thorax.* 2020, 1009–1016, doi:10.1136/thoraxjnl-2020-215314.
- George, P.; Barratt, S.; Desai, S. i wsp. British Thoracic Society Guidance on Respiratory Follow Up of Patients with a Clinico-Radiological Diagnosis of COVID-19 Pneumonia. 2020.
- 72. Huang, C.; Huang, L.; Wang, Y. i wsp. 6-Month Consequences of COVID-19 in Patients Discharged from Hospital: A Cohort Study. *Lancet.* 2021, 220–232, doi:10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
- 73. Martini, K.; Larici, A.; Revel, M. i wsp. COVID-19 Pneumonia Imaging Follow-up: When and How? A Proposition from ESTI and ESR. *Eur Radiol.* 2022, 2639–2649, doi:10.1007/s00330-021-08317-7.
- 74. Mohammadi, A.; Balan, I.; Yadav, S. i wsp. Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis. *Cureus*. 2022.
- 75. Nalbandian, A.; Desai, A.; Wan EY i wsp. Post-COVID-19 Condition. *Annu Rev Med.* 2022, doi:10.1146/annurev-med-043021-030635.
- 76. Raveendran, A.; Jayadevan, R.; Sashidharan, S. i wsp. Long COVID: An Overview. *Diabetes Metab Syndr.* 2021, 869–875, doi:10.1016/j.dsx.2021.04.007.
- 77. Xan, X.; Fan, Y.; Alwalid, O. i wsp. Six-Month Follow-up Chest CT Findings after Severe COVID-19 Pneumonia. *Radiology*. 2021, doi:10.1148/radiol.2021203153.
- Jacobi, A.; Chung, M.; Bernheim, A. i wsp. Portable Chest X-Ray in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): A Pictorial Review. *Clin Imaging*. 2020, 35–42, doi:10.1016/j.clinimag.2020.04.001.
- 79. Wong, H.; Lam, H.; Fong, A. i wsp. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology*. 2020, 72–78, doi:10.1148/radiol.2020201160.
- 80. Chan, J.; Kwok, K.; Wong, Y. i wsp. Radiology and COVID-19. *Hong Kong Med J.* 2020, 286–288, doi:10.12809/hkmj205102.

- 81. Nava-Muñoz, Á.; Gómez-Peña, S.; Fuentes-Ferrer, M. i wsp. COVID-19 Pneumonia: Relationship between Initial Chest X-Rays and Laboratory Findings. *Radiologia* (*Engl Ed*). 2021, 484–494, doi:10.1016/j.rxeng.2021.06.003.
- 82. Sharma, A.; Balda, S.; Apreja, M. i wsp. COVID-19 Diagnosis: Current and Future Techniques. *Int J Biol Macromol.* 2021, 1835–1844, doi:10.1016/j.ijbiomac.2021.11.016.
- 83. Su, W.; Lu, K.; Chan, C. i wsp. COVID-19 and the Lungs: A Review. *J Infect Public Health*. 2021, 1708–1714, doi:10.1016/j.jiph.2021.09.024.
- 84. Zimna, K.; Sobiecka, M.; Lewandowska, K. i wsp. Pneumatocele as Rare Thoracic Complication after Recovering COVID-19 Pneumonitis- a Case Series Including Literature Review. In Proceedings of the 01.01 Clinical problems no related to asthma or COPD; European Respiratory Society, September 4 2022; p. 1484.
- 85. Wang, W.; Li, Y.; Zhang, P. i wsp. Detecting COVID-19 in Chest X-Ray Images via MCFF-Net. *Comput Intell Neurosci.* 2021, doi:10.1155/2021/3604900.
- 86. An, J.; Cai, Q.; Qu, Z. i wsp. COVID-19 Screening in Chest X-Ray Images Using Lung Region Priors. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2021, 4119–4127, doi:10.1109/JBHI.2021.3104629.
- 87. Khatami, F.; Saatchi, M.; Zadeh, S. i wsp. A Meta-Analysis of Accuracy and Sensitivity of Chest CT and RT-PCR in COVID-19 Diagnosis. *Sci Rep.* 2020, *10*, doi:10.1038/s41598-020-80061-2.
- 88. Guarnera, A.; Santini, E.; Podda, P. i wsp. Idiopathic Interstitial Pneumonias and COVID-19 Pneumonia: Review of the Main Radiological Features and Differential Diagnosis. *Tomography*. 2021, 397–411, doi:10.3390/tomography7030035.
- Hashemi-Madani, N.; Emami, Z.; Janani, L. i wsp. Typical Chest CT Features Can Determine the Severity of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Observational Studies. *Clin Imaging*. 2021, 67–75, doi:10.1016/j.clinimag.2020.12.037.
- 90. Li, K.; Wu, J.; Guo, D. i wsp. The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. *Invest Radiol.* 2020, 327–331, doi:10.1097/RLI.00000000000672.
- 91. Soyer, P. Lessons Learned from Chest CT in COVID-19. *Diagn Interv Imaging*. 2020, 261–262, doi:10.1016/j.diii.2020.04.006.
- 92. Tenda, E.; Yulianti, M.; Asaf, M. i wsp. The Importance of Chest CT Scan in COVID-19. *Acta Med Indones*. 2020, 68–73.
- 93. Ufuk, F.; Savaş, R. Chest CT Features of the Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Turk J Med Sci.* 2020, 664–678, doi:10.3906/sag-2004-331.
- 94. Waller, J.; Kaur, P.; Tucker, A. i wsp. Diagnostic Tools for Coronavirus Disease (COVID-19): Comparing CT and RT-PCR Viral Nucleic Acid Testing. *AJR Am J Roentgenol.* 2020, 834–838, doi:10.2214/AJR.20.23418.
- 95. Yazdi, N.; Ghadery, A.; SeyedAlinaghi, S. i wsp. Predictors of the Chest CT Score in COVID-19 Patients: A Cross-Sectional Study. *Virol J.* 2021, doi:10.1186/s12985-021-01699-6.

- 96. Ye, Z.; Zhang, Y.; Wang, Y. i wsp. Chest CT Manifestations of New Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Pictorial Review. *Eur Radiol.* 2020, 4381–4389, doi:10.1007/s00330-020-06801-0.
- Zarifian, A.; Ghasemi Nour, M.; Akhavan Rezayat, A. i wsp. Chest CT Findings of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Comprehensive Meta-Analysis of 9907 Confirmed Patients. *Clin Imaging*. 2021, 101–110, doi:10.1016/j.clinimag.2020.10.035.
- 98. Zheng, Q.; Lu, Y.; Lure, F. i wsp. Clinical and Radiological Features of Novel Coronavirus Pneumonia. *J Xray Sci Technol.* 2020, 391–404, doi:10.3233/XST-200687.
- 99. Zheng, Y.; Wang, L.; Ben, S. i wsp. Meta-Analysis of Chest CT Features of Patients with COVID-19 Pneumonia. *J Med Virol*. 2021, 241–249, doi:10.1002/jmv.26218.
- 100. Xiong, Y.; Sun, D.; Liu, Y. i wsp. Clinical and High-Resolution CT Features of the COVID-19 Infection: Comparison of the Initial and Follow-up Changes. *Invest Radiol.* 2020, 332–339, doi:10.1097/RLI.00000000000674.
- 101. Condliffe, R.; Bunclark, K.; Church, C. i wsp. BTS Guidance on Venous Thromboembolic Disease in Patients with COVID-19. *British Thoracic Society* 2021.
- 102. Chung, M.; Bernheim, A.; Mei, X. i wsp. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-NCoV). *Radiology*. 2020, 202–207, doi:10.1148/radiol.2020200230.
- 103. Ding, X.; Xu, J.; Zhou, J. i wsp. Chest CT Findings of COVID-19 Pneumonia by Duration of Symptoms. *Eur J Radiol.* 2020, doi:10.1016/j.ejrad.2020.109009.
- 104. Pan, F.; Ye, T.; Sun, P. i wsp. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. *Radiology*. 2020, 715–721, doi:10.1148/radiol.2020200370.
- 105. Alshazly, H.; Linse, C.; Barth, E. i wsp. Explainable COVID-19 Detection Using Chest CT Scans and Deep Learning. *Sensors (Basel)*. 2021, doi:10.3390/s21020455.
- 106. Jia, G.; Lam, H.; Xu, Y. i wsp. Classification of COVID-19 Chest X-Ray and CT Images Using a Type of Dynamic CNN Modification Method. *Comput Biol Med.* 2021, doi:10.1016/j.compbiomed.2021.104425.
- 107. Serena Low, W.; Chuah, J.; Tee, C. i wsp. An Overview of Deep Learning Techniques on Chest X-Ray and CT Scan Identification of COVID-19. *Comput Math Methods Med.* 2021, doi:10.1155/2021/5528144.
- Zhu, Z.; Xingming, Z.; Tao, G. i wsp. Classification of COVID-19 by Compressed Chest CT Image through Deep Learning on a Large Patients Cohort. *Interdiscip Sci.* 2021, 73–82, doi:10.1007/s12539-020-00408-1.
- Zouch, W.; Sagga, D.; Echtioui, A. i wsp. Detection of COVID-19 from CT and Chest X-Ray Images Using Deep Learning Models. *Ann Biomed Eng.* 2022, 825–835, doi:10.1007/s10439-022-02958-5.
- 110. Blanco, J.; Cobos-Ceballos, M.; Navarro, F. i wsp. Pulmonary Long-Term Consequences of COVID-19 Infections after Hospital Discharge. *Clin Microbiol Infect.* 2021, 892–896, doi:10.1016/j.cmi.2021.02.019.
- 111. Guler, S.; Ebner, L.; Aubry-Beigelman, C. i wsp. Pulmonary Function and Radiological Features 4 Months after COVID-19: First Results from the National

Prospective Observational Swiss COVID-19 Lung Study. *Eur Respir J.* 2021, doi:10.1183/13993003.03690-2020.

- 112. John, A.; Joseph, C.; Jenkins, G. i wsp. COVID-19 and Pulmonary Fibrosis: A Potential Role for Lung Epithelial Cells and Fibroblasts. *Immunol Rev.* 2021, 228– 240, doi:10.1111/imr.12977.
- 113. Kamal, M.; Abo Omirah, M.; Hussein, A. i wsp. Assessment and Characterisation of Post-COVID-19 Manifestations. *Int J Clin Pract.* 2021, doi:10.1111/ijcp.13746.
- 114. McDonald, L. Healing after COVID-19: Are Survivors at Risk for Pulmonary Fibrosis? 2021, 257–265, doi:10.1152/ajplung.00238.2020.
- 115. Ojo, A.; Balogun, S.; Williams, O. i wsp. Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors: Predictive Factors and Risk Reduction Strategies. *Pulm Med.* 2020, doi:10.1155/2020/6175964.
- 116. Tanni, S.; Fabro, A.; de Albuquerque, A. i wsp. Pulmonary Fibrosis Secondary to COVID-19: A Narrative Review. *Expert Rev Respir Med.* 2021, 791–803, doi:10.1080/17476348.2021.1916472.
- 117. Wang, F.; Kream, R.; Stefano, G. i wsp. Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit*. 2020, doi:10.12659/MSM.928996.
- 118. Miller, A. Practical Approach to Lung Ultrasound. *BJA Education* 2016, 39–45, doi:10.1093/bjaceaccp/mkv012.
- 119. Sferrazza Papa, G.; Mondoni, M.; Volpicelli, G. i wsp. Point-of-Care Lung Sonography: An Audit of 1150 Examinations. *J Ultrasound Med.* 2017, 1687–1692, doi:10.7863/ultra.16.09007.
- 120. Trias-Sabrià, P.; Molina-Molina, M.; Aso, S. i wsp. Lung Ultrasound Score to Predict Outcomes in COVID-19. *Respir Care.* 2021, 1263–1270, doi:10.4187/respcare.08648.
- 121. Havelock, T.; Teoh, R.; Laws, D. i wsp. BTS Pleural Disease Guideline Group. Pleural Procedures and Thoracic Ultrasound: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax.* 2010, 61–76, doi:10.1136/thx.2010.137026.
- 122. Buda, N.; Kosiak, W.; Wełnicki, M. i wsp. Recommendations for Lung Ultrasound in Internal Medicine. *Diagnostics (Basel)*. 2020, doi:10.3390/diagnostics10080597.
- 123. Demi, L.; Wolfram, F.; Klersy, C. i wsp. New International Guidelines and Consensus on the Use of Lung Ultrasound. *J Ultrasound Med.* 2022, doi:10.1002/jum.16088.
- 124. Laursen, C.; Clive, A.; Hallifax, R. i wsp. European Respiratory Society Statement on Thoracic Ultrasound. *Eur Respir J.* 2021, doi:10.1183/13993003.01519-2020.
- 125. Dietrich, C.; Mathis, G.; Cui, X. i wsp. Ultrasound of the Pleurae and Lungs. *Ultrasound Med Biol.* 2015, 351–365, doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2014.10.002.
- 126. McLoud, T.; Flower, C. Imaging the Pleura: Sonography, CT, and MR Imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 1991, 1145–1153, doi:10.2214/ajr.156.6.2028857.
- 127. Mayo, P.; Copetti, R.; Feller-Kopman, D. i wsp. Thoracic Ultrasonography: A Narrative Review. *Intensive Care Med.* 2019, 1200–1211, doi:10.1007/s00134-019-05725-8.

- 128. Smargiassi, A.; Soldati, G.; Borghetti, A. i wsp. Lung Ultrasonography for Early Management of Patients with Respiratory Symptoms during COVID-19 Pandemic. *J Ultrasound*. 2020, 449–456, doi:10.1007/s40477-020-00501-7.
- 129. Toma, T.; Volpicelli, G. Essential Image Acquisition Protocols for Thoracic Ultrasonography. *Respiration*. 2020, 231–238.
- 130. Abd Wahab, M.; Eddie, E.; Ibrahim Ahmad, U. i wsp. Lung Ultrasonography for COVID-19 Patients in Out of Hospital Settings. *J Ultrasound*. 2022, 475–482, doi:10.1007/s40477-021-00609-4.
- 131. Allinovi, M.; Parise, A.; Giacalone, M. i wsp. Lung Ultrasound May Support Diagnosis and Monitoring of COVID-19 Pneumonia. *Ultrasound Med Biol.* 2020, 2908–2917, doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2020.07.018.
- Secco, G.; Delorenzo, M.; Salinaro, F. i wsp. Lung Ultrasound Presentation of COVID-19 Patients: Phenotypes and Correlations. *Intern Emerg Med.* 2021, 1317– 1327, doi:10.1007/s11739-020-02620-9.
- 133. Song, G.; Qiao, W.; Wang, X. i wsp. Association of Lung Ultrasound Score with Mortality and Severity of COVID-19: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Int J Infect Dis.* 2021, 603–609, doi:10.1016/j.ijid.2021.06.026.
- 134. Guarracino, F.; Vetrugno, L.; Forfori, F. i wsp. Lung, Heart, Vascular, and Diaphragm Ultrasound Examination of COVID-19 Patients: A Comprehensive Approach. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2021, 1866–1874, doi:10.1053/j.jvca.2020.06.013.
- 135. Jackson, K.; Butler, R.; Aujayeb, A. i wsp. Lung Ultrasound in the COVID-19 Pandemic. *Postgrad Med J.* 2021, 34–39, doi:10.1136/postgradmedj-2020-138137.
- 136. Kiefl, D.; Eisenmann, S.; Michels, G. i wsp. Empfehlungen Zur Lungen- Und Thoraxsonographie Bei Patienten Mit COVID-19-Erkrankung [German Recommendations on Lung and Thoracic Ultrasonography in Patients with COVID-19]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2020, 654–667, doi:10.1007/s00063-020-00740-w.
- 137. Tung-Chen, Y.; Gil-Rodrigo, A.; Algora-Martín, A. i wsp. The Lung Ultrasound "Rule of 7" in the Prognosis of COVID-19 Patients: Results from a Prospective Multicentric Study. *Med Clin (Barc)*. 2022, 19–26, doi:10.1016/j.medcli.2021.07.012.
- 138. Fiala, M. Ultrasound in COVID-19: A Timeline of Ultrasound Findings in Relation to CT. *Clin Radiol.* 2020, 553–554.
- 139. Smith, M.; Hayward, S.; Innes, S. i wsp. Point-of-Care Lung Ultrasound in Patients with COVID-19 a Narrative Review. *Anaesthesia*. 2020, 1096–1104, doi:10.1111/anae.15082.
- 140. Du, G.; Wang, Y.; Chen, Z. i wsp. Lung Ultrasound Correlates with Radiographic Severity and Pattern in COVID-19 Pneumonia: A Preliminary Study. Ann Palliat Med. 2021, 8147–8815, doi:10.21037/apm-21-1731.
- 141. Iodice, V.; Pisaturo, M.; Fusco, F. i wsp. Use of Lung Ultrasound in COVID-19: Comparison with Ultra-High-Resolution Computed Tomography among 29 Patients at "D. Cotugno" Hospital, Naples, Italy. *Infez Med.* 2020, 346–350.

- 142. Lopes, A.; Mafort, T.; da Costa, C. i wsp. Comparison Between Lung Ultrasound and Computed Tomographic Findings in Patients With COVID-19 Pneumonia. J Ultrasound Med. 2021, 1391–1399, doi:10.1002/jum.15521.
- 143. Tung-Chen, Y.; Martí de Gracia, M.; Díez-Tascón, A. i wsp. Correlation between Chest Computed Tomography and Lung Ultrasonography in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Ultrasound Med Biol.* 2020, 2918–2926, doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2020.07.003.
- 144. Zieleskiewicz, L.; Markarian, T.; Lopez, A. i wsp. Comparative Study of Lung Ultrasound and Chest Computed Tomography Scan in the Assessment of Severity of Confirmed COVID-19 Pneumonia. *Intensive Care Med.* 2020, 1707–1713, doi:10.1007/s00134-020-06186-0.
- Casella, F.; Barchiesi, M.; Leidi, F. i wsp. Lung Ultrasonography: A Prognostic Tool in Non-ICU Hospitalized Patients with COVID-19 Pneumonia. *Eur J Intern Med.* 2021, 34–40, doi:10.1016/j.ejim.2020.12.012.
- Peixoto, A.; Costa, R.; Uzun, R. i wsp. Applicability of Lung Ultrasound in COVID-19 Diagnosis and Evaluation of the Disease Progression: A Systematic Review. *Pulmonology*. 2021, 529–562, doi:10.1016/j.pulmoe.2021.02.004.
- Tung-Chen, Y.; Ossaba-Vélez, S.; Acosta Velásquez, K. i wsp. The Impact of Different Lung Ultrasound Protocols in the Assessment of Lung Lesions in COVID-19 Patients: Is There an Ideal Lung Ultrasound Protocol? *J Ultrasound*. 2022, 483– 491, doi:10.1007/s40477-021-00610-x.
- 148. Soldati, G.; Smargiassi, A.; Inchingolo, R. i wsp. Proposal for International Standardization of the Use of Lung Ultrasound for Patients With COVID-19: A Simple, Quantitative, Reproducible Method. *J Ultrasound Med.* 2020, 1413–1419, doi:10.1002/jum.15285.
- 149. Brenner, D.J.; Hall, E.J. Computed Tomography An Increasing Source of Radiation Exposure. *N Engl J Med* 2007, 357, 2277–2284, doi:10.1056/NEJMra072149.
- 150. Hendrick, R.E. Radiation Doses and Cancer Risks from Breast Imaging Studies. *Radiology* 2010, 257, 246–253, doi:10.1148/radiol.10100570.
- 151. Lahham, A.; ALMasri, H.; Kameel, S. i wsp. ESTIMATION OF FEMALE RADIATION DOSES AND BREAST CANCER RISK FROM CHEST CT EXAMINATIONS. *Radiation Protection Dosimetry* 2018, *179*, 303–309, doi:10.1093/rpd/ncx283.
- 152. Smith-Bindman, R. Radiation Dose Associated With Common Computed Tomography Examinations and the Associated Lifetime Attributable Risk of Cancer. *Arch Intern Med* 2009, *169*, 2078, doi:10.1001/archinternmed.2009.427.
- 153. Chaganti, S.; Gernier, P.; Balachandran, A. i wsp. Automated Quantification of CT Patterns Associated with COVID-19 from Chest CT. *Radiol Artif Intell* 2020, doi:10.1148/ryai.2020200048.
- 154. Barssoum, K.; Victor, V.; Salem, A. i wsp. Echocardiography, Lung Ultrasound, and Cardiac Magnetic Resonance Findings in COVID-19: A Systematic Review. *Echocardiography.* 2021, 1365–1404, doi:10.1111/echo.15152.

- 155. Gaspardone, C.; Meloni, C.; Preda, A. i wsp. Lung Ultrasound in COVID-19 A Role Beyond the Acute Phase? *J Ultrasound Med.* 2021, 503–511, doi:10.1002/jum.15425.
- 156. Gil-Rodríguez, J.; Pérez de Rojas, J.; Aranda-Laserna, P. i wsp. Ultrasound Findings of Lung Ultrasonography in COVID-19: A Systematic Review. *Eur J Radiol.* 2022, doi:10.1016/j.ejrad.2022.110156.
- 157. Clofent, D.; Polverino, E.; Felipe, A. i wsp. Lung Ultrasound as a First-Line Test in the Evaluation of Post-COVID-19 Pulmonary Sequelae. *Front Med (Lausanne)*. 2022, doi:10.3389/fmed.2021.815732.
- 158. Giovannetti, G.; De Michele, L.; De Ceglie, M. i wsp. Lung Ultrasonography for Long-Term Follow-up of COVID-19 Survivors Compared to Chest CT Scan. *Respir Med.* 2021, doi:10.1016/j.rmed.2021.106384.
- 159. Russo, G.; Flor, N.; Casella, F. i wsp. Lung Ultrasound in the Follow-up of Severe COVID-19 Pneumonia: Six Months Evaluation and Comparison with CT. *Intern Emerg Med.* 2022, 1–8.
- Demi, L.; Mento, F.; Di Sabatino, A. i wsp. Lung Ultrasound in COVID-19 and Post-COVID-19 Patients, an Evidence-Based Approach. *J Ultrasound Med.* 2022, 2203– 2215, doi:10.1002/jum.15902.
- 161. Warrick, J.H.; Bhalla, M.; Schabel, S.I. i wsp. High Resolution Computed Tomography in Early Scleroderma Lung Disease. *J Rheumatol* 1991, *18*, 1520–1528.
- Watanabe, A.; So, M.; Iwagami, M. i wsp. One-year Follow-up CT Findings in COVID -19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Respirology* 2022, 27, 605–616, doi:10.1111/resp.14311.
- 163. Gargani, L.; Romei, C.; Bruni, C. i wsp. Lung Ultrasound B-Lines in Systemic Sclerosis: Cut-off Values and Methodological Indications for Interstitial Lung Disease Screening. *Rheumatology* 2022, 61, SI56–SI64, doi:10.1093/rheumatology/keab801.
- 164. Gutierrez, M.; Ruta, S.; Clavijo-Cornejo, D. i wsp. The Emerging Role of Ultrasound in Detecting Interstitial Lung Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Joint Bone Spine* 2022, 89, 105407, doi:10.1016/j.jbspin.2022.105407.
- 165. Huang, Y.; Liu, T.; Huang, S. i wsp. Screening Value of Lung Ultrasound in Connective Tissue Disease Related Interstitial Lung Disease. *Heart & Lung* 2023, 57, 110–116, doi:10.1016/j.hrtlng.2022.09.011.
- 166. Wang, Y.; Gargani, L.; Barskova, T. i wsp. Usefulness of Lung Ultrasound B-Lines in Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease: A Literature Review. *Arthritis Res Ther* 2017, *19*, 206, doi:10.1186/s13075-017-1409-7.
- 167. Snène, H.; Attia, M.; Mrassi, H. i wsp. The Warrick Score for the Evaluation of Chest CT Scan Manifestations of Rheumatoid Arthritis. In Proceedings of the ILD / DPLD of known origin; European Respiratory Society, September 7 2020; p. 3546.
- Song, G.G.; Bae, S.-C.; Lee, Y.H. Diagnostic Accuracy of Lung Ultrasound for Interstitial Lung Disease in Patients with Connective Tissue Diseases: A Meta-Analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2016, 34, 11–16.

- 169. Pitsidianakis, G.; Vassalou, E.E.; Vasarmidi, E. i wsp. Performance of Lung Ultrasound for Monitoring Interstitial Lung Disease. *J of Ultrasound Medicine* 2022, *41*, 1077–1084, doi:10.1002/jum.15790.
- 170. Makhlouf, H.; Hasan, A. B-Lines: Transthoracic Chest Ultrasound Signs Useful in Assessment of Interstitial Lung Diseases. *Ann Thorac Med* 2014, *9*, 99, doi:10.4103/1817-1737.128856.
- 171. Vassalou, E.E.; Raissaki, M.; Magkanas, E. i wsp. Modified Lung Ultrasonographic Technique for Evaluation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Lateral Decubitus Position: Lung Ultrasonography for Pulmonary Fibrosis: Decubitus Position. J Ultrasound Med 2017, 36, 2525–2532, doi:10.1002/jum.14297.
- 172. Vassalou, E.E.; Raissaki, M.; Magkanas, E. i wsp. Lung Ultrasonography in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evaluation of a Simplified Protocol With High-Resolution Computed Tomographic Correlation: Lung US in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Simplified Protocol. J Ultrasound Med 2018, 37, 689–696, doi:10.1002/jum.14406.

## **10.SPIS TABEL**

Tabela 1.
Struktura wieku pacjentów w grupie badanej32
Tabela 2.
BMI w badanej grupie pacjentów34
Tabela 3.
Choroby towarzszące w grupie badanej36
Tabela 4.
Charakterystyka stosowanej tlenoterapii wśród badanej grupy oraz sposobu leczenia niewydolności oddechowej
Tabela 5.
Podsumowanie metod potwierdzenia zakażenia SARS-CoV-2 w badanej grupie39
Tabela 6.
Charakterystyka zgłaszanych objawów klinicznych w badanej grupie40
Tabela 7.
Odstęp czasowy (w dniach) oceny chorych od zachorowania41
Tabela 8.
Podsumowanie punktacji skali ultrasonograficznej51
Tabela 9.
Tabela przedstawiającą ilość i wartość procentową występowania zmian w tomografii komputerowej w ocenie I
Tabela 10.
Tabela przedstawiającą ilość i wartość procentową występowania zmian w tomografii komputerowej w ocenie II
Tabela 11.
Tabela przedstawiającą ilość i wartość procentową występowania zmian w tomografii komputerowej w ocenie III

#### Tabela 12.

Tabela przedstawiającą ilość i wartość pro	ocentową występowania zmian w tomo	ografii
komputerowej we wszystkich badaniach ła	ącznie	58

#### Tabela 13.

Charakterystyka całkowitego zajęcia płuc przez zacienienia matowej szyby .....60

#### Tabela 14.

Charakterystyka zajęcia poszczególnych płatów płuc przez zacienienia mat	owej szyby
w ocenie I	61

## Tabela 15.

Charakterystyka zajęcia poszczególnych płatów płuc przez zacienienia ma	towej szyby
w ocenie II	63

#### Tabela 16.

#### Tabela 17.

Rozmieszczenie zmian o typie zagęszczeń podopłucnowych o wielkości >2,5mm i <10mm w poszczególnych obszarach badanych wraz z wartością procentową.......65

#### Tabela 18.

#### Tabela 19.

#### Tabela 20.

#### Tabela 21.

#### Tabela 22.

Rozmieszczenie	zmian (	o typie	linii I	w poszcz	zególnych	obszarach	badanych	wraz z
wartością procer	1tową						•••••	70

#### Tabela 23.

	Rozmieszczenie zmian o typie "white lung" w poszczególnych obszarach ł wraz z wartością procentową	badanych
Т	Fabela 24.	

Rozmieszczenie	ntynu w o	nhienei wraz	z wartościa	procentows	, ,	72
Rozimeszczenie	piynu w O	plucine wraz	Z wartoscią	procentowa	1	12

#### Tabela 25.

Rozmieszczenie zmian o typie zagęszczeń podopłucnowych <2,5mm w poszczególnych obszarach badanych wraz z wartością procentową.......73

#### Tabela 26.

Rozmieszczenie zmian o typie zagęszczeń podopłucnowych o wielkości >2,5mm i <10mm w poszczególnych obszarach badanych wraz z wartością procentową......74

#### Tabela 27.

Rozmieszczenie zmian o typie zagęszczeń podopłucnowych >10mm w poszczególnych obszarach badanych wraz z wartością procentową......75

#### Tabela 28.

#### Tabela 29.

#### Tabela 30.

#### Tabela 31.

#### Tabela 32.

Rozmieszczenie płynu w opłucnej wraz z wartością procentową......80

#### Tabela 33.

Podsumowanie	stwierdzanych	zmian w	vraz z ich	wartością	procentową	w ocenie I
i ocenie II		•••••				

## Tabela 34.

Charakterystyka	wyników	skali	punktowej	badania	ultrasonograficznego	płuc
w kolejnych kontr	rolnych bad	laniach				82

## Tabela 35.

# **11. SPIS RYCIN**

Rycina 1.
Histogramy przedstawiające rozkład wieku dla poszczególnych płci33
Rycina 2.
Wykresy skrzynkowe przedstawiające rozkład wieku dla poszczególnych płci33
Rycina 3.
Histogramy przedstawiające rozkład BMI dla poszczególnych płci35
Rycina 4.
Wykresy skrzynkowe przedstawiające rozkład BMI dla poszczególnych płci35
Rycina 5.
Wykres słupkowy przedstawiający podział pacjentów na palących i niepalących oraz podział z uwzględnieniem płci pacjentów
Rycina 6.
Wykres słupkowy przedstawiający charakterystykę stosowanej tlenoterapii wśród badanej grupy
Rycina 7.
Wykres słupkowy przedstawiający charakterystykę wykonanych testów39
Rycina 8.
Wykres słupkowy przedstawiający częstość zgłaszanych objawów40
Rycina 9.
Wykresy skrzynkowe ilustrujące odstęp czasowy (w dniach) wykonania badań kontrolnych od zachorowania na COVID-1942
Rycina 10.
Podział klatki piersiowej na badane obszary44
Rycina 11.
Prawidłowy obraz: artefakty linii A w przekroju pionowym45
Rycina 12.
Prawidłowy obraz: artefakty linii A w przekroju poprzecznym46

# Rycina 13.

Nierówna linia opłucnej46
Rycina 14.
Nierówna linia opłucnej47
Rycina 15.
Przerwana linia opłucnej47
Rycina 16.
Zagęszczenie podopłucnowe <2,5mm
Rycina 17.
Zagęszczenie podopłucnowe z wychodzącą linią C, <2,5mm48
Rycina 18.
Zagęszczenie podopłucnowe o wymiarach >2,5mm i <10mm49
Rycina 19.
Zagęszczenie podopłucnowe >2,5mm i <10mm49
Rycina 20.
Wiele nakładających się zagęszczeń, >3 linie B50
Rycina 21.
Zagęszczenia podopłucnowe o wymiarach >10mm50
Rycina 22.
Niepoliczalne nachodzące się na siebie linie B, zniekształcona linia opłucnej, cechy włóknienia, "white lung"51
Rycina 23.
Zapis raportu z programu Simens Pulmonary Density54
Rycina 24.
Wykres słupkowy przedstawiający rozkład zmian w tomografii komputerowej59
Rycina 25.
Wykresy skrzynkowe przedstawiające charakterystyke zajęcia poszczególnych płatów

Wykresy skrzynkowe przedstawiające charakterystykę zajęcia poszczególnych płatów płuc przez zacienienia matowej szyby w ocenie I......62

## Rycina 26.

Wykresy skrzynkowe p	rzedstawiające ch	arakterystykę z	zajęcia pos	szczególnych	płatów
płuc przez zacienienia m	natowej szyby w o	cenie II			62

### Rycina 27.

#### Rycina 28.

Wykres punktowy przedstawiający	korelację liniową	ų wszystkich par badań	USG i TK
klatki piersiowej			

#### Rycina 29.

Wykres punktowy przedstawiający korelację liniową dla oceny I......85

#### Rycina 30.

Wykres punktowy przedstawiający korelację liniową dla oceny II......85

#### Rycina 31.

Wykres krzywej ROC dla punktacji ultrasonograficznej i wartości zac	cienień matowej
szyby >10%	

## Rycina 32.

## Rycina 33.

Wykres krzywej ROC dla punktacji ultrasonograficznej i stwierdzanych v	w TK klatki
piersiowej cech włóknienia	