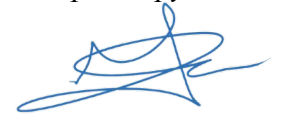


На правах рукописи



Фан Девид Викторович

Особенности одышки при COVID-19

3.1.29. Пульмонология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Неклюдова Галина Васильевна

Официальные оппоненты:

Айсанов Заурбек Рамазанович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт непрерывного образования и профессионального развития, кафедра пульмонологии, профессор кафедры

Зайцев Андрей Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, главный пульмонолог

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

Защита диссертации состоится « 24 » ноября 2025 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.33 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « ___ » _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук



Мартirosян Нарине Степановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Вспышка новой коронавирусной инфекции COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019) стала вызовом и испытанием для систем здравоохранения во всем мире. Несмотря на то, что к настоящему времени накоплено достаточно сведений об эпидемиологии, патогенезе, клинических и функциональных проявлениях, осложнениях и последствиях COVID-19, тем не менее остается большое количество нерешенных вопросов (А.М. Голубев и соавт., 2021; С. Huang et al., 2020).

Для заболевания, вызванного SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), характерен широкий спектр проявлений со стороны различных органов и систем, однако основным органом-мишенью для данного вируса являются легкие. Сложные патоморфологические изменения, обусловленные SARS-CoV-2, могут приводить к формированию гипоксемической дыхательной недостаточности (М. Ackermann. et al., 2020; W.J. Wiersinga et al., 2020).

Общепризнано и клинически доказано, что артериальная гипоксемия является предиктором клинического ухудшения состояния пациентов с COVID-19 и летального исхода (Р.Р. Liu et al., 2020). Поэтому диагностика гипоксемии и ее клинических проявлений является чрезвычайно важным аспектом ведения больных с COVID-19-ассоциированным поражением легких.

Одним из важных клинических проявлений нарушения газотранспортной функции легких является одышка. Однако выраженность одышки может не соответствовать степени гипоксемической дыхательной недостаточности. Имеются сведения о том, что некоторые пациенты с обширным повреждением легких и артериальной гипоксемией на фоне COVID-19 не предъявляли жалоб на одышку (феномен «немая» гипоксемия) (Д.А. Дорошенко и соавт., 2021). К сожалению, выраженность одышки в этих случаях может приводить к недооценке тяжести состояния и, как следствие, к неадекватной диагностике и лечению больных (И.В. Буйневич и соавт., 2020).

Распространенность феномена «немой» гипоксемии при COVID-19 до конца не известна. К сожалению, на данный момент нет единого мнения о механизмах формирования и критериях определения этого состояния (П.В. Глыбочко и соавт., 2020).

Таким образом, на сегодняшний день клиническая значимость одышки и феномена «немой» гипоксемии при COVID-19-ассоциированном поражении легких до конца не изучена. Остается нерешенным вопрос, возможно ли использовать оценку одышки для прогнозирования неблагоприятных исходов при данной патологии?

В связи с вышесказанным актуальным является анализ особенностей одышки при инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (М.Н. Алехин и соавт., 2021; S. Lentz et al., 2020). Актуальность данного вопроса послужила причиной проведения настоящего исследования и определила его цель.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время имеется большое количество опубликованных данных, описывающих значимость клинических проявлений COVID-19. Изучены многообразные связи клинических проявлений, структурных изменений легких и функциональных характеристик при COVID-19-ассоциированном поражении легких.

Кроме того, обсуждаются различные теории о воздействии вируса SARS-CoV-2 на рецепторы эндотелия, хемо- и барорецепторы каротидного гломуса, о влиянии на центральные механизмы регуляции вентиляции, однако результаты этих исследований не систематизированы и преимущественно носят пилотный характер (Acute Respiratory Distress Syndrome Network, 2000). Исследований, посвященных детальному анализу особенностей одышки при новой коронавирусной инфекции, недостаточно. Имеются немногочисленные исследования, посвященные феномену отсутствия одышки при артериальной гипоксемии на фоне выраженных изменений легочной паренхимы при новой коронавирусной инфекции. Имеющаяся информация неоднозначна и в некоторых вопросах противоречива. Обсуждаются вопросы не только патогенеза этого явления, но и терминологии (P.K. Chan et al., 2006). Недостаточно исследований, анализирующих связь выраженности одышки с функциональными характеристиками легочной вентиляции и легочного газообмена в острый период патологического процесса (Lentz S, 2020).

Вышесказанное не позволяет определить значимость проявления одышки при ведении больных с новой коронавирусной инфекцией. Таким образом, представляется актуальным проведение исследования особенностей одышки при COVID-19-ассоциированном поражении легких в зависимости от функциональных характеристик вентиляционной способности легких, легочного газообмена, активности воспалительного процесса, а также определение клинической и прогностической значимости одышки.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: изучение особенностей одышки, специфичных для новой коронавирусной инфекции, в зависимости от изменений вентиляционной функции легких, легочного газообмена.

Задачи исследования:

1. Оценить распространенность и выраженность одышки у больных с COVID-19-ассоциированным поражением легких в зависимости от изменений вентиляционной функции легких и легочного газообмена.

2. Изучить течение COVID-19-ассоциированного поражения легких в зависимости от особенностей одышки.
3. Определить особенности течения COVID-19-ассоциированного поражения легких, включая структурно-функциональные и лабораторные показатели, у пациентов с артериальной гипоксемией, не предъявляющих жалоб на одышку.
4. Изучить исходы COVID-19-ассоциированного поражения легких в зависимости от изменений вентиляционной функции легких, легочного газообмена и выраженности одышки.

Научная новизна

Проведен детальный анализ выраженности одышки при COVID-19-ассоциированном поражении легких в зависимости от изменений вентиляционной функции легких по данным спирометрии, легочного газообмена, активности воспалительного процесса в острый период заболевания.

Впервые определен уровень клинически значимой одышки по шкале Borg при новой коронавирусной инфекции с поражением легких и представлен сравнительный анализ лабораторных показателей, данных мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и характеристик вентиляционной функции легких у больных с артериальной гипоксемией и без нарушения легочного газообмена в зависимости от наличия клинически значимой одышки.

Определена клиническая и прогностическая значимость одышки по шкале Borg в зависимости от наличия артериальной гипоксемии при поражении легких на фоне COVID-19.

Впервые проведен сравнительный анализ феномена «немой» гипоксемии при COVID-19-ассоциированном поражении легких и при интерстициальных заболеваниях легких, не связанных с вирусной природой поражения легких. Выявлены специфические признаки феномена «немой» гипоксемии при COVID-19-ассоциированном поражении легких.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявленные корреляционные связи выраженности одышки с клиническими, лабораторными и функциональными показателями, а также с длительностью госпитализации демонстрируют то, что оценка одышки по шкале Borg в острый период заболевания является информативным методом и неотъемлемой частью комплексного исследования при COVID-19-ассоциированном поражении легких.

При COVID-19-ассоциированной пневмонии клинически значимым уровнем одышки при ее оценке по шкале Borg следует считать значение выше 1 балла, что подтверждено статистически значимыми отличиями клинико-лабораторных, функциональных и инструментальных параметров, а также длительностью госпитализации больных с одышкой и без клинически значимой одышки.

При COVID-19-ассоциированном поражении легких независимыми факторами наличия клинически значимой одышки по шкале Borg является снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) (% долж.) и увеличение альвеолярно-артериального градиента по кислороду ($P(A-a)O_2$), а наличие сопутствующих хронических болезней сердца и сосудов в стадии компенсации снижает вероятность её обнаружения. Таким образом, выявление клинически значимой одышки позволяет предполагать наличие и прогрессирование снижения ФЖЕЛ и увеличение $P(A-a)O_2$, а наличие в анамнезе хронических заболеваний сердца и сосудов может приводить к недооценке выраженности одышки, что важно учитывать при наблюдении и лечении данной категории больных.

У больных с «немой» гипоксемией менее выраженные изменения показателей вентиляционной функции легких предполагают патофизиологические изменения, которые характеризуются относительно сохраненным комплаенсом легких, ограниченным объемом внутрилегочного шунтирования, возможно, дисфункцией гипоксемической вазоконстрикции, отсутствием чрезмерного увеличения мертвого пространства, а применение pron-position и Continuous Positive Airway Pressure могут быть эффективными у данных больных. Более глубокое понимание патофизиологических особенностей формирования артериальной гипоксемии у разных категорий больных позволит улучшить ведение больных с COVID-19-ассоциированным поражением легких.

Несмотря на кажущееся благополучие (лучшие показатели вентиляционной функции легких и отсутствие одышки), исходы заболевания у больных с феноменом «немой» гипоксемии не отличаются от больных с одышкой и гипоксемией, что демонстрирует важность выделения данной категории больных. Наблюдение за этими больными следует проводить не только в острый период заболевания, но и в постгоспитальном периоде, поскольку к моменту выписки из стационара сохраняется снижение PaO_2 , и этот показатель статистически значимо не отличается от больных с одышкой и гипоксемией.

В данном диссертационном исследовании проведен сравнительный анализ феномена «немая» гипоксемия при COVID-19 и интерстициальных заболеваниях легких (ИЗЛ) с развитием гипоксемии. Выявлены специфические признаки данного феномена, характерные для COVID-19-ассоциированного поражения легких.

В данной работе получены новые практические и теоретические данные, учет которых может быть важным для будущих прикладных и фундаментальных исследований.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в рамках клинического наблюдательного исследования. До начала исследования пациентами было подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании. В соответствии с критериями включения, невключения и исключения

из исследования в научно-исследовательскую работу были отобраны 134 пациента с COVID-19-ассоциированной пневмонией (основная группа). 26 добровольцев вошли в контрольную группу и 80 пациентов с ИЗЛ – в группу сравнения.

Согласно дизайну исследования, пациентам были выполнены стандартные лабораторные, инструментальные, а также специфические лабораторные и функциональные методы исследования в установленные сроки. После завершения сбора информации была сформирована база данных и произведен адекватный современный статистический анализ. Методы статистической обработки данных соответствовали поставленным целям и задачам исследования.

Протокол проведения научного исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) №17-24 от 05.07.2024 г.

Положения, выносимые на защиту

1. Выраженность одышки, оцениваемая по шкале Borg, коррелирует с лабораторными маркерами острого воспаления, структурно-функциональными характеристиками поражения легочной ткани и изменениями легочного газообмена. Независимыми факторами риска развития клинически значимой одышки по шкале Borg при COVID-19-ассоциированном поражении легких являются снижение ФЖЕЛ (% долж.) и увеличение $P(A-a)O_2$, а также отсутствие хронических заболеваний сердца и сосудов.
2. Отсутствие связи между степенью тяжести одышки и PaO_2 указывает на различные паттерны сочетания выраженности одышки и нарушения легочного газообмена, которые характеризуются индивидуальными особенностями клинического течения COVID-19-ассоциированного поражения легких.
3. При COVID-19-ассоциированном поражении легких структурно-функциональные показатели поражения легких (данные МСКТ, ФЖЕЛ, $P(A-a)O_2$) ассоциированы с клиническими исходами заболевания. Увеличение выраженности одышки повышает шанс последующего назначения кислородотерапии. Исходы заболевания при «немой» гипоксемии не отличаются от больных с одышкой и гипоксемией.
4. Феномен «немая» гипоксемия является объективным признаком, который может определяться при инфекции SARS-CoV-2.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.29. Пульмонология, пунктам 2 «Клинические, биохимические, биофизические, иммунологические исследования системы защиты органов дыхания в норме и при различных патологических состояниях» и 5 «Изучение показаний, эффективности и механизмов терапии болезней органов

дыхания, совершенствование тактики и стратегии терапии и профилактики болезней органов дыхания, медико-социальной реабилитации больных, разработка новых лечебных препаратов с использованием методов клинической фармакологии» направлений исследований.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность данных и результатов исследования подтверждается достаточной выборкой, логичным дизайном исследования, использованием современных лабораторно-инструментальных диагностических методов, применением обоснованных статистических методов обработки данных.

Результаты диссертационного исследования были представлены к обсуждению на Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2023), Российском национальном конгрессе «Человек и Лекарство» (Москва, 2023).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 1703/2025 от 17 марта 2025 года).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования используются в практической деятельности отделения пульмонологии Университетской клинической больницы №4 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Национального медицинского исследовательского центра по профилю «пульмонология», ГБУЗ МО «Наро-Фоминская больница» и включены в учебный процесс кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автор принимал участие в планировании исследования, в разработке целей и задач исследования. Автором лично проведен поиск и анализ литературы по проблеме диссертации, отбор больных, организация исследования, сбор анамнестических и клинических данных, выполнение функциональных тестов, формирование базы данных, проведение статистического анализа методами описательной статистики, анализ результатов исследования, оформление работы. В соавторстве участвовал в подготовке статей к публикации.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 4 печатные работы, в том числе 3 оригинальные научные статьи в изданиях, включенных в международную базу Scopus, 1 иная публикация.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 133 страницах компьютерного текста, состоит из введения, 4 глав (обзора литературы, материала и методов, результатов исследования, обсуждения полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, словаря терминов, списка литературы, который включает 208 источников (30 – отечественных, 178 – зарубежных), 5 приложений. Работа иллюстрирована 29 рисунками (3 рисунка в приложениях) и 17 таблицами (2 таблицы в приложениях).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на кафедре пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор, академик РАН С.Н. Авдеев) ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (ректор – д.м.н., профессор, академик РАН П.В. Глыбочко) на базе Университетской клинической больницы № 4 (главный врач – к.м.н. М.Т. Чернов) и Национального медицинского исследовательского центра по профилю «пульмонология» (директор – д.м.н., профессор, академик РАН С.Н. Авдеев).

Протокол проведения научного исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) №17-24 от 05.07.2024 г.

Пациенты. При проведении настоящего исследования соблюдались принципы Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (пересмотр 2013 г.) и Всеобщей декларации о биоэтике и правах человека (ЮНЕСКО, 2005 г.).

Были проанализированы клинические данные пациентов, госпитализированных с COVID-19 в Университетскую клиническую больницу №4 Сеченовского Университета в период с апреля 2020 года по март 2022 года. Из них 247 пациентов соответствовали критериям включения: подтвержденная методом полимеразной цепной реакции инфекция SARS-CoV-2, наличие КТ-признаков вирусной пневмонии, возраст старше 18 лет, согласие на участие в исследовании.

После оценки на соответствие критериям невключения (наличие тяжелых соматических или когнитивных нарушений, декомпенсация хронических заболеваний, инфаркт миокарда в анамнезе с несохраненной фракцией выброса и/или дилатацией левых отделов сердца, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, черепно-мозговые травмы, тромбоэмболия

легочной артерии в анамнезе, отказ от участия в исследовании) в исследование были включены 143 пациента.

В ходе исследования дополнительно исключались наблюдения при отсутствии полной клинико-функциональной информации, неудовлетворительном выполнении спирометрии, выявлении бактериальной инфекции, декомпенсации хронических заболеваний, отказе от участия в исследовании или невозможности сбора данных в связи с тяжелым состоянием пациента.

В результате основную группу исследования составили 134 пациента (Рисунок 1).

Общая характеристика пациентов основной группы представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Клиническая, лабораторная и инструментальная характеристика пациентов основной группы

Параметры	COVID-19-ассоциированная пневмония (n=134)
Пол (М), n (%)	81 (60,4)
Возраст, лет	62,0 (47,8–68,0)
ИМТ, кг/м ²	28,6 (25,6–32,1)
Курение, n (%)	44 (32,8)
Сопутствующая патология, n (%):	
• болезни сердца и сосудов	65 (48,5)
• болезни легких	14 (10,4)
• ожирение	50 (37,3)
• СД	16 (11,9)
Одышка, mMRC, балл	1 (0–2)
Одышка, Borg, балл	0 (0–3)
Borg, n (%):	
• Borg-0	76 (56,7)
• Borg-1	10 (7,5)
• Borg-2	11 (8,2)
• Borg-3	10 (7,5)
• Borg-4	18 (13,4)
• Borg-5	7 (5,2)
• Borg-6	2 (1,5)
ЧДД, /мин	19 (16–21)
ЧСС, /мин	76 (67–86)
SpO ₂ , %	94,8 (90,5–96,3)
МСКТ, n (%):	
• МСКТ-1	38 (28,4)
• МСКТ-2	73 (54,5)
• МСКТ-3	22 (16,4)
• МСКТ-4	1 (0,7)
PaO ₂ , мм рт. ст.	74,0 (60,0–82,0)
PaCO ₂ , мм рт. ст.	36,0 (33,2–40,0)
pH	7,43 (7,40–7,46)
PaO ₂ ≤ 60 мм рт. ст., n (%)	47 (35,1)

Продолжение Таблицы 1

Параметры	COVID-19-ассоциированная пневмония (n=134)
PetCO ₂ , мм рт. ст.	30,9 (28,7–33,4)
P(A-a)O ₂ , мм рт. ст.	31,2 (23,5–42,7)
альвV _D /V _T , %	13,8 (12,2–15,5)
ФЖЕЛ, %долж.	85,5 (66,0–99,0)
ОФВ ₁ , %долж.	80,0 (64,8–93,3)
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	0,77 (0,72–0,82)
ЛГ, n (%)	24 (17,9)
Д-димер, мг/л	0,63 (0,37–1,28)
СРБ, мг/л	66,2 (24,4–114,5)
Респираторная поддержка:	
• O ₂ -терапия, n (%)	52 (38,8)
• НИВЛ, n (%)	19 (14,2)
• ИВЛ, n (%)	5 (3,7)
Исходы:	
• Перевод в ОРИТ, n (%)	10 (7,5)
• Летальный исход, n (%)	6 (4,5)
Длительность госпитализации, дни	11 (8–15)
Примечание: ИМТ – индекс массы тела; СД – сахарный диабет; ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; SpO ₂ – сатурация кислородом; РаО ₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови; РаСО ₂ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови; PetCO ₂ – парциальное давление углекислого газа в выдыхаемом воздухе в конце выдоха; альвV _D /V _T – доля альвеолярного мертвого пространства в дыхательном объеме; ОФВ ₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду; ЛГ – легочная гипертензия; СРБ – С-реактивный белок; НИВЛ – неинвазивная искусственная вентиляция легких; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии	

В контрольную группу вошли 26 человек (Рисунок 1): 17 женщин (65,4%) и 9 мужчин (34,6%) — сотрудники Университетской клинической больницы №4 и слушатели программ дополнительного профессионального образования на кафедре пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета.

Все участники были без острых и декомпенсированных хронических сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний легких и психоневрологических нарушений. Контролируемая артериальная гипертензия легкого течения выявлена у 11 человек (42,3%), компенсированный СД — у 2 (7,7%).

По данным рентгенографии, функционального исследования легких и эхокардиографии (ЭхоКГ) клинически значимых изменений сердца и легких не выявлено. Гемоглобин — в пределах нормы. Возраст статистически значимо не отличался от основной группы ($p = 0,078$).

В группу сравнения вошли 80 пациентов с интерстициальными заболеваниями легких (Рисунок 1), наблюдающихся в НМИЦ по профилю «пульмонология» и в Университетской клинической больнице №4 Сеченовского Университета. Данные пациентов были случайным образом отобраны из электронной базы и обезличены перед включением в исследование. Среди

них идиопатический легочный фиброз диагностирован у 22 человек (27,8%), неспецифическая интерстициальная пневмония — у 13 (16,5%), гиперчувствительный пневмонит — у 45 (55,7%).

Работа выполнена в рамках одноцентрового наблюдательного исследования, которое состояло из 3 этапов (Рисунок 1):

- 1 этап – общая характеристика одышки у больных с COVID-19-ассоциированным поражением легких (поперечное исследование, проспективное когортное исследование, исследование «случай-контроль»);
- 2 этап – анализ взаимоотношения артериальной гипоксемии и одышки (исследование «случай-контроль» и проспективное когортное исследование);
- 3 этап – оценка и анализ феномена «немой» гипоксемии у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких и интерстициальными изменениями легочной ткани невирусного генеза (исследование «случай-контроль» и поперечное исследование).

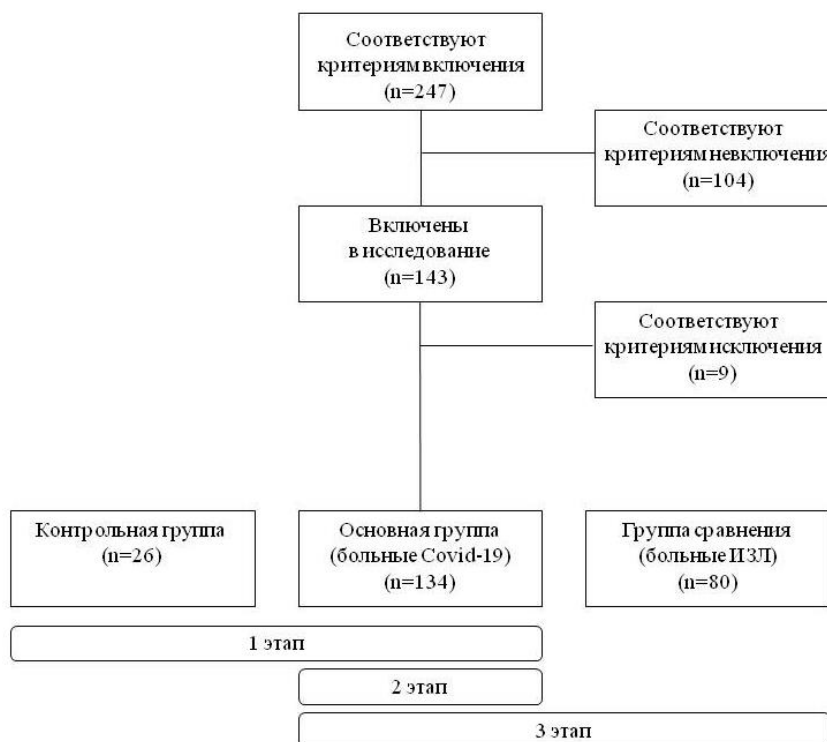


Рисунок 1 – Этапы и дизайн исследования

Методы исследования

По утвержденному протоколу были проведены следующие диагностические процедуры:

- **оценка выраженности одышки по шкале Borg** путем прохождения валидизированного опросника;
- **оценка сатурации крови кислородом (SpO₂) с помощью** пальчикового пульсоксиметра Choicemmed MD300C2 (Бейджинг Чойс Электроник Технолоджи Ко., Лтд, КНР);

- **оценка газового состава артериальной крови** проводилась на приборе Cobas B 123 (Roche Diagnostics Ltd. Швейцария). Забор крови из лучевой артерии в специальный шприц, содержащий гепарин, производился в палате. Состояние, при котором $PaO_2 \leq 60$ мм рт. ст., расценивали как артериальную гипоксемию;
- **лабораторные исследования** (С-реактивный белок (СРБ) и Д-димер);
- **МСКТ** выполнялась при поступлении в стационар, результаты оценивались рентгенологом-экспертом. Исследования проводились на томографах Aquilion Prime (Toshiba, Япония) и Asteion Multi S4 (Toshiba, Япония). По данным МСКТ производилась оценка объема поражения легочной ткани: МСКТ-0 – отсутствие характерных проявлений поражений легких; МСКТ-1 – объем поражения легочной ткани составлял менее 25% паренхимы легких; МСКТ-2 – 26–50%; МСКТ-3 – 50–75%; МСКТ-4 – >75% паренхимы легких. Клинико-функциональные и лабораторные данные собирались в минимальные сроки после МСКТ для обеспечения их тесной связи с клинической картиной;
- **спирометрия** выполнялась с использованием прибора MicroLab (CareFusion, Великобритания), соответствующего ГОСТ Р ИСО 26782–2016. Исследование проводилось с соблюдением санитарно-эпидемиологических норм и мер предотвращения инфицирования пациентов и персонала (Рекомендации РРО, 2020);
- **ЭхоКГ** проводилась по стандартной методике с использованием ультразвукового сканера Epiq7 (Philips, Нидерланды). Легочная гипертензия диагностировалась при систолическом давлении в легочной артерии выше 35 мм рт. ст. по данным не менее трех сердечных циклов;
- **капнометрия** проводилась по стандартной методике с использованием портативного капнометра CapnoQuant 9040 (Энвитек-Висмар ГмбХ, Германия). Определяли максимальное парциальное давление CO_2 в конце спокойного выдоха ($PetCO_2$). На основе данных капнометрии и газового состава артериальной крови рассчитывали альв V_D/V_T и $P(A-a)O_2$ по формулам:

$$\text{альв } V_D/V_T = (PaCO_2 - PetCO_2) / PaCO_2$$

$$P(A-a)O_2 = (FiO_2 \times (P_{атм} - P_{H_2O}) - PaCO_2 / 0,8) - PaO_2,$$

где FiO_2 — фракция кислорода во вдыхаемом воздухе (0,21); $P_{атм}$ — атмосферное давление; P_{H_2O} — 47 мм рт. ст. при 37°C; PaO_2 и $PaCO_2$ — парциальные давления O_2 и CO_2 в артериальной крови; $PetCO_2$ — парциальное давление CO_2 в выдыхаемом воздухе в конце выдоха.

Перед выпиской из стационара проводился повторный сбор клинико-функциональных и лабораторных показателей, а также данных МСКТ. При летальном исходе в анализ были включены последние из имеющихся данных.

Статистический анализ. Анализ данных выполнялся в IBM SPSS Statistics v.26. Нормальность распределения проверяли тестом Шапиро–Уилка. Из-за отклонения большинства переменных от нормального распределения непрерывные данные представлены как медиана

(Me) и интерквартильный размах (Q1–Q3). Качественные признаки приведены в абсолютных и относительных (%) значениях.

Для сравнения количественных данных между группами использовали U-критерий Манна–Уитни (несвязанные выборки) и критерий Вилкоксона (связанные выборки), при множественных сравнениях — критерий Краскела–Уоллиса. Качественные признаки сравнивали χ^2 -критерием Пирсона или точным тестом Фишера (при $n < 5$).

Связь между признаками оценивали с помощью непараметрического метода ранговой корреляции Спирмена. Влияние факторов на вероятность события определяли с помощью логистической регрессии (результаты представлены как отношение шансов (ОШ), 95% доверительного интервала (ДИ), уровень статистической значимости (p)).

Диагностическую значимость признаков оценивали ROC-анализом (результаты представлены как площадь под кривой (AUC), 95% ДИ, p); оптимальная точка отсечения определялась по наибольшему индексу Юдена с расчетом чувствительности и специфичности.

Тесты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика одышки в зависимости от клинических, лабораторных и инструментальных параметров больных с COVID-19-ассоциированным поражением легких

В основную группу исследования были включены 81 (60,4%) мужчина и 53 (39,6%) женщины. Медиана возраста пациентов составила 62,0 (47,8–68,0) года, ИМТ – 28,6 (25,6–32,1) кг/м². На момент исследования 44 (32,8%) больных были курильщиками. Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто отмечались хронические заболевания сердца и сосудов (65 (48,5%) больных, при этом гипертоническая болезнь – у 55 (41,0%) пациентов), хронические заболевания легких (14 (10,4%) больных), ожирение (50 (37,3%) пациентов), СД (16 (11,9%) больных). Реже отмечены хроническая болезнь почек (4 (3,0%) пациента) и онкологические заболевания (4 (3,0%) пациента).

В представленной выборке наиболее часто определялись изменения паренхимы легких, соответствующие МСКТ-2 (Рисунок 2).

Медиана СРБ в основной группе исследования была значительно увеличена и составила 66,2 (24,4–113,8) мг/л, а медиана Д-димера была повышена до 0,63 (0,37–1,28) мг/л.

По данным спирометрии рестриктивный паттерн нарушения вентиляционной функции легких выявлен у 46 (34,3%) больных, обструктивный паттерн – у 18 (13,4%) больных, обструктивно-рестриктивный паттерн – у 8 (6%) больных. Нормальные показатели спирометрии были определены у 62 (46,3%) больных (Рисунок 3).

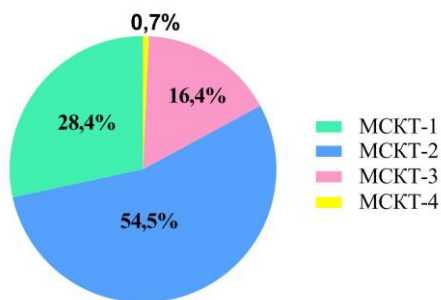


Рисунок 2 – Распределение объема поражения легочной ткани по данным МСКТ в основной выборке пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких

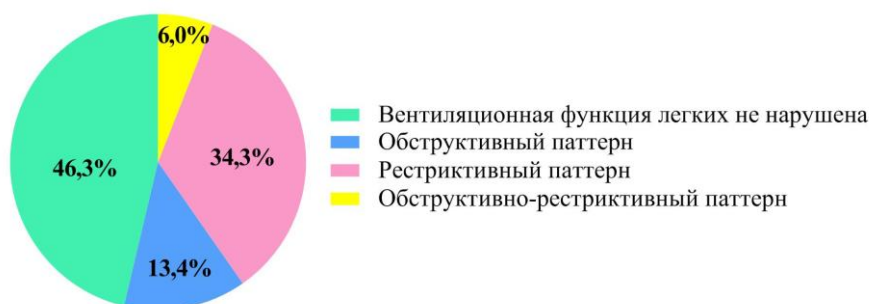


Рисунок 3 – Характеристика вентиляционной функции легких в основной выборке пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких

У 35,1% больных была выявлена артериальная гипоксемия. ЛГ определена у 17,9% больных.

При лечении больных представленной выборки возникла необходимость в применении респираторной поддержки: наиболее часто была использована O₂-терапия (38,8%) и НИВЛ (14,2%).

Длительность госпитализации составила 11 (8–15) дней, а госпитальная летальность регистрировалась в 4,5% случаев.

76 (56,7%) больных не предъявляли жалобы на одышку. Остальные 58 (43,3%) больных жаловались на одышку по шкале Borg от 1 до 6 баллов, при этом наиболее часто (13,4%) одышка по шкале Borg была оценена в 4 балла (Рисунок 4).

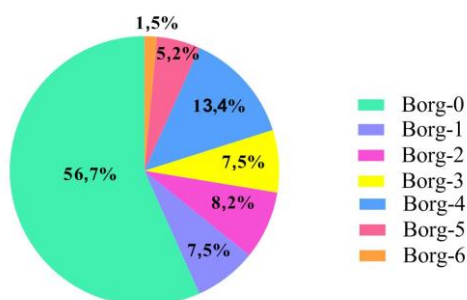


Рисунок 4 – Распределение выраженности одышки по шкале Borg в основной выборке пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких

При сравнительном анализе выявлены статистически значимые отличия объема поражения паренхимы легких по данным МСКТ, уровню СРБ и D-димера в крови, длительности госпитализации больных при разной степени выраженности одышки по шкале Borg.

Корреляционный анализ показал, что интенсивность одышки (по шкале Borg) увеличивалась с ростом СРБ ($r = 0,258$; $p = 0,003$), D-димера ($r = 0,228$; $p = 0,010$), объема поражения легких по МСКТ ($r = 0,266$; $p = 0,002$), а также при снижении ФЖЕЛ ($r = -0,327$; $p < 0,001$) и ОФВ1 ($r = -0,374$; $p < 0,001$). Одышка сопровождалась увеличением ЧДД ($r = 0,351$; $p < 0,001$), снижением $P_{et}CO_2$ ($r = -0,316$; $p < 0,001$) и P_aCO_2 ($r = -0,233$; $p = 0,007$), а также ростом альвеолярного мертвого пространства (V_D/V_T , $r = 0,187$; $p = 0,033$) и градиента $P(A-a)O_2$ ($r = 0,210$; $p = 0,016$).

В исследовании не выявлено статистически значимой корреляционной связи выраженности одышки с величиной P_aO_2 ($r = -0,104$; $p = 0,238$). Логистический регрессионный анализ также не обнаружил статистически значимую взаимосвязь выраженности одышки и наличия артериальной гипоксемии (ОШ=1,099 (95%ДИ: 0,905–1,334), $p = 0,340$).

ROC-анализ определил диагностическую значимость оценки одышки по шкале Borg для прогнозирования снижения ФЖЕЛ $< 80\%$ и поражения легочной ткани $\geq 25\%$ по МСКТ. AUC составила 0,624 (95% ДИ: 0,525–0,722; $p = 0,015$) и 0,638 (95% ДИ: 0,539–0,736; $p = 0,013$), соответственно.

При Borg $\geq 1,5$ баллов чувствительность и специфичность для диагностики снижения ФЖЕЛ составили 50,0% и 74,4%, соответственно; при Borg $\geq 0,5$ балла — 53,6% и 64,1%, соответственно. Для объема поражения легких $\geq 25\%$ при Borg $\geq 1,5$ баллов чувствительность — 43,8%, специфичность — 84,2%; при Borg $\geq 0,5$ балла — 50,0% и 73,7%, соответственно.

Логистический регрессионный анализ показал, что увеличение выраженности одышки по шкале Borg на 1 балл повышал вероятность последующего назначения кислородотерапии в 1,3 раза (ОШ=1,307; 95% ДИ: 1,074–1,591; $p = 0,008$).

Снижение ФЖЕЛ, увеличение $P(A-a)O_2$ и объема поражения легких по МСКТ повышали вероятность назначения кислородотерапии и перевода на НИВЛ. Нарастание $P(A-a)O_2$ ассоциировалось с риском перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а увеличение объема поражения легочной паренхимы — с вероятностью летального исхода (Таблица 2).

В исследовании определена статистически значимая связь выраженности одышки и длительности госпитализации ($r = 0,381$; $p < 0,001$).

С учетом субъективного характера одышки не исключается ее наличие при отсутствии структурно-функциональных изменений сердца и легких. У лиц контрольной группы, не имевших нарушений со стороны легких и сердца, психических расстройств и при нормальном

уровне гемоглобина, выраженность одышки по шкале Borg составила 0 (0–1). Таким образом, обобщая полученные результаты, клинически значимым уровнем одышки целесообразно считать ее выраженность более 1 балла по шкале Borg (в последующем изложении такие больные обозначены как пациенты с одышкой).

Таблица 2 – Логистический регрессионный анализ связи изменений вентиляционной функции легких, легочного газообмена, объема поражения легочной паренхимы по данным МСКТ и исходов заболевания, применения респираторной поддержки

Параметры	ОШ	95%ДИ	p
Летальный исход	1,021	0,982–1,062	0,286
Перевод в ОРИТ	0,982	0,953–1,013	0,247
О ₂ -терапия	0,976	0,960–0,993	0,007
НИВЛ	0,969	0,945–0,993	0,012
ИВЛ	1,024	0,981–1,069	0,283
		P(A-a)O ₂ (мм рт. ст.)	
Летальный исход	1,022	0,962–1,086	0,480
Перевод в ОРИТ	1,064	1,013–1,119	0,014
О ₂ -терапия	1,240	1,154–1,333	<0,001
НИВЛ	1,048	1,008–1,089	0,017
ИВЛ	1,031	0,966–1,100	0,362
		МСКТ (ст.)	
Летальный исход	3,758	1,097–12,877	0,035
Перевод в ОРИТ	1,985	0,783–5,036	0,149
О ₂ -терапия	2,428	1,387–4,251	0,002
НИВЛ	2,184	1,060–4,503	0,034
ИВЛ	2,944	0,805–10,763	0,103

Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что клинически значимая одышка при COVID-19-ассоциированном поражении легких связана со снижением ФЖЕЛ и повышением P(A-a)O₂. При наличии компенсированных хронических сердечно-сосудистых заболеваний больные реже предъявляли жалобы на клинически значимую одышку (Таблица 3).

Таблица 3 – Результаты однофакторного и многофакторного логистического регрессионного анализа для оценки факторов риска развития клинически значимой одышки

Показатель	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Возраст, лет	0,984	0,960–1,008	0,181	1,017	0,977–1,058	0,419
Болезни сердца и сосудов, Да	0,570	0,278–1,167	0,124	0,202	0,060–0,686	0,010
Болезни легких, Да	0,455	0,120–1,717	0,245	0,296	0,056–1,573	0,153
СД, Да	0,717	0,237–2,173	0,557	0,638	0,126–3,222	0,586
Ожирение, Да	1,753	0,849–3,619	0,129	1,458	0,540–3,936	0,456

Продолжение Таблицы 3

Показатель	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
ЛГ, Да	1,092	0,438–2,725	0,850	2,510	0,746–8,443	0,137
СРБ, мг/л	1,005	1,000–1,011	0,058	1,002	0,995–1,009	0,535
Д-димер, мг/л	1,546	0,923–2,589	0,098	1,081	0,583–2,006	0,805
РаО ₂ , мм рт. ст.	0,976	0,949–1,005	0,105	1,081	0,995–1,174	0,067
Р(А-а)О ₂ , мм рт. ст.	1,042	1,011–1,074	0,008	1,106	1,020–1,200	0,015
ФЖЕЛ, % долж.	0,960	0,942–0,980	<0,001	0,969	0,944–0,996	0,022
МСКТ, ст.	2,411	1,370–4,245	0,002	1,874	0,838–4,192	0,126

У больных с клинически значимой одышкой регистрировалось статистически значимо более частое назначение кислородотерапии ($p=0,009$) и большая продолжительность госпитализации (13,0 (11,0–18,0)) дней против 10,0 (8,0–13,0) дней, соответственно ($p < 0,001$)).

Взаимоотношение артериальной гипоксемии и одышки

Распределение больных основной группы в зависимости от наличия/отсутствия артериальной гипоксемии и клинически значимой одышки представлено на Рисунке 5.



Рисунок 5 – Распределение больных основной группы в зависимости от наличия/отсутствия артериальной гипоксемии и одышки

У больных без артериальной гипоксемии ощущение одышки сопровождалось увеличением ЧДД ($p < 0,001$) и меньшими значениями $P_{et}CO_2$ ($p=0,060$). У данной категории больных при одышке регистрировались достоверно более высокие концентрации СРБ ($p=0,002$) и Д-димера ($p=0,023$), больший объем поражения легочной паренхимы по МСКТ ($p=0,007$) и меньшие значения ФЖЕЛ ($p < 0,001$) (Рисунки 6, 7) и $ОФВ_1$ ($p < 0,001$).

ЛГ у данной категории больных определялась практически в равных долях: у пациентов с одышкой – в 17,9% случаев, у пациентов без клинически значимой одышки – в 16,9% случаев.

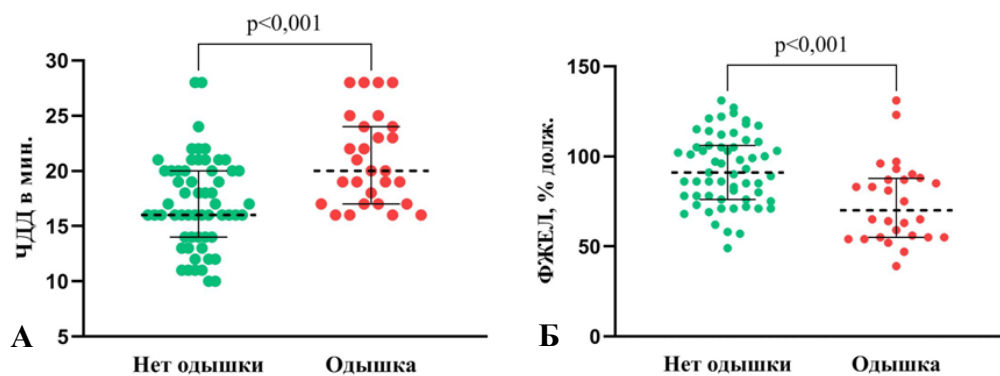


Рисунок 6 – Статистически значимые различия ЧДД (в мин) (А), ФЖЕЛ (% долж.) (Б) у больных с одышкой и без клинически значимой одышки при $PaO_2 > 60$ мм рт. ст.

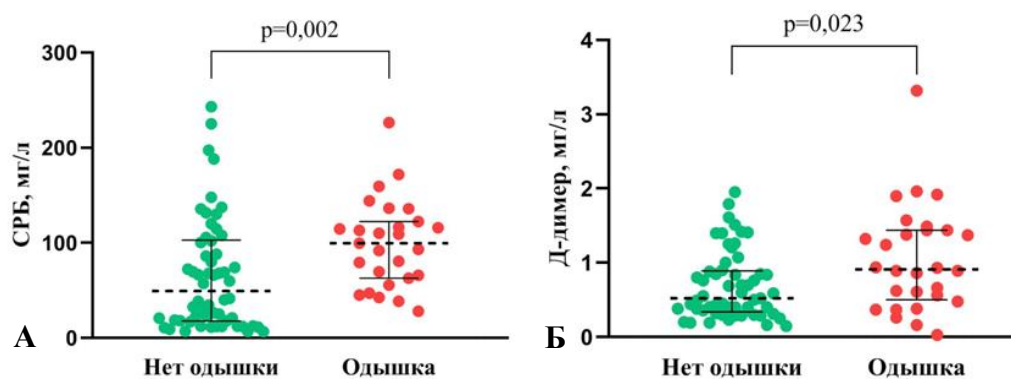


Рисунок 7 – Статистически значимые различия концентрации СРБ (А) и Д-димера (Б) в крови больных с одышкой и без клинически значимой одышки при $PaO_2 > 60$ мм рт. ст.

Наличие клинически значимой одышки при $PaO_2 > 60$ мм рт. ст. ассоциировано с увеличением концентрации СРБ и Д-димера, с увеличением объема поражения паренхимы легких по данным МСКТ, с уменьшением ФЖЕЛ (% долж.) и увеличением $P(A-a)O_2$. Однако результаты многофакторного логистического регрессионного анализа демонстрируют, что независимым фактором риска развития клинически значимой одышки у больных с $PaO_2 > 60$ мм рт. ст. явилось уменьшение ФЖЕЛ (% долж.), в то время как концентрации СРБ и Д-димера в крови таковыми не являлись (Таблица 4).

Таблица 4 – Результаты однофакторного и многофакторного логистического регрессионного анализа для оценки факторов риска развития клинически значимой одышки по шкале Borg у больных с $PaO_2 > 60$ мм рт. ст.

Показатель	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Возраст, лет	0,988	0,960–1,017	0,402	1,019	0,969–1,070	0,469
Болезни сердца и сосудов, Да	0,716	0,287–1,788	0,475	0,257	0,053–1,253	0,093
Болезни легких, Да	0,891	0,212–3,741	0,875	0,451	0,055–3,698	0,458
СД, Да	0,765	0,187–3,135	0,710	0,363	0,033–4,034	0,409
Ожирение, Да	2,141	0,843–5,439	0,109	1,312	0,343–5,026	0,692
СРБ, мг/л	1,008	1,000–1,015	0,048	1,003	0,994–1,012	0,527

Продолжение Таблицы 4

Показатель	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Д-димер, мг/л	3,061	1,275–7,354	0,012	1,281	0,385–4,262	0,686
РаО ₂ , мм рт. ст.	0,962	0,904–1,023	0,215	1,075	0,924–1,251	0,347
P(A-a)O ₂ , мм рт. ст.	1,066	1,003–1,134	0,041	1,121	0,967–1,300	0,130
ФЖЕЛ, % долж.	0,957	0,933–0,982	0,001	0,962	0,925–0,999	0,046
МСКТ, ст.	3,028	1,462–6,274	0,003	1,804	0,598–5,441	0,295

Несмотря на то, что при поступлении в стационар у данных пациентов РаО₂ > 60 мм рт. ст., наличие клинически значимой одышки увеличивало вероятность последующего назначения кислородотерапии в 5,5 раза (ОШ=5,500 (95%ДИ: 1,492–20,278), p=0,010), а длительность госпитализации у данной категории больных была достоверно больше по сравнению с больными без одышки (12,0 (10,0–17,3) дней против 9,0 (8,0–12,3) дней, соответственно (p=0,002)).

У больных, у которых при госпитализации отмечалась одышка без артериальной гипоксемии, несмотря на достоверное снижение СРБ (с 99,5 (62,9–122,3) мг/л до 3,0 (0,9–4,8) мг/л; p=0,016) и D-димера (с 0,91 (0,46–1,46) мг/л до 0,39 (0,30–0,41) мг/л; p=0,047) к моменту выписки из стационара, прирост ФЖЕЛ был статистически незначим (p=0,453) (Рисунок 8), сохранялись статистически значимо меньшие значения этого показателя по сравнению с больными, исходно не предъявлявшими жалоб на одышку (76,0 (60,0–88,0) % долж. против 97,0 (80,5–115,0) % долж., соответственно (p=0,033)). Длительность госпитализации достоверно не отличалась от таковой у пациентов с гипоксемией и одышкой — 12,0 (10,0–17,3) суток против 15,0 (12,0–19,0) суток (p=0,078).

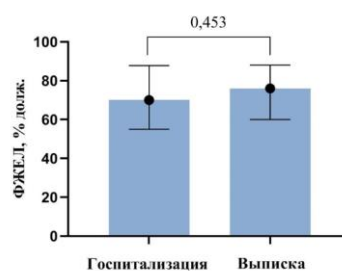


Рисунок 8 – Динамика ФЖЕЛ (% долж.) у больных с РаО₂ > 60 мм рт. ст. и клинически значимой одышкой

У больных с артериальной гипоксемией отсутствие клинически значимой одышки («немая» гипоксемия) сопровождалось статистически значимо меньшей ЧДД (p=0,027) и более высокими значениями PetCO₂(p=0,001) и РаСО₂(p=0,023) (Рисунок 9), альвV_D/V_T и P(A-a)O₂ были достоверно ниже (13,9 (11,3–15,4)% против 17,8 (14,0–19,5)% (p=0,015) и 43,7 (37,7–47,2) мм рт. ст. против 46,7 (43,7–50,8) мм рт. ст. (p=0,032), соответственно) по сравнению с пациентами с артериальной гипоксемией и одышкой.

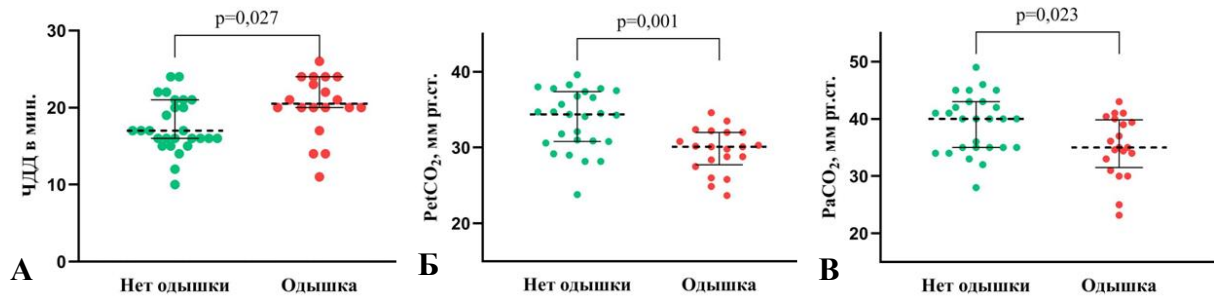


Рисунок 9 – Статистически значимые различия ЧДД (А), PetCO₂ (Б) и PaCO₂ (В) у больных с артериальной гипоксемией

Логистический регрессионный анализ не выявил связи феномена «немой» гипоксемии с наличием сопутствующих заболеваний (хронические заболевания сердца и сосудов ($p=0,073$), легких ($p=0,999$), СД ($p=0,627$), ожирение ($p=0,770$)) и ЛГ ($p=0,898$), концентрацией СРБ ($p=0,574$) и Д-димера ($p=0,883$).

При артериальной гипоксемии между подгруппами не выявлено значимых различий в объеме поражения легочной ткани по МСКТ, однако у больных с одышкой ФЖЕЛ была достоверно ниже (65,5 (52,5–87,5) % долж. против 87,5 (71,3–93,5) % долж., соответственно ($p=0,028$)), а длительность госпитализации достоверно больше (15,0 (12,0–19,0) суток против 11,0 (10,0–14,3) суток, соответственно ($p=0,007$)).

При артериальной гипоксемии не выявлено статистически значимой связи одышки с назначением кислородотерапии ($p=0,424$), переводом в ОРИТ ($p=0,424$), проведением НИВЛ ($p=0,636$), ИВЛ ($p=0,998$) и летальностью ($p=0,998$). Следовательно, несмотря на менее выраженные функциональные изменения и отсутствие клинически значимой одышки, исходы заболевания у больных с «немой» гипоксемией не отличаются от пациентов с одышкой и гипоксемией.

На момент выписки из стационара между подгруппами не выявлено статистически значимых различий клинических, инструментальных и лабораторных показателей, включая PaO₂: 67,0 (64,0–71,5) мм рт. ст. у пациентов без клинически значимой одышки и 69,5 (61,3–74,0) мм рт. ст. у пациентов с одышкой ($p=0,558$).

Феномен «немая» гипоксемия у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких и интерстициальными изменениями легочной ткани невирусного генеза

На данном этапе исследования было проведено сравнение больных с COVID-19-ассоциированным поражением легких (основная группа) и больных ИЗЛ (группа сравнения).

Сравнительный анализ выраженности артериальной гипоксемии у больных с COVID-19-ассоциированным поражением легких и ИЗЛ не выявил статистически значимых

различий: медиана PaO_2 составила 74,0 (60,0–82,0) мм рт. ст. в основной группе и 69,9 (59,0–83,8) мм рт. ст. в группе сравнения ($p=0,631$). Артериальная гипоксемия определялась с равной частотой (35,1% в основной группе и 36,3% в группе сравнения, ($p=0,871$)).

В обеих исследуемых группах корреляционный анализ не выявил статистически значимую связь выраженности одышки и PaO_2 (при COVID-19-ассоциированном поражении легких: $r = -0,104$; $p=0,238$; при ИЗЛ: $r = -0,066$; $p=0,637$). В отличие от больных ИЗЛ, у пациентов основной группы определялась статистически значимая корреляционная связь выраженности одышки и величины PaCO_2 (при COVID-19-ассоциированном поражении легких: $r = -0,233$; $p=0,007$; при ИЗЛ: $r = -0,152$; $p=0,267$).

У больных с ИЗЛ по сравнению с пациентами основной группы ФЖЕЛ была статистически значимо ниже (64,0 (52,0–79,0) % долж. против 85,5 (66,0–99,0) % долж., соответственно ($p<0,001$)) и значительно чаще выявлялась ЛГ (61,3% против 17,9%, соответственно ($p<0,001$)). При этом у пациентов с ИЗЛ ЛГ была связана со снижением PaO_2 (ОШ=0,958; 95% ДИ: 0,921–0,996; $p=0,033$), тогда как у больных основной группы подобной связи не обнаружено (ОШ=0,998; 95% ДИ: 0,964–1,034; $p=0,932$).

У больных с COVID-19-ассоциированным поражением легких «немая» гипоксемия встречалась в 1,3 раза чаще, чем у больных с ИЗЛ, однако эти различия не были статистически значимыми ($p=0,347$).

При COVID-19-ассоциированном поражении легких у больных с «немой» гипоксемией PaCO_2 составляло 40,0 (35,0–43,0) мм рт. ст., что достоверно выше по сравнению с больными с одышкой и артериальной гипоксемией (35,0 (31,5–39,9) мм рт. ст.) ($p=0,023$); ЧДД была достоверно ниже (16,5 (15,8–20,5) в мин. против 20,5 (20,0–24,0) в мин., соответственно ($p=0,027$)). У больных с ИЗЛ статистически значимых различий по PaCO_2 (39,0 (34,0–42,0) мм рт. ст. против 37,0 (32,0–44,0) мм рт. ст., соответственно ($p=0,834$)) и ЧДД (22,5 (22,0–24,3) в мин. против 22,0 (21,5–24,3) в мин., соответственно ($p=0,575$)) не выявлено (Рисунок 10).

Обратная закономерность выявлена по ИМТ: при COVID-19-ассоциированном поражении легких различия между больными с «немой» гипоксемией (29,4 (27,4–32,7) $\text{кг}/\text{м}^2$) и гипоксемией с одышкой (28,7 (24,3–33,0) $\text{кг}/\text{м}^2$) статистически не значимы ($p=0,373$). В то же время у больных с ИЗЛ ИМТ был достоверно выше при «немой» гипоксемии (32,4 (31,1–36,7) $\text{кг}/\text{м}^2$ против 24,6 (21,8–28,8) $\text{кг}/\text{м}^2$, соответственно ($p=0,003$)) (Рисунок 10).

Логистический регрессионный анализ демонстрирует, что у больных основной группы «немая» гипоксемия ассоциирована с большими значениями PaCO_2 (ОШ=1,158 (95%ДИ: 1,019–1,315); $p=0,025$). В свою очередь, у больных ИЗЛ выявлена ассоциация «немой» гипоксемии с большими значениями ИМТ (ОШ=1,380 (95%ДИ: 1,058–1,801); $p=0,017$).

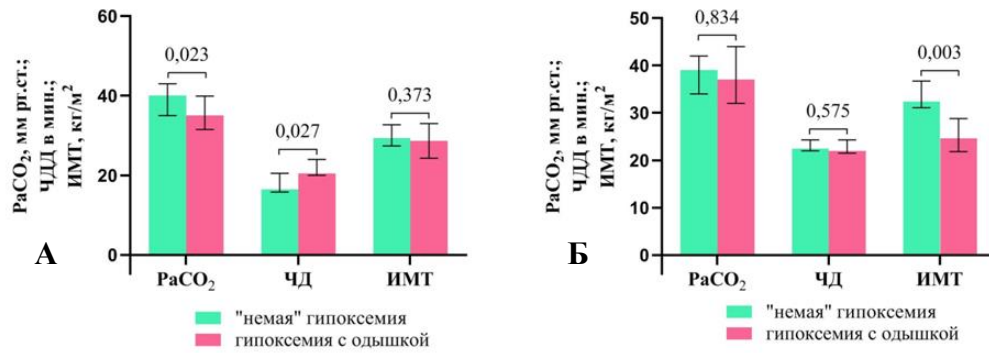


Рисунок 10 – Параметры PaCO₂, ЧДД и ИМТ у больных с «немой» гипоксемией и гипоксемией с клинически значимой одышкой при COVID-19-ассоциированном поражении легких (А) и ИЗЛ (Б)

ВЫВОДЫ

1. При госпитализации 43,3% больных с COVID-19-ассоциированным поражением легких предъявляли жалобы на одышку от 1 до 6 баллов по шкале Borg, при этом увеличение выраженности одышки происходило по мере повышения концентрации СРБ и Д-димера в крови, увеличения объема поражения легочной ткани по данным МСКТ, уменьшения ФЖЕЛ (% долж.). Нарастание одышки происходило параллельно с увеличением P(A-a)O₂, однако не выявлено статистически значимой корреляционной связи выраженности одышки и величины PaO₂.
2. Независимыми факторами риска развития клинически значимой одышки по шкале Borg при COVID-19-ассоциированном поражении легких является снижение ФЖЕЛ (% долж.) и увеличение P(A-a)O₂. Наличие в анамнезе хронических заболеваний сердца и сосудов в стадии компенсации может приводить к недооценке выраженности одышки.
3. При PaO₂ > 60 мм рт. ст. больные с клинически значимой одышкой характеризовались более тяжелым течением заболевания, что проявлялось в статистически значимо большем объеме поражения легочной ткани по данным МСКТ, уровне СРБ и Д-димера в крови и меньших значениях ФЖЕЛ (% долж.). К моменту выписки из стационара не выявлено статистически значимого прироста ФЖЕЛ, и этот показатель был достоверно ниже по сравнению с больными, исходно не предъявлявшими жалоб на одышку. Длительность госпитализации таких больных была сопоставима с больными, у которых отмечалась артериальная гипоксемия с одышкой.
4. Несмотря на то, что при артериальной гипоксемии у больных с одышкой и без клинически значимой одышки («немая» гипоксемия) не выявлены статистически значимые различия концентрации СРБ и Д-димера в крови, объема поражения легочной ткани по данным МСКТ, однако у больных с «немой» гипоксемией наблюдаются более сохраненные показатели вентиляционной функции легких и меньшая продолжительность госпитализации.
5. При COVID-19-ассоциированном поражении легких приверженность к кислородотерапии и перевод больного на НИВЛ ассоциированы со снижением ФЖЕЛ, увеличением P(A-a)O₂ и

объема поражения легочной паренхимы по данным МСКТ. Вероятность перевода больных в ОРИТ связана с увеличением $P(A-a)O_2$, а вероятность летального исхода – с увеличением объема поражения легочной паренхимы по данным МСКТ.

6. Независимо от уровня PaO_2 увеличение выраженности одышки по шкале Borg на 1 балл повышает шанс последующего назначения кислородотерапии в 1,3 раза. Даже у больных без артериальной гипоксемии наличие клинически значимой одышки повышает вероятность последующей приверженности к кислородотерапии в 5,5 раза.

7. При артериальной гипоксемии отсутствие одышки не меняет исходы заболевания, а именно, вероятность последующей кислородотерапии ($p=0,424$), проведения НИВЛ ($p=0,636$), перевода в ОРИТ ($p=0,424$), проведения ИВЛ ($p=0,998$), летального исхода ($p=0,998$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При COVID-19-ассоциированном поражении легких клинически значимым уровнем одышки целесообразно считать ее выраженность более 1 балла по шкале Borg.

2. Оценка одышки должна проводиться совместно с определением газового состава артериальной крови или пульсоксиметрией.

3. Пациенты с феноменом «немой» гипоксемии также нуждаются в наблюдении на постгоспитальном этапе, поскольку наряду с больными с гипоксемией и одышкой на момент выписки из стационара сохраняют PaO_2 на уровне < 75 мм рт. ст.

4. После госпитализации необходимо наблюдение за структурно-функциональным состоянием легких у пациентов без гипоксемии, но с клинически значимой одышкой, поскольку на момент выписки из стационара медиана ФЖЕЛ у данной категории больных сохраняется на уровне < 80 % от должного значения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гипоксемия без одышки при COVID-19 / **Д.В. Фан**, Г.В. Неклюдова, З.Г.М. Берикханов, С.Н. Авдеев // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17. – № 20. – С. 172–179.
2. Немая гипоксемия – специфический признак COVID-ассоциированной пневмонии? / Г.В. Неклюдова, **Д.В. Фан**, Н.В. Трушенко, Г.С. Нуралиева, З.Г. Берикханов, С.Н. Авдеев // **Медицинский совет**. – 2024. – Т. 18. – № 9. – С. 144–150. [**Scopus**]
3. Структурно-функциональный статус сердечно-сосудистой и дыхательной систем, психоэмоциональные нарушения у пациентов с COVID-19 на момент выписки из стационара / И.С. Комарова, Н.В. Мухина, С.А. Рачина, Г.В. Неклюдова, Т.А. Мирсагатов, Х.С. Дельмаева, **Д.В. Фан** // **Профилактическая медицина**. – 2024. – Т. 27. – № 5. – С. 60–68. [**Scopus**]
4. **Фан, Д.В.** Одышка при COVID-ассоциированном поражении легких / Г.В. Неклюдова, **Д.В. Фан**, С.Н. Авдеев // **Медицинский совет**. – 2024. – Т. 18. – № 20. – С. 106–114. [**Scopus**]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- % долж. – процент от должного значения
 альв V_D/V_T – доля альвеолярного мертвого пространства в дыхательном объеме
 ДИ – доверительный интервал
 ИВЛ – искусственная вентиляция легких
 ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких
 ИМТ – индекс массы тела
 ЛГ – легочная гипертензия
 МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
 НИВЛ – неинвазивная искусственная вентиляция легких
 ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
 ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду
 ОШ – отношение шансов
 СД – сахарный диабет
 СРБ – С-реактивный белок
 ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
 ЧДД – частота дыхательных движений
 ЧСС – частота сердечных сокращений
 ЭхоКГ – эхокардиография
 AUC – площадь под кривой
 COVID-19 – COronaVirus Disease 2019 / коронавирусная инфекция 2019 года
 FiO₂ – фракция кислорода во вдыхаемом воздухе
 Me – медиана
 n – количество
 p – уровень значимости
 P(A-a)O₂ – альвеолярно-артериальный градиент по кислороду
 P_{атм} – атмосферное давление
 P_aCO₂ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови
 P_aO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови
 P_{et}CO₂ – парциальное давление углекислого газа в выдыхаемом воздухе в конце выдоха
 P_{H2O} – парциальное давление паров воды
 Q1–Q3 – интерквартильный разброс
 SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome related coronavirus-2 / вирус тяжелого респираторного дистресс-синдрома
 SpO₂ – сатурация кислородом