

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Шмидт Анна Евгеньевна

**Оптимизация лечения пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией,
осложненной дыхательной недостаточностью, с использованием виброакустической
легочной терапии и ингаляций гелий-кислородной смеси**

3.1.29. Пульмонология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук
Нуралиева Галиа

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1. Определение и эпидемиология COVID-19	11
1.2. Патогенез COVID-19.....	12
1.3. Клиническая картина COVID-19	16
1.4. Лечение COVID-19.....	17
1.5. Острый респираторный дистресс-синдром и методы респираторной поддержки при COVID-19	19
1.6. Мукоцилиарный клиренс, механизмы его повреждения и терапии при COVID-19	20
1.7. Виброакустическая легочная терапия	26
1.8. Применение ингаляций подогретой гелий-кислородной смеси	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
2.1. Материалы и методы исследования виброакустической легочной терапии.....	34
2.1.1. Дизайн исследования	34
2.1.2. Клиническая характеристика пациентов, включённых в исследование.....	34
2.1.3. Методы исследования.....	35
2.2. Материалы и методы исследования ингаляций подогретой гелий-кислородной смеси.....	38
2.2.1. Дизайн исследования	38
2.2.2. Клиническая характеристика пациентов, включённых в исследование.....	38
2.2.3. Методы исследования.....	39
2.3. Методы статистической обработки	41
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	43
3.1. Результаты исследования применения виброакустической легочной терапии при лечении ковид-ассоциированной пневмонии в условиях стационара	43
3.1.1. Общая характеристика пациентов исследования виброакустической легочной терапии при лечении ковид-ассоциированной пневмонии в условиях стационара.....	43
3.1.2. Результаты применения виброакустической легочной терапии при лечении ковид-ассоциированной пневмонии в условиях стационара в зависимости от исходов заболевания ...	45
3.1.3. ROC-анализ клинико-функциональных показателей применения виброакустической легочной терапии при лечении ковид-ассоциированной пневмонии в условиях стационара	48
3.2. Результаты исследования ингаляций подогретой гелий-кислородной смеси у пациентов с тяжелым течением ковид-ассоциированной пневмонии	50
3.2.1. Общая характеристика пациентов исследования ингаляций подогретой гелий-кислородной смеси.....	50

3.2.2. Динамика клинико-лабораторных показателей пациентов исследования ингаляций подогретой гелий-кислородной смеси	53
3.2.3. Динамика показателей газового состава артериальной крови пациентов исследования ингаляций подогретой гелий-кислородной смеси	55
3.2.4. Сравнение изменения площади поражения легких по результатам компьютерной томографии пациентов исследования ингаляций подогретой гелий-кислородной смеси.....	59
3.3. Предикторы эффективности виброакустической легочной терапии и ингаляций подогретой гелий-кислородной смеси у пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией, осложненной острой дыхательной недостаточностью	60
3.3.1. Предикторы эффективности виброакустической легочной терапии	61
3.3.2. Предикторы эффективности ингаляций подогретой гелий-кислородной смеси	63
3.3.3. Алгоритм дифференцированного применения виброакустической легочной терапии и ингаляций подогретой гелий-кислородной смеси у пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией	64
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ	67
4.1. Обсуждение результатов исследования виброакустической легочной терапии при лечении ковид-ассоциированной пневмонии в условиях стационара	67
4.1.1. Влияние виброакустической легочной терапии на клинические показатели и длительность госпитализации.....	67
4.1.2. Влияние виброакустической легочной терапии на параметры газообмена	68
4.2. Обсуждение результатов исследования ингаляций подогретой гелий-кислородной смеси у пациентов с тяжелым течением ковид-ассоциированной пневмонии	70
4.2.1. Влияние ингаляций подогретой гелий-кислородной смеси на динамику клинико-лабораторных показателей	70
4.2.2. Влияние ингаляций подогретой гелий-кислородной смеси на параметры газообмена	72
4.2.3. Влияние ингаляций подогретой гелий-кислородной смеси на динамику компьютерной томографии	73
4.3. Обсуждение предикторов эффективности виброакустической легочной терапии и ингаляций подогретой гелий-кислородной смеси у пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией, осложненной острой дыхательной недостаточностью	74
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	77
ВЫВОДЫ	80
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	81
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	82
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	84

Приложение А. Шкала одышки mMRC	102
Приложение Б. Визуально-аналоговая шкала одышки	103

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Рост числа тяжёлых случаев COVID-19 с развитием пневмонии и дыхательной недостаточности остаётся серьёзной проблемой интенсивной терапии: у значимой доли пациентов сохраняются выраженные нарушения газообмена, обструкция дыхательных путей и длительная потребность в респираторной поддержке, что обуславливает высокий риск неблагоприятных исходов и значительную нагрузку на ресурсы здравоохранения. В таких условиях поиск дополнительных вспомогательных методов, способных улучшить бронхиальный дренаж, снизить работу дыхания и улучшить газообмен, остаётся клиническим приоритетом [1].

Виброакустическая легочная терапия (ВАЛТ) – неинвазивный метод механической стимуляции грудной клетки, способствующий улучшению мукоцилиарного клиренса, бронхиального дренажа и региональной вентиляции. Благодаря уменьшению объёма секрета и улучшению газообмена, данная методика может быть использована при ковид-ассоциированной пневмонии. Есть сообщения о положительном эффекте применения ВАЛТ в сериях клинических случаев и небольших исследованиях у пациентов с острыми и постинфекционными респираторными нарушениями, вызванными коронавирусной инфекцией. Эти данные указывают на потенциал метода как дополнения к консервативной терапии, однако имеющиеся исследования ограничены по размеру выборок и дизайну [2, 3].

Ингаляции подогретой гелий-кислородной смеси (t-He/O₂) показали свою эффективность при состояниях с повышенным сопротивлением дыхательных путей и нарушенным газообменом. Опубликованные данные демонстрируют потенциальную пользу гелий-кислородной смеси, а отдельные клинические исследования сообщают о положительном влиянии терапии в рамках комплексного лечения коронавирусной инфекции, однако доказательная база остаётся скудной и требует более подробного описания [4, 5].

Таким образом, существует объективная научно-практическая потребность в более подробном изучении эффективности, безопасности и оптимальных протоколов применения ВАЛТ и ингаляций t-He/O₂ у пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией, осложненной дыхательной недостаточностью.

Степень разработанности темы исследования

Исследования по вспомогательным методам респираторной терапии при COVID-19, включая лечение различными газами и методы физиотерапии грудной клетки, имеют чёткое физиологическое обоснование: у многих пациентов с тяжёлым течением ковид-ассоциированной пневмонии отмечается повышенное сопротивление дыхательных путей, нарушение мукоцилиарного клиренса и снижение вентиляции, что теоретически делает методы, улучшающие бронхиальный дренаж (ВАЛТ) и уменьшающие сопротивление дыхательных путей (ингаляции t-He/O₂), потенциально полезными.

Существуют публикации последних лет, описывающие применение ВАЛТ у пациентов с COVID-19 и постковидным синдромом. Были показаны эффекты ВАЛТ на газообмен, что отмечалось в изменении показателей кислотно-щелочного состояния артериальной крови, а также уменьшении выраженности кашля и одышки. Полученные результаты показывают положительную динамику субъективных и инструментальных параметров, однако размеры выборок невелики, а оценки конечных клинических исходов отсутствуют [2, 3].

Об использовании ингаляций подогретой гелий-кислородной смеси имеется множество работ, демонстрирующих эффективность применения метода при обструктивных заболеваниях (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), где доказана способность терапии снижать работу дыхания и сопротивление дыхательных путей. Однако доказательная база при ковид-ассоциированной пневмонии существенно слабее, несмотря на высокую диффузионную способность гелия и улучшение газообмена. Имеются отдельные исследования, описывающие применение ингаляций t-He/O₂ при коронавирусной инфекции, эффекты проявляются в виде улучшения газообмена, ускорения элиминации вируса, улучшения клинических показателей. Однако информация об использовании подогретой гелий-кислородной смеси при лечении ковид-ассоциированной пневмонии тяжелого течения не представлена [5, 6, 7].

Таким образом, имеется физиологическое обоснование и растущий пул небольших клинических и описательных исследований, но отсутствует убедительная многоцентровая рандомизированная доказательная база. ВАЛТ и ингаляции t-He/O₂ могут рассматриваться как перспективные вспомогательные методики, однако текущие данные не позволяют рекомендовать их широкое применение у пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией и дыхательной недостаточностью без дальнейших высококачественных исследований.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: изучить эффективность новых вспомогательных методов (ВАЛТ, ингаляций t-He/O₂) в рамках комплексной терапии ковид-ассоциированной пневмонии, осложненной острой дыхательной недостаточностью, и с их помощью оптимизировать подходы к лечению.

Задачи исследования:

1. Оценить влияние ВАЛТ при лечении ковид-ассоциированной пневмонии в условиях стационара на продолжительность госпитализации.
2. Оценить влияние ВАЛТ при лечении ковид-ассоциированной пневмонии в условиях стационара на выраженность клинических проявлений и параметры газообмена.
3. Оценить влияние ингаляций t-He/O₂ у пациентов с тяжелым течением ковид-ассоциированной пневмонии на клинические и лабораторные показатели.
4. Оценить влияние ингаляций t-He/O₂ у пациентов с тяжелым течением ковид-ассоциированной пневмонии на параметры газообмена и активность разрешения процесса.
5. Выявить предикторы эффективности ВАЛТ и ингаляций t-He/O₂ у пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией, осложненной острой дыхательной недостаточностью.

Научная новизна

Впервые проведена комплексная оценка клинической и функциональной эффективности ВАЛТ и ингаляций t-He/O₂ в составе комплексного лечения пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией, осложненной острой дыхательной недостаточностью. Установлено, что включение ВАЛТ в комплекс стационарной терапии сопровождается сокращением продолжительности госпитализации, уменьшением выраженности одышки и положительной динамикой показателей респираторного статуса. Впервые охарактеризована динамика показателей системного воспалительного и иммунного ответа, оксигенации и газообмена у пациентов с тяжелым течением ковид-ассоциированной пневмонии при применении ингаляций t-He/O₂ в сочетании с НВЛ. Определены клинические ориентиры для дифференцированного выбора исследованных методов немедикаментозной респираторной терапии с учетом исходной степени нарушения оксигенации. Установлено, что уровень SpO₂ при дыхании атмосферным воздухом в покое может использоваться для определения тактики респираторной поддержки: при SpO₂ ≥90% целесообразно рассматривать раннее включение ВАЛТ в комплексную терапию, тогда как при более выраженной гипоксемии и сохранении SpO₂ >84% может рассматриваться применение ингаляций t-He/O₂ в сочетании с НВЛ.

На основании полученных результатов обоснован дифференцированный подход к применению ВАЛТ и ингаляций t-He/O₂ у пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией, осложненной острой дыхательной недостаточностью, с учетом тяжести респираторных нарушений и исходного уровня оксигенации.

Теоретическая и практическая значимость работы

Для оптимизации лечения пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией, осложненной острой дыхательной недостаточностью, продемонстрирована необходимость дифференцированного подхода к выбору методов немедикаментозной респираторной поддержки. В работе оценено влияние ВАЛТ и ингаляций t-He/O₂ на клинические и функциональные показатели дыхания, параметры оксигенации и газообмена, а при тяжелом течении заболевания – на показатели системного воспалительного и иммунного ответа и динамику КТ-признаков поражения легочной ткани.

На основании полученных данных составлен алгоритм и определены подходы к дифференцированному применению ВАЛТ и ингаляций t-He/O₂ в составе комплексной терапии пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией. При отсутствии выраженной гипоксемии раннее включение ВАЛТ может способствовать улучшению показателей дыхания и сокращению продолжительности госпитализации, тогда как при более выраженных нарушениях оксигенации применение t-He/O₂ в сочетании с НВЛ сопровождается улучшением показателей газообмена и респираторного статуса. Установленные ориентиры по исходному уровню SpO₂ позволяют учитывать степень дыхательной недостаточности при выборе метода терапии. Комплексная оценка клинических проявлений, показателей оксигенации и лабораторных параметров позволяет осуществлять динамический контроль эффективности лечения и своевременно корректировать лечебную тактику.

Методология и методы исследования

Исследовательская работа состоит из двух частей, для каждой из которых были созданы отдельные протоколы и сформированы независимые выборки пациентов. Обе части представлены одноцентровым рандомизированным исследованием. В первом исследовании была проведена оценка эффективности ВАЛТ у пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией. В рамках второго исследования проводилось изучение влияния ингаляций t-He/O₂ у пациентов с тяжелым течением ковид-ассоциированной пневмонии.

Положения, выносимые на защиту

1. ВАЛТ уменьшает продолжительность госпитализации при лечении ковид-ассоциированной пневмонии в условиях стационара.
2. ВАЛТ уменьшает выраженность клинических проявлений и улучшает параметры газообмена при лечении ковид-ассоциированной пневмонии в условиях стационара.
3. Ингаляции t-He/O₂ при лечении ковид-ассоциированной пневмонии тяжелого течения наряду со стандартной терапией и неинвазивной вентиляцией легких улучшают клинические и лабораторные показатели.
4. Ингаляции t-He/O₂ при лечении ковид-ассоциированной пневмонии тяжелого течения наряду со стандартной терапией и неинвазивной вентиляцией легких улучшают показатели газообмена и ускоряют процесс разрешения пневмонии.
5. Выраженность гипоксемии является определяющим фактором, влияющим на вероятность достижения клинического эффекта при использовании ВАЛТ и ингаляций t-He/O₂ у пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией, осложненной острой дыхательной недостаточностью.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют Паспорту научной специальности 3.1.29. Пульмонология, направлениям исследований пункта 5: пункт 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».

Степень достоверности и апробация результатов

Высокий уровень достоверности представленных данных обусловлен репрезентативным объемом клинического материала, комплексным подходом к обследованию участников и тщательной интерпретацией первичных результатов. Обоснованность сформулированных заключений обеспечивалась применением современного статистического инструментария, соответствующего современным стандартам доказательной медицины.

Основные положения и результаты диссертационной работы были доложены на Национальном конгрессе с международным участием «Пульмонология XXI века» 06.12.2023,

20.06.2024 (Москва), VII Международном конгрессе по респираторной поддержке 04.09.2025 (Красноярск).

Апробация диссертационной работы состоялась 29.06.2026 года на совместном заседании сотрудников кафедры пульмонологии и кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии имени М.И. Перельмана Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол №2906/2026 от 29.06.2026 г.

Личный вклад автора

Личное участие автора заключается в отборе пациентов, сборе анамнеза, оценке физикального статуса, клинических симптомов, выраженности одышки по различным шкалам, заборе биологического материала для анализа газового состава артериальной крови, проведении процедур ВАЛТ и ингаляций t-He/O₂. Автор формировал базы данных и проводил комплексный статистический анализ полученных результатов, участвовал в подготовке научных публикаций, выступал с докладами по результатам проведенных исследований на всероссийских и международных научных конференциях. Автором проведено корректное оформление текста диссертации, сформулированы практические рекомендации и выводы научно-квалификационной работы.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 3 работы, в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа представлена в объёме 103 страниц печатного текста и имеет последовательную структурную организацию. В состав работы входят введение, четыре тематически взаимосвязанные главы, заключение, выводы, сформулированные по результатам проведённого исследования, а также практические рекомендации. Диссертация включает в себя 24 рисунка, 7 таблиц и список литературы из 190 наименований (из них на русском языке – 30, на иностранном – 160). Два приложения.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Определение и эпидемиология COVID-19

Коронавирусная инфекция (COVID-19) – инфекционное заболевание, вызванное SARS-CoV-2, с широким спектром клинических проявлений от бессимптомного носительства до тяжёлой пневмонии с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) и полиорганной недостаточностью. Эпидемиология и клиническая тяжесть заболевания изменялись в динамике пандемии, что было связано с эволюцией вирусных вариантов, уровнем иммунитета в популяции и активной разработкой методов лечения. Патогенез тяжёлого поражения лёгких – сочетание прямого вирусного цитопатического эффекта и дисрегулируемого воспалительного ответа («цитокиновый шторм», эндотелиальная дисфункция, тромбообразование), приводящее к альвеолярному повреждению и нарушению газообмена. Лечение ковид-ассоциированной пневмонии сочетает противовирусную, патогенетическую, симптоматическую терапию, а также немедикаментозные методы и реабилитационные программы. Несмотря на накопленные знания и эффективные препараты для лечения болезни, остаётся ряд неопределённостей по оптимальным режимам терапии у разных групп пациентов и по долгосрочным последствиям [8].

С момента первого зарегистрированного случая COVID-19 в Ухане (декабрь 2019) вирус SARS-CoV-2 быстро распространился по всему миру. Мета-анализы раннего периода пандемии установили базовое репродуктивное число вируса примерно 3,32 (95 % ДИ 3,24–3,39) при инкубационном периоде около 5,24 дня (95 % ДИ 3,97–6,50) [9]. После появления варианта Omicron в конце 2021 года наблюдалось резкое увеличение числа заболевших, и, как правило, снижение тяжести течения инфекции в популяции с накопленным иммунитетом [10]. Большинство исследований подтверждают, что наиболее частыми симптомами были лихорадка (~84 %), кашель (~62 %) и утомляемость (~39 %) [11].

Глобальная накопленная заболеваемость составила сотни миллионов зарегистрированных случаев, показатель летальности варьировался в разных регионах из-за особенностей популяции, здравоохранения и методов диагностики. На популяционном уровне летальность снизилась с ростом вакцинации и появлением менее патогенных штаммов, но в клинической практике пневмония осталась ведущей причиной госпитализации и гибели пациентов [12].

В отличие от других коронавирусов человека, которые обычно вызывают поражение верхних дыхательных путей и редко затрагивают нижние отделы [13], инфекция SARS-CoV-2 характеризуется широким спектром клинических проявлений. Примерно в 80-85% случаев

заболевание протекает в легкой или бессимптомной форме, тогда как у остальных пациентов развиваются среднетяжелые, тяжелые и критически тяжелые формы инфекции [14]. В структуре осложнений, ассоциированных с SARS-CoV-2, безусловное первенство принадлежит вирусной пневмонии, характеризующейся высоким риском развития дыхательной недостаточности и ОРДС [15, 16]. Многочисленные наблюдения свидетельствуют, что именно данное состояние служит определяющим звеном в цепочке неблагоприятных событий у критических больных и коррелирует с подавляющим большинством фатальных случаев в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [17]. В качестве количественного подтверждения этой тенденции выступают данные обзорных исследований: около четверти всех заболевших переносят инфекцию в тяжелой форме [18].

Согласно результатам анализа эпидемиологических показателей, развитие ОРДС отмечалось приблизительно у одной трети пациентов, нуждавшихся в госпитализации [19]. К числу факторов, ассоциированных с повышенной вероятностью тяжёлого течения заболевания, относились возраст старше 65 лет, наличие коморбидной патологии, а также значимые лабораторные аномалии (лимфопения, повышенный уровень D-димера, С-реактивного белка (СРБ)) [9]. Эпидемиологическая картина пневмонии, вызванной COVID-19, характеризуется высоким потенциалом распространения, значительным числом госпитализаций среди групп риска и изменяющейся динамикой по мере появления новых штаммов вируса и вакцинации населения.

1.2. Патогенез COVID-19

Патогенез COVID-19-ассоциированной пневмонии имеет сложный и многокомпонентный характер. Помимо типичных для вирусного поражения лёгких процессов, связанных с деструкцией альвеолоцитов и развитием воспаления, важную роль играют сосудистые нарушения, проявляющиеся эндотелиопатией и тромбообразованием. Дополнительными звеньями патогенеза являются чрезмерная активация иммунной системы с развитием «цитокинового шторма» и вовлечение системы комплемента. Взаимодействие этих механизмов во многом определяет тяжесть клинических проявлений и прогноз заболевания [20].

SARS-CoV-2 использует рецептор ACE2 и протеазу TMPRSS2 для проникновения в клетки хозяина, эти молекулы экспрессируются альвеолоцитами типа I и II, эндотелиоцитами сосудов, а также эпителиоцитами верхних отделов дыхательных путей. Вовлечение альвеолоцитов II типа приводит к нарушению синтеза сурфактанта, что способствует альвеолярному отёку, коллапсу альвеол и нарушению газообмена – ранним событиями, приближающим ОРДС [21].

Распознавание вируса через рецепторы клеток инициирует секрецию провоспалительных медиаторов: ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и др. У некоторых пациентов наблюдается несбалансированная реакция: ослабленный ранний иммунный ответ и поздняя гиперпродукция провоспалительных цитокинов. Такая диссоциация способствует сохранению вирусной репликации с последующим активным воспалением. Механизмы программируемой клеточной гибели (апоптоз, некроз, пироптоз) участвуют в повреждении эпителия и эндотелия, усугубляя проницаемость сосудистой стенки и альвеолярный выпот [22].

Проникновение SARS-CoV-2 в клетку-мишень инициирует каскад воспалительных реакций. Первичный иммунный ответ включает активацию Т-хелперов, которые начинают активно продуцировать интерферон-гамма, ИЛ-2 и ИЛ-12. Поврежденные вирусом альвеолоциты усугубляют этот процесс, высвобождая интерфероны, цитокины и внутриклеточные компоненты, что в совокупности запускает массивную реакцию с вовлечением других иммунных клеток и может привести к развитию жизнеугрожающего «цитокинового шторма» – ключевого фактора полиорганной недостаточности [23].

Одним из основных патогенетических механизмов развития воспаления является активация Toll-подобных рецепторов клеток при контакте с вирусом. Это приводит к индукции синтеза провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-1 β , продуцируемый моноцитами и макрофагами, а также ИЛ-6, который преимущественно образуется эпителиальными клетками [24]. Провоспалительные цитокины (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) оказывают множественное патофизиологическое воздействие: они увеличивают сосудистую проницаемость, стимулируют экспрессию молекул адгезии и обеспечивают рекрутинг нейтрофилов и моноцитов в очаг поражения [25]. Клинические серийные исследования ранних эпидемических эпизодов описывают корреляцию между уровнем цитокинов и тяжестью заболевания, а также риском развития ОРДС [26].

Вирус-индуцированное повреждение тканей в сочетании с воспалительной реакцией сосудистой стенки и окружающих её структур приводит к развитию эндотелиальной дисфункции и эндотелиита, создающих условия для тромбообразования в микроциркуляторном русле [27]. Нарушение барьерной функции сосудов сопровождается экссудацией жидкости в интерстиций и альвеолярное пространство, что способствует возникновению выраженной гипоксемии, микроангиопатии, микротромбозов и нарастанию явлений дыхательной недостаточности [28].

Инфекция COVID-19 ассоциирована с уникальным профилем коагулопатии: часто отмечают повышенный уровень D-димера, дисбаланс между провоспалительными медиаторами и антикоагулянтной системой, повышенный риск венозной тромбоэмболии. Микротромбы в капиллярах лёгких оказывают существенное влияние на перфузию и газообмен [29].

Коагулопатия, ассоциированная с COVID-19, характеризуется сложными и до конца не установленными механизмами развития. Наиболее вероятной причиной активации системы гемостаза считается выраженный воспалительный ответ, индуцированный цитокинами. Важнейшим звеном данного процесса является эндотелиальная дисфункция, обусловленная как прямым повреждающим действием вируса, так и воздействием провоспалительных медиаторов. Развивающееся поражение эндотелия способствует активации клеточных компонентов гемостаза, включая тромбоциты, моноциты и макрофаги, а также повышению концентрации факторов свертывания. Совокупность указанных изменений приводит к смещению гемостатического баланса в сторону протромботического состояния и повышенному риску тромбообразования [30, 31].

Уровень нейтрофилов часто повышен при тяжёлом течении COVID-19, в связи с чем образуется большое количество нейтрофильных внеклеточных ловушек – это внеклеточные сети из хроматина, бактерицидных белков и окислительных ферментов, которые выделяются нейтрофилами для сдерживания инфекций. Однако избыточная активация нейтрофилов и последующее формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек рассматриваются как один из механизмов, связывающих воспалительную реакцию с развитием эндотелиального повреждения и микротромботических осложнений. Образующиеся внеклеточные структуры могут служить основой для формирования тромбов, усиливать активацию системы комплемента и поддерживать повреждение сосудистого эндотелия. Интенсивность этих процессов характеризуется ассоциацией с рядом лабораторных показателей, в частности с концентрацией СРБ, D-димера, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и абсолютным числом нейтрофилов [32]. Исследования показали колокацию белков SARS-CoV-2 с фрагментами активированного комплемента (C4d, C5b-9) в межальвеолярных перегородках и коже умерших пациентов. Повышенный уровень белков системы комплемента ассоциирован с тяжестью и прогнозом: активация комплемента – мощный усилитель воспаления и тромботического ответа [33].

Тяжелое течение COVID-19 приводит к развитию дыхательной недостаточности, одной из характерных особенностей которой является выраженная гипоксемия. Современные исследования указывают на ведущую роль внутрилёгочного шунта, нарушения вентиляционно-перфузионного соотношения и сосудистой дисфункции в формировании расстройств газообмена [34].

Внутрилёгочный (интраальвеолярный) шунт представляет собой прохождение венозной крови через лёгочные капилляры без адекватной оксигенации вследствие отсутствия или выраженного снижения альвеолярной вентиляции. В условиях воспалительного поражения лёгочной паренхимы данный механизм становится одним из ведущих факторов артериальной гипоксемии. При COVID-19 формирование шунта обусловлено альвеолярным отёком,

накоплением фибринозного экссудата, повреждением альвеолокапиллярной мембраны и коллапсом альвеол. В отличие от классического ОРДС, при COVID-19 значительная часть плохо вентилируемых участков лёгких продолжает активно перфузироваться, что приводит к выраженному шунтированию крови [35, 36]. Результаты исследований свидетельствуют о том, что внутрилёгочный шунт является ключевым фактором тяжёлой гипоксемии при COVID-19. При анализе механизмов развития гипоксемии у пациентов с COVID-19, показано, что величина интраальвеолярного шунта в среднем превышает 15–20% и достоверно коррелирует со снижением PaO_2 и SpO_2 , а также с неблагоприятным исходом заболевания [34].

Помимо внутрилёгочного шунта, существенный вклад в развитие дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 вносит нарушение вентиляционно-перфузионного соотношения, включая как гипоперфузируемые, так и гиперперфузируемые участки лёгочной ткани. Отмечается парадоксальное перераспределение лёгочного кровотока в пользу плохо вентилируемых или невентилируемых областей, что усиливает эффект шунтирования. Данный феномен связывают с гипоксической лёгочной вазоконстрикцией, характерной для SARS-CoV-2-инфекции [35].

Существенной особенностью COVID-19 является выраженное поражение сосудистого русла лёгких. Эндотелиальная дисфункция, микротромбозы, патологический ангиогенез и аномальная вазодилатация приводят к нарушению регуляции лёгочного кровотока. Эти изменения способствуют как формированию внутрилёгочного шунта, так и увеличению мёртвого альвеолярного пространства [36, 37]. Было показано, что в ряде случаев хорошо вентилируемые зоны оказываются гипоперфузированными, тогда как области консолидации сохраняют высокую перфузию. Подобная диссоциация вентиляции и перфузии является важным патогенетическим фактором дыхательной недостаточности при COVID-19.

Дыхательная недостаточность при COVID-19 имеет сложный и многофакторный патогенез. Внутрилёгочный шунт является одним из ведущих механизмов гипоксемии и тесно связан с альвеолярным повреждением, сосудистой дисфункцией и нарушением регуляции лёгочного кровотока. Взаимодействие шунта, несоответствие вентиляции перфузии и микроциркуляторных нарушений определяет тяжесть клинического течения заболевания и объясняет ограниченную эффективность стандартных методов оксигенотерапии. Понимание этих механизмов имеет принципиальное значение для оптимизации респираторной поддержки и разработки патогенетически обоснованных подходов к лечению пациентов с COVID-19-ассоциированной дыхательной недостаточностью.

Следовательно, поражение лёгких при COVID-19 имеет многофакторную природу и не ограничивается типичными проявлениями вирусной пневмонии. В основе патологического процесса лежат прямое цитопатическое действие SARS-CoV-2 на альвеолярный эпителий,

особенно на альвеолоциты II типа, выраженные нарушения регуляции врождённого иммунитета с развитием «цитокинового шторма», поражение эндотелия сосудов, активация комплемент-зависимых реакций и протромботических механизмов. Дополнительный вклад в повреждение лёгочной ткани вносит нейтрофильное воспаление. Совокупность этих патогенетических звеньев определяет формирование своеобразного альвеолярно-васкулярного фенотипа воспаления, характерного для COVID-19, и ассоциировано с высоким риском развития ОРДС [38].

1.3. Клиническая картина COVID-19

Клиническая манифестация заболевания у подавляющего большинства инфицированных SARS-CoV-2 приходится на первые 10 суток после контакта с возбудителем. Продолжительность инкубационного периода варьирует от 2 до 14 дней [14, 39]. По данным эпидемиологических исследований, бессимптомное течение наблюдается примерно у 30% инфицированных, что значительно осложняет эпидемиологический надзор и способствует распространению инфекции [14, 40].

Среди ведущих симптомов заболевания преобладают повышенная утомляемость, лихорадка, миалгия, сухой кашель и одышка. В отдельных случаях клиническая картина дополняется болью в горле, ухудшением аппетита, тошнотой и желудочно-кишечными расстройствами, включая диарею [14]. В ряде крупных европейских и международных работ подчеркивается высокая распространённость anosмии и агевзии, эти симптомы нередко возникают в качестве ранних, иногда единственных, что делает их важным диагностическим маркером [41].

Лабораторные признаки COVID-19 характеризуются лимфопенией (47,6%), лейкопенией (23,5%), повышением уровня СРБ (65,9%), D-димера (20,4%), трансаминаз (26,4%), прокальцитонина (16,7%), маркёров сердечного повреждения (49,4%), а также ферритина и ЛДГ [42]. Рентгенография и компьютерная томография (КТ) лёгких типично выявляют двусторонние инфильтраты по типу «матового стекла» с преимущественно периферическим и базальным распределением [26].

Спектр осложнений COVID-19 охватывает как лёгочные, так и внелёгочные поражения. Наиболее значительным и частым тяжёлым осложнением является ОРДС, который развивается на фоне выраженного системного воспалительного ответа [26]. Важное место занимают тромботические события, включая тромбоэмболию лёгочной артерии, тромбозы глубоких вен и микроангиопатию, что связано с коагулопатией и эндотелиальной дисфункцией у тяжелых больных, даже несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию [42]. Внелёгочные

проявления инфекции включают развитие острого повреждения почек, которое было диагностировано у 36,6% госпитализированных пациентов [43], а также нарушение ритма сердца, миокардит, ишемию и инфаркт миокарда [42, 44].

1.4. Лечение COVID-19

За время пандемии были изучены многочисленные терапевтические подходы к лечению пневмонии, вызванной COVID-19: системная противовирусная терапия, регуляция иммунной и воспалительной реакции (кортикостероиды, блокаторы ИЛ-6, JAK-ингибиторы), пассивная иммунизация (моноклональные антитела, реконвалесцентная плазма), антикоагулянтная терапия и респираторная поддержка [45]. Крупные мультицентровые рандомизированные исследования сформировали основную доказательную базу современной терапии.

Кортикостероиды показали свою эффективность при активном воспалительном процессе легочной ткани. Наиболее убедительные данные были получены в масштабном рандомизированном клиническом исследовании RECOVERY, где было продемонстрировано, что назначение дексаметазона уменьшало смертность у госпитализированных пациентов, требовавших кислородной поддержки или вентиляции легких, при этом эффекта у пациентов без потребности в кислороде обнаружено не было. В общей популяции 28-дневная смертность была ниже в группе дексаметазона (22.9% против 25.7%; соотношение показателей с поправкой на возраст 0,83; ДИ 95% 0,75-0,93; $p < 0,001$). Это стало переломным моментом и привело к повсеместному включению дексаметазона в рекомендации для лечения пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, и гипоксией [46].

В рамках этиотропной терапии широкое применение получили противовирусные препараты. Назначение ремдесивира привело к ускоренному выздоровлению преимущественно тех пациентов, кому требовалась кислородотерапия без искусственной вентиляции легких (ИВЛ), однако данные по снижению смертности оказались неоднозначны. Медиана времени до выздоровления составила 10 дней при назначении ремдесивира против 15 дней в группе плацебо ($p < 0.001$) [47]. В ряде мета-анализов использование ремдесивира ассоциировалось с уменьшением продолжительности болезни, возможная наибольшая польза выявлялась при раннем начале лечения у пациентов со средней тяжестью заболевания [48]. Пероральные противовирусные препараты также были исследованы в контексте лечения коронавирусной инфекции. Ранняя пероральная терапия (в первые 3–5 дней от появления симптомов) нирматрелвиром/ритонавиром снизила риск прогрессирования коронавирусной инфекции в тяжелую форму примерно на 89% по сравнению с плацебо [49]. Было показано, что своевременное применение молнупиравира у невакцинированных пациентов из группы риска

способствовало уменьшению частоты госпитализаций и смертельных исходов [50]. Полученные данные свидетельствуют о том, что пероральные противовирусные средства наиболее целесообразны при раннем начале терапии у пациентов с нетяжёлым течением заболевания и высокой вероятностью его прогрессирования. Однако эффективность данной стратегии зависит от сроков назначения и клинических характеристик больных, что ограничивает возможность её широкого применения в качестве универсального метода лечения COVID-19.

Моноклональные антитела в ранних испытаниях показали снижение риска госпитализации у пациентов с факторами риска тяжелого течения инфекции при введении на ранней стадии. Однако клиническая эффективность строго зависела от чувствительности текущих вариантов вируса, многие препараты утратили клиническую активность против новых вариантов [51]. Наиболее изученный в данной группе препарат тоцилизумаб – гуманизированное рекомбинантное моноклональное антитело, которое связывается с рецептором ИЛ-6 человека и блокирует его сигнальный путь. В исследовании REMAP-CAP в когорте критически тяжелых больных тоцилизумаб (и сарилумаб) продемонстрировали значимое улучшение исходов, улучшив выживаемость [52]. В рамках исследования RECOVERY было установлено, что применение тоцилизумаба совместно с кортикостероидами достоверно снижало смертность в течение 28 суток наблюдения. Кроме того, данная терапевтическая стратегия способствовала уменьшению частоты перевода пациентов на ИВЛ и сокращению продолжительности пребывания в стационаре. Наиболее значимый клинический эффект отмечался у больных с признаками выраженного системного воспалительного ответа, которым требовалась кислородная терапия или иные методы респираторной поддержки [53]. Однако в иных работах достоверная эффективность тоцилизумаба не была выявлена [54, 55]. Всё же международные рекомендации признают роль антагонистов ИЛ-6 в определённых подгруппах тяжелых пациентов с системным воспалением, особенно при комбинированной терапии с кортикостероидами.

Сигнальный путь JAK/STAT опосредует передачу сигналов от мембранных рецепторов к ядру, регулируя экспрессию генов, вовлеченных в процессы кроветворения, формирования иммунной системы, а также контролируя активность широкого спектра воспалительных цитокинов и факторов роста [56]. Было показано, что барицитиниб (ингибитор JAK1 и JAK2) в сочетании со стандартной терапией (включая кортикостероиды) может снижать прогрессирование заболевания и смертность у госпитализированных пациентов с COVID-19, а в ряде исследований наблюдалось улучшение клинических исходов даже у тяжёлых пациентов. JAK-ингибиторы представляют альтернативную опцию иммуномодуляции, особенно при невозможности применения ИЛ-6-блокаторов или в составе комбинированной стратегии у

пациентов с выраженным системным воспалением [57, 58].

Существовали гипотезы об эффективности реконвалесцентной плазмы в комплексной терапии коронавирусной инфекции, однако крупные рандомизированные исследования и обзорные мета-анализы показали отсутствие существенного положительного влияния данной терапии у госпитализированных пациентов. Возможна польза при раннем применении в высокой дозе у очень уязвимых пациентов с иммуносупрессией, что остаётся предметом обсуждения, но общие рекомендации в большинстве стран не поддерживают рутинное применение [51, 59].

Так как COVID-19 ассоциируется с повышенным риском тромботических осложнений, важную роль в комплексной терапии играет антикоагулянтная терапия. Согласно крупному анализу, стратегия антикоагулянтной терапии должна быть персонализирована в зависимости от тяжести заболевания, уровня лабораторных маркёров, риска тромбоэмболических осложнений и кровотечения. Согласно исследованиям, у пациентов с нетяжелым течением инфекции терапевтическая доза гепарина ассоциировалась с улучшением клинических исходов при приемлемом балансе риск/польза, в то же время у критически тяжелых пациентов терапевтическая доза гепарина не приводила к улучшению исходов и повышала риск кровотечений, поэтому для критически больных профилактическая доза являлась стандартом, а терапевтическую дозу следовало рассматривать индивидуально [60].

Респираторная поддержка также получила широкое применение при лечении пневмонии, вызванной COVID-19. Ранняя оптимизация кислородной терапии, использование высокопоточной кислородотерапии (ВПО) и неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) в соответствии с показаниями – стандартная часть лечения, помогающая отсрочить или избежать ИВЛ у части пациентов. Позиционная терапия (прон-позиция) улучшает оксигенацию и часто используется до ИВЛ. При рефрактерной гипоксемии показана ИВЛ, а также экстракорпоральная мембранная оксигенация в центрах с опытом и ресурсами [45].

1.5. Острый респираторный дистресс-синдром и методы респираторной поддержки при COVID-19

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) – синдром острого некардиогенного отёка лёгких с выраженной гипоксемией и характерными рентгенологическими/КТ-изменениями, тяжесть которого определяется отношением PaO_2/FiO_2 [61, 62]. Патофизиология ОРДС характеризуется вызванными воспалением нарушениями альвеолярно-капиллярной проницаемости, образованием отека, коллапсом альвеол, снижением эластичности легких, повышением сопротивления легочных сосудов и, как следствие, нарушением газообмена из-за

шунтирования и несоответствия вентиляции и перфузии [63].

Важную роль в лечении ОРДС помимо комплексной лекарственной терапии играет вентиляция легких. На ранних этапах пандемии COVID-19 в клинической практике сформировался подход, при котором ИВЛ рассматривалась как предпочтительная стратегия респираторной поддержки. Это было обусловлено, с одной стороны, опасениями относительно быстрого прогрессирования гипоксемической дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19, а с другой – предположением о высоком риске внутрибольничного инфицирования вследствие генерации аэрозолей при неинвазивных методах респираторной терапии [64]. Однако по мере накопления эмпирических данных и проведения хорошо спланированных проспективных когортных исследований были получены убедительные свидетельства того, что применение неинвазивных методик респираторной поддержки способно обеспечивать более благоприятные клинические исходы по сравнению с ранним выполнением интубации. В частности, было продемонстрировано снижение риска интубации и перехода на ИВЛ, летального исхода [65, 66, 67], а также улучшение параметров газообмена у пациентов, получавших НВЛ [68].

По мере накопления клинического опыта, совершенствования лечебных алгоритмов и более глубокого понимания преимуществ и ограничений различных методов респираторной поддержки неинвазивные технологии стали занимать ведущее место в лечении гипоксемической дыхательной недостаточности, связанной с COVID-19. В настоящее время данный подход рассматривается как предпочтительная стратегия и может применяться не только в условиях ОРИТ, но и в профильных стационарных отделениях [69]. Тем не менее сохраняется принципиальное положение, заключающееся в необходимости своевременной идентификации пациентов, у которых отсутствует эффект от неинвазивной терапии, поскольку в таких случаях задержка интубации способна привести к ухудшению прогноза [70].

Тяжелое течение пневмонии, вызванной COVID-19, определяет необходимость поиска и внедрения дополнительных методов респираторной поддержки, расширяющих терапевтические возможности современной интенсивной терапии и профилактики дыхательной недостаточности.

1.6. Мукоцилиарный клиренс, механизмы его повреждения и терапии при COVID-19

Мукоцилиарный клиренс (МЦК) – это совокупность механизмов очищения респираторного тракта, при которых вязкий слой слизи захватывает ингалированные частицы, микроорганизмы и клеточный детрит, а координированное биение ресничек перемещает слизь к глотке для отхаркивания или глотания. МЦК является ключевым компонентом врождённого

респираторного иммунитета, а его нарушение повышает риск локальной репликации патогенов, обструкции дыхательных путей и инфекции [71, 72].

Мукоцилиарная система дыхательных путей включает эпителиальную выстилку и слой бронхиального секрета, покрывающий её поверхность. Функционально эпителий представлен реснитчатыми и секреторными клетками. Первые обеспечивают транспорт слизи посредством согласованных движений ресничек, направленных к ротоглотке. Секреторный компонент формируется бокаловидными, серозными клетками и клетками Клара, продуцирующими муцины и широкий спектр биологически активных веществ, обладающих антимикробными свойствами [73]. В свою очередь бронхиальная слизь состоит из двух слоев: перилимфарный (тонкий слой вокруг ресничек), обеспечивающий работу ресничек, и верхний вязкий слой, содержащий муцины (в т.ч. MUC5AC, MUC5B) и выполняющий барьерную и увлажняющую функцию. Координированное биение ресничек и реологические свойства слизи (вязкость, эластичность) определяют скорость мукоцилиарного транспорта. Нарушение работы любого компонента снижает эффективность МЦК [74, 75].

Ряд исследований демонстрирует повреждение структуры и снижение функций МЦК у пациентов с инфекцией, вызванной COVID-19, что опосредовано как прямым цитопатическим действием вируса, так и воспалительными реакциями, приводящими к выраженному снижению эффективности МЦК.

Исследования, выполненные *in vitro*, показали, что SARS-CoV-2 обладает тропностью к реснитчатым клеткам дыхательных путей. Инфицирование этих клеток сопровождается потерей их функций, нарушением архитектоники ресничек и их десквамацией. В результате в трахеобронхиальном дереве наблюдается значительное уменьшение количества функционирующих ресничек, что приводит к выраженному угнетению мукоцилиарного транспорта. Также электронно-микроскопические снимки показали массовое скопление вирусных частиц на клеточной мембране реснитчатых клеток. Поврежденный МЦК в месте репликации SARS-CoV-2 может ускорить распространение вируса в дыхательных путях, к тому же нарушение движения ресничек может замедлить транспорт высвобождаемых вирионов в глотку и облегчить доступ вируса в более глубокие области бронхиального дерева [76]. Аналогичные данные были получены при оценке результатов сахаринового теста у пациентов, переносивших COVID-19 легкого течения, и у здоровых участников. По результатам двух аналогичных исследований, время очищения носовой полости в среднем увеличилось на 63,5% ($p < 0,001$) и 89,5% ($p < 0,001$) у пациентов с COVID-19 по сравнению с группами здоровых участников [77, 78]. Результаты исследований и экспериментальные модели демонстрировали уменьшение доли функциональных ресничек, снижение частоты и координации биения и значимое падение скорости МЦК уже на ранних сроках инфекции [79, 80].

Помимо нарушения функционирования ресничек при пневмонии, вызванной COVID-19, изменяется состав и реология слизи. В отчетах аутопсии в легких пациентов с COVID-19 было обнаружено большое количество серовато-белой вязкой жидкости [81, 82, 83]. У пациентов с COVID-19 также было описано образование слизистых пробок, что приводило к обструкции дыхательных путей у значительной части пациентов с последующей дыхательной недостаточностью [84]. Также в исследованиях КТ легких сообщалось о патологическом накоплении жидкости в альвеолах у 64% пациентов с COVID-19 [84], а тяжелые трахеиты были обнаружены у 33% умерших пациентов при вскрытии [85]. При тяжёлом течении COVID-19 в секрете дыхательных путей отмечается увеличение количества белков, фрагментов ДНК, нейтрофильных внеклеточных ловушек и изменение соотношения муцинов – всё это делает слизь более вязкой и труднопереносимой ресничками. Эти изменения коррелируют с тяжестью клинического течения, усугубляя обструкцию мелких дыхательных путей и затрудняя их очищение. Сильная локальная воспалительная реакция, повышение уровня ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , образование нейтрофильных внеклеточных ловушек и эпителиальное повреждение усиливают гиперсекрецию муцинов и изменяют состав секрета, вызывая местный отёк эпителия и нарушение перилиарного слоя, что также ухудшает функцию МЦК [86].

Медикаментозные методы активации МЦК при пневмонии, вызванной COVID-19, включают в себя применение классических препаратов, улучшающих реологию и эвакуацию секрета.

Проводились исследования применения дорназы альфа, эффективность которой могла быть опосредована расщеплением внеклеточной ДНК, в том числе нейтрофильных внеклеточных ловушек и улучшением реологии слизи. Экспериментально и в небольших сериях наблюдали положительные эффекты: лечение дорназой альфа ассоциировалось с разжижением мокроты, улучшением оксигенации [87], уменьшением выраженности воспаления [88], однако в крупном рандомизированном многоцентровом исследовании пациентов с ОРДС на фоне COVID-19 назначение дорназы альфа не привело к значительному снижению тяжести ОРДС и улучшению клинических исходов по сравнению со стандартной терапией, что подчеркнуло проблему доставки и биодоступности [89].

N-ацетилцистеин – классический муколитик, эффект которого заключается в разрушении дисульфидных связей мукополисахаридов (муцинов), обладающий антиоксидантной активностью и способностью модифицировать воспаление [90]. В контексте COVID-19 есть информация о потенциальной пользе N-ацетилцистеина для улучшения секреции и уменьшения окислительного стресса, однако крупные рандомизированные исследования по влиянию N-ацетилцистеина на МЦК при COVID-19 ограничены, и требуются более крупные клинические испытания [91].

Еще одним препаратом, который может быть использован для восстановления функции МЦК, является гипертонический раствор натрия хлорида, стимулирующий мукоцилиарный клиренс за счет улучшения гидратации поверхностного слоя и облегчения отделения секрета. В рамках лечения COVID-19 ингаляции гипертонического раствора через небулайзер рассматриваются как вспомогательная мера, что связано не только с регидратацией перилимфарного слоя, но и с выраженным воздействием на функцию нейтрофилов и образование нейтрофильных внеклеточных ловушек [92]. Описаны случаи и небольшие исследования у пациентов с тяжёлым течением COVID-19, где гипертонический раствор улучшал отхождение мокроты и клинические параметры, но доказательная база ограничена размерами выборок [75].

Некоторые клинические исследования сообщали о возможности применения бромгексина и ингаляционных кортикостероидов в рамках терапии COVID-19, однако полученные данные были неоднородны и представлены на небольших выборках [93]. Рассматривалось применение бронходилататоров, которые способствуют мобилизации секрета за счёт улучшения проходимости бронхов, но специфичные крупные исследования по их влиянию на МЦК при COVID-19 не представлены [94]. Опосредованное влияние на эффективность МЦК может оказывать терапия, направленная на подавление «цитокинового шторма», за счет уменьшения секреции муцинов, но прямые доказательства ее воздействия на МЦК ограничены [86].

Помимо фармакологических методов лечения, существует широкий спектр немедикаментозных методик, которые нормализуют функционирование МЦК и улучшают отхождение мокроты. Среди методов, направленных на восстановление функции мукоцилиарной системы, особое значение имеют мероприятия по увлажнению дыхательных путей и поддержанию нормального состояния перилимфарного слоя. Исследования показали, что применение изотонических и гипертонических растворов хлорида натрия способствует улучшению гидратации эпителия, нормализации физических свойств слизи и повышению частоты биения ресничек. Это обеспечивает более эффективное функционирование МЦК и сопровождается снижением вирусной нагрузки у пациентов с COVID-19 [75, 95].

В контексте не только увлажнения дыхательных путей, но и нормализации параметров газообмена при пневмонии, вызванной COVID-19, активное применение получила ВПО, суть которой заключается в вентиляции увлажненной подогретой воздушной смесью через гибкую носовую канюлю с варьируемой до 100% фракцией кислорода (FiO_2) с высокой скоростью потока до 70 л/мин. Было показано, что за счет вдыхания увлажнённой воздушной смеси улучшается удаление секрета (увлажнение бронхиального эпителия, уменьшение вязкости мокроты), восстанавливается функционирование МЦК и параметров газообмена при острой дыхательной недостаточности (ОДН). ВПО рассматривается как щадящая стратегия

вентиляции у пациентов с гипоксемией и большим количеством мокроты [96, 97].

Еще одним важным направлением в немедикаментозной терапии являются аппаратные и мануальные техники очищения дыхательных путей. Постуральный дренаж – один из первых методов очищения дыхательных путей от мокроты с помощью специальных положений тела, которые способствуют выведению бронхиального секрета под действием силы тяжести. Этот метод использует силу тяжести для облегчения перемещения мокроты с периферии к центральным отделам дыхательных путей, где она может быть удалена с помощью кашля, форсированного выдоха или аспирации [74].

Ручные техники включают в себя перкуSSIONное и вибрационное воздействие на грудную клетку с помощью рук. ПеркуSSION подразумевает под собой ритмичную последовательность быстрых и лёгких ударов, выполняемых ладонями, сложенными «чашечкой», по грудной клетке пациента, сила определяется комфортом пациента, частота ударов должна быть в пределах от 4,6 до 8,5 Гц [98]. Вибрационное воздействие состоит из сочетания колебательных движений и компрессии грудной клетки [74]. Во время проведения мануальных методик на грудную стенку оказывается прерывистое положительное давление, которое передается на дыхательные пути, вызывая колебание потока воздуха и увеличение потока выдоха, что способствует очищению дыхательных путей [98].

Дыхательные техники также получили широкую популярность как метод эвакуации мокроты за счет простоты проведения и отсутствия потребности в специализированном оборудовании. Техника аутогенного дренажа ориентирована на достижение максимальной скорости воздушного потока в различных отделах бронхиального дерева и реализуется через три последовательных этапа – отделение слизи (дыхание с заниженным легочным объемом), ее накопление (с изменением объема в диапазоне от резервного выдоха до вдоха) и финальную элиминацию (с усилением воздушного потока) [99]. Каждый из перечисленных этапов складывается из серии дыхательных циклов, обеспечивающих активацию конкретного легочного объема. Иная стратегия, активный цикл дыхательных техник, основывается на последовательном выполнении трех элементов: релаксационной паузы, глубоких вдохов и принудительного экспираторного маневра [100].

При недостаточном эффекте мануальных и дыхательных техник в рамках терапии, направленной на улучшение отхождения мокроты, применимы и иные аппаратные технологии. Наиболее простой методикой в данном контексте является РЕР-терапия (создание положительного давления на выдохе), суть которой заключается в выдохе против потока воздуха для создания положительного давления в дыхательных путях на протяжении всей фазы выдоха. Во время вдоха положительное давление способствует прохождению потока воздуха за препятствие через коллатеральные каналы, что вызывает накопление большего объема воздуха

за местом скопления слизи и создает градиент давления [101, 102].

Механический инсуффлятор-экскуффлятор – это устройство, обеспечивающее заданное давление в дыхательных путях в течение заданной продолжительности вдоха, за которым немедленно следует резкое изменение давления выдоха до заданного отрицательного, имитируя таким образом кашель с высокой скоростью выдоха [103, 104]. Метод используется в основном у пациентов с нервно-мышечными патологиями или недостаточностью дыхательных мышц, у которых наблюдается неэффективный кашель [105].

Интрапульмональная перкуссионная вентиляция легких представляет собой современный метод респираторной поддержки, основанный на применении высокочастотных пульсаций воздушного потока. В отличие от традиционной вентиляции, технология предполагает подачу малых дыхательных объемов (перкуссий) с регулируемой высокой частотой и контролируемым, сравнительно низким, давлением. Это реализуется через открытый дыхательный контур (фазитрон), который адаптирует параметры подачи воздуха в соответствии с изменяющимся легочным импедансом пациента. Ключевые терапевтические эффекты метода реализуются на разных уровнях дыхательной системы. Во-первых, происходит рекрутирование ранее нефункционировавших альвеол на периферии легких, что увеличивает площадь для газообмена. Во-вторых, обеспечивается эффективный дренаж дыхательных путей. На уровне бронхов пульсирующий поток создает осцилляции, которые улучшают местную микроциркуляцию. В альвеолярных структурах эти высокочастотные колебания выполняют роль вспомогательной помпы, усиливающей капиллярный кровоток и стимулирующей лимфатическую систему [106].

Высокочастотная осцилляция грудной клетки – это стратегия очищения дыхательных путей от секрета, основанная на воздействии высокочастотной вибрации и компрессии на грудную клетку при помощи надувного жилета, подключенного к компрессору. Это создает колебания с частотой 5–25 Гц, которые передаются через грудную клетку на различные отделы бронхиального дерева. Под их воздействием усиливается механическое взаимодействие воздушного потока со слизистым секретом дыхательных путей, что приводит к снижению вязкости и движению мокроты и облегчению её эвакуации. Одновременно отмечается повышение функциональной активности реснитчатого эпителия, способствующее улучшению мукоцилиарного транспорта [107, 108].

Обзоры и руководства раннего периода пандемии COVID-19 рекомендовали адаптировать традиционные методы физиотерапии (постуральный дренаж, вибрация, перкуссия, техники форсированного дыхания/кашля) при наличии клинических признаков накопления секрета с учётом риска аэролизации [109, 110]. Рандомизированное исследование у госпитализированных пациентов с COVID-19 показало, что программа физиотерапии,

включавшая активные циклы дыхания, аутогенный дренаж, вибрацию и постуральный дренаж, приводила к улучшению показателей оксигенации [111]. Аналогично данные другого клинического исследования свидетельствовали о том, что использование устройства высокочастотной осцилляции грудной клетки в составе программы лёгочной реабилитации у пациентов с COVID-19 ассоциировалось с улучшением эвакуации мокроты, повышением эффективности оксигенации и благоприятной динамикой функциональных параметров в раннем восстановительном периоде [112].

Несколько клинических серий и обзоров показали, что дыхательные упражнения, вибрационная, мануальная физиотерапия способствовали дренажу мокроты, что улучшало клинические симптомы (уменьшало одышку, увеличивало объём отделяемой мокроты), снижало активность воспаления, улучшало параметры газообмена и сокращало время нахождения пациентов в стационаре по поводу пневмонии, вызванной COVID-19. Однако данные были получены из небольших исследований, крупные работы по теме не проводились, хотя практический эффект в ранней и восстановительной фазах был отмечен [113, 114].

Таким образом, SARS-CoV-2 вызывает многоуровневое нарушение МЦК, что способствует задержке мокроты в дыхательных путях, обструкции мелких бронхов и усугублению пневмонии. Оптимальная стратегия коррекции МЦК при COVID-19 – комплексное применение фармакологических и физиотерапевтических методик для достижения оптимального результата, однако крупные исследования по применению аппаратных методик ограничены, и данная тема требует дальнейшего исследования на более крупных выборках и поиска новых методов терапии.

1.7. Виброакустическая легочная терапия

Виброакустическая легочная терапия (ВАЛТ) – аппаратный метод, применимый при избыточном образовании мокроты в сочетании с нарушением ее выведения из дыхательных путей. Методики ВАЛТ могут быть разделены на две основные группы, а именно на устройства пероральной высокочастотной осцилляции и высокочастотной компрессии грудной клетки. Пероральная методика представляет собой передачу звука, генерируемого во рту, по дыхательным путям, тогда как высокочастотная компрессия грудной клетки создает вибрации поверхности стенок грудной клетки и передает их по дыхательным путям, используя две различные техники: высокочастотную компрессию грудной клетки и высокочастотную осцилляцию грудной клетки. Первая включает в себя вибрационный механизм, расположенный на жилете, для вибрации стенок грудной клетки, в то время как вторая надувает и сдувает жилет осциллирующим давлением для создания вибраций с помощью воздуха [115].

Одним из приборов, применимых для ВАЛТ, является аппарат BARK VibroLUNG (производитель ТОО "БАРК Технолоджи", Казахстан), зарекомендовавший себя для улучшения отхождения мокроты при различных заболеваниях пульмонологического профиля. ВАЛТ аппаратом VibroLUNG представляет собой физиотерапевтическую методику, основанную на комбинированном акустическом и вибрационном воздействии на легочную ткань. Воздействие осуществляется высокоинтенсивными волнами переменной («плавающей») частоты в спектре от 20 до 300 Гц, эффективность которых повышается за счет резонансных явлений. Этот метод способствует восстановлению дренажной функции бронхов и раскрытию спавшихся альвеол, что приводит к нормализации баланса между вентиляцией и кровотоком в легких [116].

Ключевой механизм действия заключается в достижении резонанса между генерируемой волной и естественными колебаниями структур грудной клетки: паренхимы легких и бронхиального дерева. Это становится возможным благодаря использованию сигнала с переменной частотой в указанном диапазоне. Возникающая виброакустическая волна индуцирует колебания как самой легочной ткани, так и патологического содержимого (слизи, отечной жидкости, инфильтрата), улучшая тем самым дренаж, аэрацию и вентиляцию. Применение переменной частоты позволяет повысить результативность терапии при сниженной интенсивности воздействия: низкие частоты способствуют увеличению дыхательного объема, а высокие – скорости потока воздуха в дыхательных путях [117, 118]. Техническая реализация метода предполагает подачу низкочастотного звукового сигнала, который трансформируется в тканях в вибрацию и звуковое давление, через два излучателя [119, 120, 121]. В конструкции аппарата предусмотрено до десяти исполнительных программ, обеспечивающих формирование виброакустических колебаний в широком диапазоне амплитуд и частотных характеристик. Каждая из программ адаптирована к определенному виду легочной патологии, включая пневмонию, ХОБЛ, бронхоэктазы и др., и направлена на реализацию эффектов перкуSSIONного воздействия и вибрации с плавной вариацией частоты. Многоуровневая модуляция выходного сигнала обусловлена рядом факторов, в том числе необходимостью формирования резонансных колебаний в глубинных отделах легочной паренхимы, характеризующейся неоднородной плотностью, а также влиянием градиента кровенаполнения легких и индивидуальных антропометрических особенностей пациентов, включая массу тела, рост и возраст [122].

В пульмонологии вибрационное воздействие на грудную клетку доказало свою результативность в лечении пациентов с бронхоэктазами. В исследованиях было показано значительное снижение выраженности воспаления, улучшение показателей спирометрии, уменьшение выраженности одышки и улучшение качества жизни [123, 124, 125]. У пациентов с муковисцидозом вибрационное воздействие не только улучшает отхождение мокроты, но и

замедляет ухудшение функциональных показателей спирометрии [126, 127, 128]. Аналогично применение высокочастотных вибрационных воздействий на грудную клетку в период обострения ХОБЛ сопровождается улучшением бронхиального дренажа, снижением интенсивности симптомов заболевания и воспалительной активности, повышением уровня оксигенации крови и уменьшением сроков госпитализации [129, 130].

Возможности данного метода выходят за рамки пульмонологии. Его успешно используют в отделениях реанимации при лечении пациентов с ОРДС [131], а также у больных, длительно получающих искусственную вентиляцию лёгких, для коррекции нарушений дренажной функции бронхиального дерева и ускорения отлучения от респираторной поддержки [132]. Положительные результаты применения метода были продемонстрированы и в кардиохирургии, где он способствовал улучшению вентиляционно-перфузионного соотношения и оксигенации в послеоперационном периоде [133, 134, 135].

Таким образом, механизм действия ВАЛТ основан на создании механических колебаний, передающихся на бронхиальное дерево и облегчающих отделение секрета от стенок дыхательных путей. Это способствует усилению мукоцилиарного транспорта и очищению бронхов. Одновременно происходит рекрутирование ранее плохо вентилируемых участков лёгких и уменьшение объема альвеолярного воспалительного экссудата, что приводит к улучшению микроциркуляции и восстановлению эффективности газообмена в лёгочной ткани [136].

Широкий спектр патологических состояний, при которых доказана эффективность ВАЛТ, позволяет рассматривать данный метод как перспективный для лечения пневмонии, ассоциированной с COVID-19. Поражение альвеолярного эпителия коронавирусной инфекцией сопровождается повышенной продукцией секрета, что нарушает газообмен даже в сохранных участках легких. Кроме того, высок риск развития обширных ателектазов вследствие формирования плотных слизистых пробок, обтурирующих просвет бронхов [137].

Первый опыт использования аппарата BARK VibroLUNG был показан в комплексном лечении внебольничной пневмонии. При использовании ВАЛТ клинические симптомы у пациентов регрессировали быстрее, инфильтративные изменения в легких разрешались активнее, лабораторные показатели приходили в норму, а время пребывания в стационаре сокращалось в среднем на трое суток [122].

В серии клинических случаев применения аппарата BARK VibroLUNG у пациентов с травмой грудной клетки, осложнившейся ОДН, находившихся в ОРИТ, после остеосинтеза ребер и стабилизации критического состояния пациента прибор также продемонстрировал эффективность. Анализ динамики рентгенологических изменений и показателей респираторного драйва продемонстрировал эффективность применения ВАЛТ. Включение

данной методики в комплексную терапию ассоциировалось с благоприятным течением заболевания, уменьшением длительности пребывания пациентов в стационаре и отделении интенсивной терапии, а также снижением частоты неблагоприятных клинических исходов [138].

Помимо этого, эффективность ВАЛТ была показана не только при лечении острых заболеваний, но и в программе реабилитации. Отечественное исследование применения ВАЛТ у пациентов с хронической бронхолегочной патологией в условиях стационарной реабилитации продемонстрировало уменьшение респираторных симптомов и улучшение функции внешнего дыхания. Эти результаты позволили считать ВАЛТ перспективным немедикаментозным методом для данной категории пациентов [139].

Ряд публикаций посвящён оценке эффективности аппарата BARK VibroLUNG при лечении пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. В одном из клинических наблюдений представлен случай 59-летнего пациента с тяжёлой коронавирусной пневмонией и сепсисом, развившимся на фоне перипротезной инфекции. Комплекс лечебных мероприятий включал противовирусную, антибактериальную, антикоагулянтную и глюкокортикостероидную терапию, неинвазивную респираторную поддержку, а также сеансы ВАЛТ. Проведённое лечение сопровождалось улучшением эвакуации бронхиального секрета и положительной динамикой показателей оксигенации, газообмена и рентгенологических изменений в лёгких. Использование ВАЛТ способствовало ускорению восстановления пациента и уменьшению продолжительности его пребывания в отделении интенсивной терапии [140].

Результаты пилотного исследования, посвящённого оценке воздействия различных режимов ВАЛТ с использованием аппарата BARK VibroLUNG на показатели газообмена у больных с COVID-19, не позволили сделать однозначного вывода об эффективности отдельных режимов. В зависимости от выбранного режима терапии наблюдалась различная динамика показателей: применение режима «ОРДС» сопровождалось повышением уровня кислорода в артериальной крови, тогда как при использовании режима «Пневмония» отмечалось нарастание гиперкапнии. Полученные разнонаправленные результаты указывают на необходимость проведения дополнительных рандомизированных контролируемых исследований с целью уточнения влияния ВАЛТ на газообмен и определения оптимальных режимов её применения [2].

Известно, что ВАЛТ аппаратом BARK VibroLUNG может быть применима не только при остром течении COVID-19, но и при лечении пациентов, перенесших COVID-19, с наличием остаточных респираторных симптомов. В исследовании было показано, что использование ВАЛТ в коррекции респираторных проявлений постковидного синдрома уменьшает выраженность одышки и кашля даже у пациентов с хроническими заболеваниями органов

дыхания [3].

Учитывая имеющиеся данные, можно сделать вывод, что ВАЛТ аппаратом BARK VibroLUNG – перспективная аппаратная методика у пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией. Однако в настоящее время доступны лишь небольшие публикации об эффективности терапии, что свидетельствует о необходимости в проведении дальнейших крупных исследований для внедрения метода в рутинную практику.

1.8. Применение ингаляций подогретой гелий-кислородной смеси

Гелий, являясь наиболее легким из благородных газов, отличается инертностью, отсутствием запаха и невзрывоопасностью. Благодаря меньшей плотности гелия, гелий-кислородная смесь в три раза легче атмосферного воздуха. Снижение плотности газовой смеси при ее вдыхании способствует восстановлению ламинарного характера воздушного потока, что, в свою очередь, повышает эффективность дыхания. По сравнению с кислородно-азотными смесями кислородно-гелиевые обеспечивают сохранение ламинарного характера потока даже при существенном увеличении скорости его движения [141]. Даже при сохранении турбулентных участков в дыхательных путях работа дыхания уменьшается в расчёте на единицу объёма вдыхаемого газа [142, 143]. Для реализации эффектов концентрация гелия в гелий-кислородной смеси должна превышать 70%, что значительно ограничивает FiO_2 [144].

Специфические физические свойства гелия – высокая диффузионная способность, превышающая аналогичный параметр воздуха в 3 и более раз, а также особые теплопроводные качества определяют его значимую роль в комплексной терапии респираторных нарушений при COVID-19. Ингаляции гелия в комбинации с кислородом создают условия для более эффективной доставки кислорода через поврежденную с результате воспаления и прямого цитопатического действия альвеолокапиллярную мембрану, что в итоге приводит к увеличению интенсивности газообмена и купированию гипоксемии [145].

История клинического применения гелия берёт начало в 1930-х годах, когда была выдвинута гипотеза о возможности использования смеси гелия и кислорода у пациентов с обструкцией дыхательных путей [146, 147].

Особый интерес представляет способность гелий-кислородной смеси повышать эффективность ингаляционной терапии. Благодаря низкой плотности гелия обеспечивается более равномерное распределение аэрозольных частиц по дыхательным путям и их проникновение в периферические отделы бронхиального дерева [148, 149]. Улучшение ламинарности воздушного потока и уменьшение осаждения аэрозоля в проксимальных отделах дыхательных путей способствуют повышению доставки лекарственных средств к дистальным

участкам респираторного тракта [150]. Так было показано, что применение альбутерола, распыляемого с использованием гелий-кислородной смеси, у пациентов с обострением бронхиальной астмы обеспечивало более выраженное улучшение спирометрических показателей по сравнению с ингаляцией препарата в кислородной среде. Данный эффект связывают с лучшим проникновением лекарственного вещества в мелкие бронхи вследствие низкой плотности гелия [151].

В последующем накопленные данные подтвердили эффективность ингаляций гелий-кислородной смеси при широком спектре заболеваний органов дыхания, включая тяжёлую бронхиальную астму, ХОБЛ, бронхиолит, постэкстубационные нарушения и отёк гортани [152, 153, 154]. Исследования продемонстрировали, что применение гелий-кислородной смеси при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей способствует снижению сопротивления воздушному потоку и улучшению вентиляционных показателей. Известно, что при обструкции дыхательных путей движение газа приобретает преимущественно турбулентный характер. За счёт меньшей плотности по сравнению с воздухом гелий способствует переходу турбулентного потока в ламинарный, уменьшая аэродинамическое сопротивление и облегчая дыхание. Следует отметить, что гелий-кислородная смесь не оказывает непосредственного влияния на причину обструкции и не устраняет структурные изменения дыхательных путей. Однако её применение позволяет временно улучшить респираторную функцию, снизить выраженность дыхательных расстройств и повысить эффективность проводимой медикаментозной терапии, создавая условия для реализации эффектов других лечебных мероприятий [155, 156, 157].

Снижение сопротивления дыхательных путей на фоне ингаляций гелий-кислородной смеси сопровождается уменьшением энергетических затрат на дыхание и способствует профилактике утомления дыхательной мускулатуры [152]. У пациентов с ХОБЛ, осложнённой ОДН, использование данной терапии во время самостоятельного дыхания или проведения НВЛ приводило к уменьшению работы дыхания и улучшению взаимодействия пациента с аппаратом НВЛ [158], а в рамках программы лёгочной реабилитации у больных ХОБЛ способствовало повышению толерантности к физическим нагрузкам [159].

Высокая диффузионная способность гелия играет ключевую роль в улучшении газообмена. Ингаляции приводят к повышению PaO_2 и ускорению элиминации CO_2 , что особенно важно при гиперкапнической дыхательной недостаточности [159, 160].

На молекулярном уровне в экспериментальной модели ОРДС изучали противовоспалительный и протективный эффект гелий-кислородной смеси. Было показано, что гелий-кислородная смесь способствует уменьшению активности окислительного стресса. После обработки легочной ткани гелий-кислородной смесью снизилась выраженность

интерстициального и альвеолярного отёка, кровоизлияний, уменьшились инфильтрация ткани нейтрофилами и образование гиалиновых мембран – признаков повреждения альвеолоцитов II типа, продуцирующих сурфактант [161]. Наряду с этим другие исследования показали, что гелий способен снижать экспрессию провоспалительных и прокоагулянтных маркеров, а также участвовать в формировании феномена органопротективного кондиционирования при ишемических поражениях различных тканей, уменьшая окислительный стресс [162, 163, 164].

Терапевтическая роль ингаляций смеси гелия и кислорода в определенной пропорции при коронавирусной инфекции была описана в 2014 году. У инфицированного младенца с тяжелым течением коронавирусной инфекции после вдыхания t-He/O₂ уменьшилась выраженность дыхательной недостаточности. Положительный эффект от применения гелий-кислородной смеси проявился немедленно и послужил связующим звеном для поддержки пациента, пока эффект от фармакологической терапии не проявился в полной мере [165].

В ходе пандемии COVID-19 продолжались исследования терапевтического потенциала ингаляций t-He/O₂, результаты которых продемонстрировали её эффективность в составе комплексного лечения. Применение данного метода у пациентов с лёгкой и умеренно тяжелой вирусной пневмонией (I–II степень по данным КТ ОГК) на фоне стандартной терапии сопровождалось снижением вирусной нагрузки, уменьшением концентрации маркеров воспаления, а также активацией специфического иммунного ответа, проявлявшейся увеличением уровней IgG и IgM. Полученные эффекты рассматривались как возможное проявление феномена «термовакцинации» [166]. Благодаря высокой температуре (70°C) гелий-кислородной смеси, усиливается термодеструкция вируса в легких и кровеносной системе, что приводит к увеличению концентрации антигена в разрушенных белках вируса и стимуляции синтеза специфических антител. Таким образом, на молекулярной и иммунологической основе использование t-He/O₂ аналогично введению в организм разрушенных и инактивированных клеток или вирусов (вакцинация Пастера), причем инактивация вируса происходит *in vitro* [6].

Дополнительным подтверждением терапевтической состоятельности рассматриваемого подхода стали данные, полученные у пациентов со среднетяжелым течением ковид-ассоциированной пневмонии. Применение ингаляций t-He/O₂ при ОДН сопровождалось не только положительной динамикой показателей газообмена, но и изменением ряда системных лабораторных характеристик. На фоне лечения отмечалось восстановление отдельных параметров иммунного ответа, проявлявшееся увеличением абсолютного числа лимфоцитов, а также уменьшение выраженности воспалительной активности и нарушений гемостаза. Кроме того, у пациентов, получавших t-He/O₂, наблюдалось более раннее снижение вирусной нагрузки и элиминация SARS-CoV-2 [7].

Помимо лабораторных показателей, высокая эффективность применения t-He/O₂ по

сравнению с кислородной терапией проявилась в снижении выраженности клинических признаков заболевания, нормализации кислотно-основного состояния крови, а также в сокращении сроков лечения, включая как пребывание в ОРИТ, так и общую продолжительность госпитализации [5, 167].

Несмотря на наличие большого количества исследований эффективности ингаляций t-He/O₂, ее влияние на течение тяжёлой формы COVID-19, осложнённой ОРДС, в настоящее время остаётся недостаточно изученным, что определяет необходимость проведения дальнейших клинических исследований.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы и методы исследования виброакустической легочной терапии

2.1.1. Дизайн исследования

Исследование влияния ВАЛТ у госпитализированных пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией являлось одноцентровым рандомизированным исследованием. Исследование проводилось на базе пульмонологического отделения УКБ №4 Сеченовского университета (г. Москва). До включения в исследование всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Рандомизация пациентов проводилась методом стратифицированной блочной рандомизации с использованием компьютерной генерации случайной последовательности в соотношении 1:1. Стратификация выполнялась по возрасту, степени поражения лёгких по данным КТ и виду респираторной поддержки. Соккрытие распределения обеспечивалось применением последовательно пронумерованных непрозрачных запечатанных конвертов. Данный метод обеспечил сопоставимость исследуемых групп и минимизацию риска систематической ошибки распределения.

2.1.2. Клиническая характеристика пациентов, включённых в исследование

В исследование были включены пациенты старше 18 лет обоих полов, проходивших стационарное лечение по поводу внебольничной ковид-ассоциированной пневмонии различной степени тяжести. Отбор пациентов проводился по наличию у них всех критериев включения:

- наличие РНК SARS-CoV-2, выявленной методом ПЦР, из материала, полученного при взятии мазка из носоглотки (из двух носовых ходов) и ротоглотки;
- наличие характерных клинических симптомов (повышение температуры тела, кашель, одышка, утомляемость, ощущение заложенности в грудной клетке);
- повышенный уровень СРБ в биохимическом анализе крови;
- сатурация крови $SpO_2 \leq 93\%$;
- характерные для ковид-ассоциированной пневмонии изменения, выявленные на КТ органов грудной клетки, различной степени тяжести.

Критериями не включения являлись противопоказания для проведения ВАЛТ: терминальное состояние пациента с крайне неблагоприятным прогнозом, при котором проведение физиотерапевтического лечения являлось нецелесообразным, буллезная эмфизема легких с высоким риском разрыва булл и развития спонтанного пневмоторакса, пневмоторакс (без дренирования плевральной полости) или подозрение на него, травмы грудной клетки, послеоперационный период после вмешательств на органах грудной клетки до стабилизации состояния, наличие имплантированных электронных устройств в зоне предполагаемого воздействия (кардиостимулятор, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, другие электронно-механические импланты), наличие наружных электронно-механических устройств, расположенных в области грудной клетки, выраженные нарушения свертывающей системы крови (клинически значимые коагулопатии, продолжающееся кровотечение, высокий риск кровотечения), легочное кровотечение или кровохарканье неясной этиологии, острый инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, неконтролируемые нарушения сердечного ритма, некомпенсированная сердечная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии в остром периоде, любые состояния, которые, по мнению лечащего врача или исследователя, могли повысить риск развития осложнений при проведении ВАЛТ либо повлиять на достоверность результатов исследования.

2.1.3. Методы исследования

Пациентам исследуемой группы наряду с комплексным лечением ковид-ассоциированной пневмонии согласно временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Министерства здравоохранения Российской Федерации, версия 9-14, 2020-2021гг [168, 169, 170, 171, 172, 173] проводились процедуры ВАЛТ с помощью аппарата BARK VibroLUNG (производство ТОО «БАРК Технолоджи», Казахстан) ежедневно по две процедуры (время между процедурами не менее 5 часов), длительность каждой 20 минут, в течение 7 дней [118]. Процедуры проводились в утреннее и послеобеденное время через 2-3 часа после еды в положении пациента лежа «на животе» или сидя на стуле, лицом к спинке стула, облокотившись передней поверхностью грудной клетки на спинку. Излучатели накладывались симметрично на заднюю поверхность грудной клетки, их положение периодически изменялось от верхних отделов к нижним и обратно, избегая области лопаток, позвоночника, почек. После проведения процедуры проводилась дезинфекция поверхности излучателей и корпуса дезинфицирующим раствором, согласно инструкции производителя. Медицинский персонал осуществлял вмешательства с использованием средств индивидуальной защиты, в соответствии с установленными

протоколами инфекционного контроля.

Процедура проводилась в программе «Пневмония», в прибор вводились данные о возрасте и комплекции пациента. Мощность воздействия устанавливалась индивидуально для каждого участника в зависимости от эффективности и переносимости виброакустического воздействия. Начинали с меньшей мощности в 50 условных единиц и повышали до 90-100 при хорошей переносимости. В случае ощущения дискомфорта уровень мощности мог быть снижен до максимально переносимого пациентом.

Медикаментозная терапия пациентам обеих групп проводилась в одинаковом объеме и включала в себя применение глюкокортикостероидов (дексаметазона или метилпреднизолона в рекомендованных дозах), антагонистов рецепторов ИЛ-6 (тоцилизумаба), антикоагулянтной терапии (профилактические дозы низкомолекулярного гепарина/фондапаринукса натрия), а также симптоматическую, инфузионную и антибактериальную терапию при необходимости.

Пациентам обеих групп исследования была проведена комплексная оценка основных показателей в начале исследования (в день поступления) и через 7 дней после начала стандартного лечения и 14 сеансов ВАЛТ в исследуемой группе. Были собраны основные демографические показатели (возраст, пол), произведена антропометрическая оценка индекса массы тела (ИМТ), собрана информация о наличии хронических заболеваний. Также оценивалось клиническое состояние пациентов в начале и конце исследования: частота дыхания (ЧД) в мин., частота сердечных сокращений (ЧСС) в мин., уровень артериального давления (мм рт. ст.), уровень одышки по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 10 баллов [174] и по модифицированной шкале Medical Research Council (mMRC) с оценкой одышки от 0 до 4 баллов [175], уровень SpO₂ на воздухе в покое и на фоне кислородотерапии. Среди лабораторных методов обследования в начале и конце исследования было проведено исследование газового состава артериальной крови, взятой из лучевой артерии, показателей общего анализа крови (лейкоциты, лимфоциты, нейтрофилы, гемоглобин, тромбоциты), биохимического анализа крови (СРБ, Na⁺, K⁺, мочевины, креатинин, АСТ, АЛТ, ЛДГ), уровень D-димера в коагулограмме и степень поражения по КТ ОГК, а также длительность госпитализации и необходимость в респираторной поддержке (НВЛ, ИВЛ) [118, 176]. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

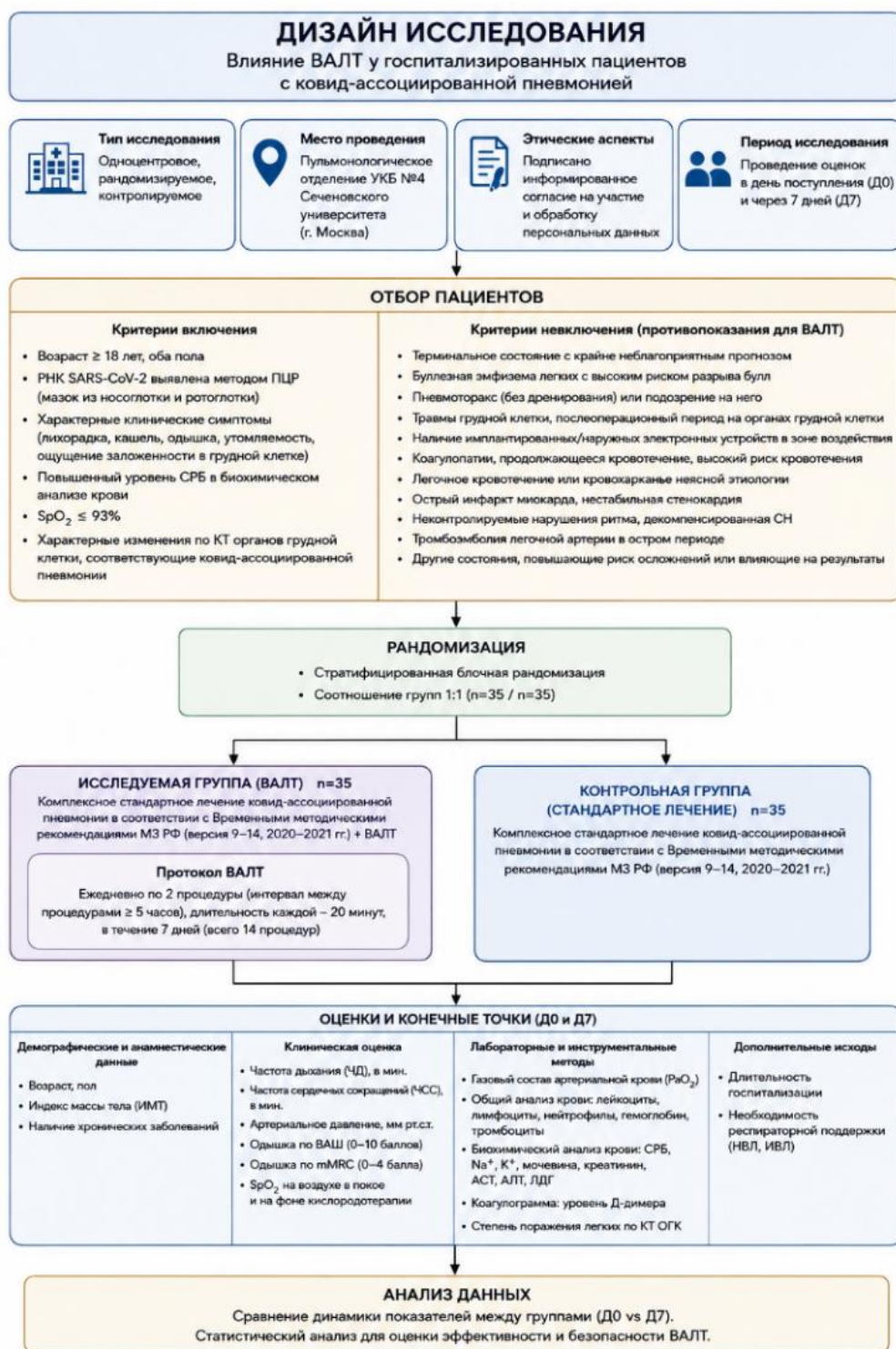


Рисунок 1 – Дизайн исследования применения ВАЛТ

2.2. Материалы и методы исследования ингаляций подогретой гелий-кислородной смеси

2.2.1. Дизайн исследования

Исследование влияния ингаляций t-He/O₂ у пациентов с тяжелым течением ковид-ассоциированной пневмонии являлось одноцентровым рандомизированным исследованием. Исследование проводилось на базе пульмонологического отделения УКБ №4 Сеченовского университета (г. Москва). До включения в исследование всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Рандомизация пациентов проводилась методом стратифицированной блочной рандомизации с использованием компьютерной генерации случайной последовательности в соотношении 1:1. Стратификация выполнялась по возрасту, степени поражения лёгких по данным КТ и виду респираторной поддержки. Скрытие распределения обеспечивалось применением последовательно пронумерованных непрозрачных запечатанных конвертов. Данный метод обеспечил сопоставимость исследуемых групп и минимизацию риска систематической ошибки распределения [177].

2.2.2. Клиническая характеристика пациентов, включённых в исследование

В исследование были включены пациенты старше 18 лет обоих полов, проходивших стационарное лечение по поводу внебольничной ковид-ассоциированной пневмонии тяжелого течения, что требовало проведения НВЛ. Для постановки диагноза и назначения лечения исследователи руководствовались временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Министерства здравоохранения Российской Федерации, версия 9-14, 2020-2021гг [168, 169, 170, 171, 172, 173]. Медикаментозная терапия пациентам обеих групп проводилась в одинаковом объеме и включала в себя введение глюкокортикостероидов (дексаметазона или метилпреднизолон в рекомендованных дозах), антагонистов рецепторов ИЛ-6 (тоцилизумаба), антикоагулянтной терапии (профилактические дозы низкомолекулярного гепарина/фондапаринукса натрия), а также симптоматическую, инфузионную и антибактериальную терапию при необходимости.

Отбор пациентов проводился по наличию у них всех критериев включения:

- наличие РНК SARS-CoV-2, выявленной методом ПЦР, из материала, полученного при взятии мазка из носоглотки (из двух носовых ходов) и ротоглотки;

- наличие характерных клинических симптомов (повышение температуры тела, кашель, одышка, утомляемость, ощущение заложенности в грудной клетке);
- повышенный уровень СРБ в биохимическом анализе крови;
- изменения на КТ, типичные для вирусного поражения (площадь $\geq 50\%$; КТ 3-4 степени);
- уровень $SpO_2 \leq 90\%$;
- уровень $100 \leq PaO_2/FiO_2 \leq 200$ мм рт. ст.

Критериями исключения из исследования являлись невозможность проведения неинвазивной вентиляции легких вследствие абсолютных противопоказаний (нарушение сознания, отсутствие защитных рефлексов, невозможность обеспечения проходимости дыхательных путей, высокий риск аспирации, продолжающаяся рвота, остановка дыхания), уровень $SpO_2 \leq 80\%$, необходимость немедленной интубации и ИВЛ, терминальное состояние пациента с ожидаемой крайне неблагоприятной краткосрочной выживаемостью, выраженные нарушения свертывающей системы крови (клинически значимые коагулопатии, продолжающееся кровотечение, высокий риск кровотечения), легочное кровотечение или кровохарканье неясной этиологии, острый инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, неконтролируемые нарушения сердечного ритма, некомпенсированная сердечная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии в остром периоде, любые состояния, которые, по мнению лечащего врача или исследователя, могли повысить риск развития осложнений при проведении ингаляций t-He/O₂ либо повлиять на достоверность результатов исследования [177].

2.2.3. Методы исследования

Методика проведения ингаляций t-He/O₂ базировалась на использовании аппаратного комплекса «Гелиокс-Экстрим» (ООО «Медтехинновации», Россия). Устройство обеспечивает автономное смешение газов: кислород забирается из внутрибольничной магистрали, гелий (марка А, 99,995%) – из стандартного баллона через редуктор с выходным давлением 15 атм. После автоматического дозирования пропорций газовая смесь нагревается до заданной температуры и доставляется пациенту через ороназальную маску.

Лечебный курс был рассчитан на 5 дней, каждый день проводилось суммарно 60 минут ингаляций с чередованием активных сеансов по 7-10 минут и пауз, длительность которых зависела от состояния пациента и его утомляемости. Все параметры терапии подбирались персонально: содержание гелия устанавливали в интервале 50-79%, кислорода – 21-50% для удержания уровня сатурации в пределах 97-99%. Тепловой режим (75-100 °C) также

корректировали индивидуально с ориентацией на комфорт, дыхательный объем и показатели оксигенации пациента.

Выбор начальной концентрации был детерминирован тяжестью гипоксемии пациента: при SpO_2 менее 85% стартовали с 65% Ne во вдыхаемой смеси и постепенно повышали концентрацию O_2 до 50%, при SpO_2 не ниже 85% изначально задавали 70% гелия, затем дозу кислорода наращивали ступенчато до достижения целевой сатурации.

Проведение ингаляции продолжалось до момента увеличения дыхательного объема не выше 1000 мл. При превышении данного порогового значения подача газовой смеси временно прекращалась, после 2-3 дыхательных циклов атмосферным воздухом маска вновь фиксировалась, и ингаляция возобновлялась с прежними параметрами. Контроль насыщения крови кислородом осуществлялся с помощью пульсоксиметрии, а мониторинг дыхательного объема выполнялся встроенными средствами аппарата «Гелиокс-Экстрим».

Пациентам обеих групп исследования была проведена комплексная оценка основных показателей в начале исследования (в день включения в исследование) и через 5 дней. Были собраны основные демографические показатели (возраст, пол), произведена антропометрическая оценка ИМТ, собрана информация о длительности заболевания на момент включения в исследование. Оценивалось клиническое состояние пациентов в начале и конце исследования: ЧСС в мин., частота дыхательных движений (ЧДД) в мин., уровень одышки по ВАШ от 0 до 10 баллов [164]. В рамках оценки динамики показателей лабораторной диагностики с интервалом в 5 дней были проанализированы результаты общего анализа крови (лейкоциты, лимфоциты), биохимического анализа крови (СРБ, ЛДГ), уровень D-димера в коагулограмме [177].

Отдельное внимание было уделено показателям газообмена по результатам газового состава артериальной крови, взятой из лучевой артерии, в день включения пациентов в исследование и через 5 дней (pH , PaO_2 , $PaCO_2$). Также учитывались уровень SpO_2 в покое на атмосферном воздухе, фракция кислорода при респираторной поддержке, необходимая для поддержания параметров газообмена (FiO_2), соотношение PaO_2/FiO_2 и ROX-индекс ($SpO_2/FiO_2/ЧДД$), который использовался как предиктор необходимости перехода на ИВЛ [178]. Помимо этого, был проведен анализ площади поражения легких по результатам КТ в день включения пациентов в исследование и через 5 дней [177]. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

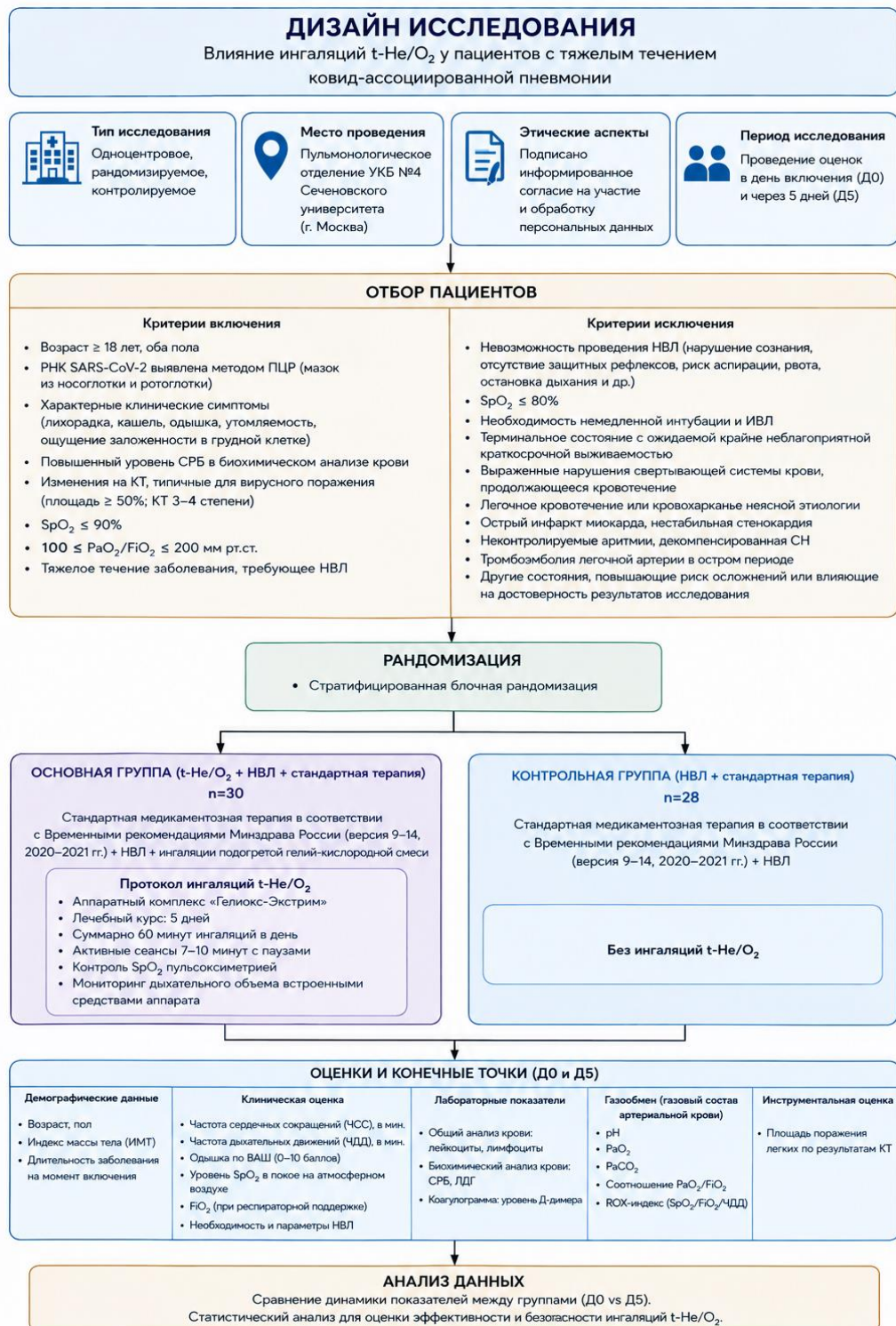


Рисунок 2 – Дизайн исследования применения подогретой гелий-кислородной смеси (t-He/O₂)

2.3. Методы статистической обработки

Проверку соответствия распределения выполняли с использованием критерия Шапиро–Уилка, при этом установлено, что для большинства анализируемых переменных характерно

отклонение от нормального значения.

Категориальные признаки анализировали посредством расчёта абсолютных значений и относительных частот (в процентах). Для сопоставления качественных переменных между независимыми группами применяли анализ таблиц сопряжённости с использованием критерия χ^2 Пирсона, а при ожидаемых частотах менее 5 использовали точный критерий Фишера. В случае парных наблюдений (до/после вмешательства) применяли критерий Мак-Немара-Бауэра [118, 176, 177].

Для количественных показателей использовали методы непараметрической описательной статистики: данные были представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Изменение показателей в динамике (дельта) определяли как разность между значениями после проведённого лечения и исходными данными, при этом результаты также описывались медианой с 95% доверительным интервалом (ДИ). Сравнение количественных переменных между двумя независимыми группами осуществляли с применением U-критерия Манна–Уитни, а для анализа связанных выборок (до и после лечения) использовали критерий Вилкоксона [118, 176, 177].

Для количественной оценки влияния метода на вероятность реализации интересующего исхода был выполнен расчет в рамках логистической регрессии с единственной независимой переменной. Итоговые данные этой части анализа представлены как величина отношения шансов (ОШ) с ДИ 95% уровне значимости [118, 176, 177].

Для оценки прогностической значимости клинико-лабораторных показателей и их влияния на выживаемость пациентов применяли ROC-анализ. В качестве бинарного исхода использовали показатель выживаемости (выписка/летальный исход). Для каждого анализируемого параметра строили ROC-кривые с последующим расчетом площади под кривой (AUC) и 95% ДИ. Диагностическую и прогностическую ценность показателей оценивали на основании величины AUC: значения $AUC > 0,9$ расценивали как отличную, 0,8-0,9 – как высокую, 0,7-0,8 – как удовлетворительную, менее 0,7 – как низкую прогностическую способность. Оптимальные пороговые значения (cut-off) определяли по индексу Юдена с расчетом чувствительности (Se) и специфичности (Sp) соответствующих показателей [176].

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическая обработка данных и графическое представление результатов осуществлялись с использованием пакета прикладных программ GraphPad Prism 9 и программного обеспечения IBM SPSS [118, 176, 177].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Результаты исследования применения виброакустической легочной терапии при лечении ковид-ассоциированной пневмонии в условиях стационара

3.1.1. Общая характеристика пациентов исследования виброакустической легочной терапии при лечении ковид-ассоциированной пневмонии в условиях стационара

В исследование применения ВАЛТ у госпитализированных пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией были включены 70 пациентов, проходивших стационарное лечение в пульмонологическом отделении УКБ №4 Сеченовского университета. Пациенты в случайном порядке были разделены на исследуемую группу, в лечение которой помимо стандартных методов лечения применялась ВАЛТ аппаратом VibroLung (n=35), и группу контроля (n=35) [118, 176].

Среди включенных в исследуемую группу пациентов, в лечении которых применялась ВАЛТ, мужчин было 20 (57,1%), женщин – 15 (42,9%). 8 (22,9%) из них потребовалась ИВЛ, 27 (77,1%) – НВЛ. 28 пациентов (80%) имели хронические заболевания. Медиана возраста пациентов составила 63,0 (52-68) года, ИМТ=30,0 (25,4-35,8) кг/м², ЧД=24 (23-26) в мин., ЧСС=84 (78-88) в мин. Группы были сопоставимы по большинству исходных клинико-лабораторных показателей (Таблица 1) [118, 176].

Таблица 1 – Сравнение исходных показателей исследуемой группы и группы контроля

Параметр	Основная группа N=35	Контрольная группа N=35	p
Возраст, года	63,0 (52,0-68,0)	71,0 (62,0-79,0)	0,015
Пол (М), n (%)	20 (57,1)	17 (48,6)	0,632
ИМТ, кг/м ²	30,0 (25,4-35,8)	29,9 (27,4-32,4)	0,750
ЧД, в мин	24 (23-26)	24 (23-26)	0,288
ЧСС, уд/мин	84 (78-88)	83 (76-92)	0,808
САД, мм рт.ст.	130 (120-130)	127 (119-138)	0,763
ДАД, мм рт.ст.	80 (75-80)	79 (73-82)	0,595
СРБ	55,0 (16,8-129,2)	47,0 (14,3-108,0)	0,750
Na ⁺	139,0 (135,9-142,0)	138,0 (135,9-142,0)	0,960
K ⁺	4,5 (4,1-4,9)	4,3 (3,9-5,0)	0,321

Продолжение Таблицы 1

Мочевина	8,5 (5,2-11,2)	6,7 (4,9-10,0)	0,227
Креатинин	97,9 (83,0-106,9)	99,4 (84,9-109,0)	0,573
АСТ	38,5 (33,0-50,0)	35,0 (22,0-45,0)	0,068
АЛТ	30,6 (20,7-43,0)	34,0 (26,0-47,0)	0,418
ЛДГ	470 (365-828)	637 (446-844)	0,211
Д-димер	0,60 (0,40-0,89)	0,70 (0,45-1,00)	0,272
SpO ₂ , %	87 (80-90)	88 (84-91)	0,625
PaO ₂ , мм рт. ст.	57 (47-62)	58 (55-61)	0,344
ВАШ, балл	6 (5-7)	6 (4-7)	0,956
mMRC, балл	3 (2-3)	3 (3-3)	0,203
НВЛ, n (%)	27 (77,1)	27 (77,1)	1,000
ИВЛ, n (%)	8 (22,9)	8 (22,9)	1,000
Хронические заболевания, n (%)	28 (80)	33 (94,3)	0,151
КТ-1, n (%)	8 (22,9)	10 (28,6)	0,853
КТ-2, n (%)	17 (48,6)	14 (40,0)	
КТ-3, n (%)	8 (22,9)	8 (22,9)	
КТ-4, n (%)	2 (5,7)	3 (8,6)	

После лечения в исследуемых группах была выявлена статистически значимая разница выраженности одышки, оцениваемой по ВАШ. У больных, получавших ВАЛТ, выраженность одышки по ВАШ составила 4 (3-6) балла по сравнению с 5 (4-7) баллами контрольной группы ($p = 0,029$). Сравнение длительности госпитализации исследуемой группы и группы контроля показывало статистически значимое уменьшение показателя на фоне применения ВАЛТ (в исследуемой группе – 19 (12-29) дней, в группе контроля – 27 (24-34) дней ($p = 0,003$)) [118].

Число пациентов с летальным исходом было практически одинаковым в обеих группах: в группе больных, получавших ВАЛТ, – 8 (22,9%), в группе контроля – 9 (25,7%) ($p = 1,000$). Результат одномерного логистического регрессионного анализа продемонстрировал, что применение ВАЛТ не влияло на летальность/выживаемость больных: ОШ летального исхода составило 0,856 (95% ДИ: 0,287-2,556) ($p = 0,781$) [118].

Анализ динамики ЧД показал статистически значимое снижение показателя в исследуемой группе, что свидетельствовало об уменьшении выраженности дыхательной недостаточности на фоне проводимой ВАЛТ.

В то же время отмечалась тенденция к повышению уровня PaO_2 с 57 (48-62) мм рт. ст. до 60 (53-76) мм рт. ст., SpO_2 в покое – с 87% (80-90) до 90% (86-94), однако выявленные изменения не достигли уровня статистической значимости ($p=0,064$, $p=0,086$ соответственно). Показатели SpO_2 на фоне кислородной поддержки также демонстрировали незначительное увеличение – с 93% (89-96) до 94% (90-96), при этом статистически значимых различий между этапами наблюдения получено не было ($p=0,797$). Сводные данные по этим показателям представлены в таблице (Таблица 2) [176].

Таблица 2 – Сравнение динамики показателей частоты дыхания, уровня оксигенации и сатурации на фоне проведения ВАЛТ

Параметр	Исходно	После процедуры	p
ЧД, мин^{-1}	24 (23-26)	20 (19-26)	0,003
PaO_2 , мм рт. ст.	57 (48-62)	60 (53-76)	0,064
SpO_2 , %	87 (80-90)	90 (86-94)	0,086
SpO_2 на O_2 , %	93 (89-96)	94 (90-96)	0,797

3.1.2. Результаты применения виброакустической легочной терапии при лечении ковид-ассоциированной пневмонии в условиях стационара в зависимости от исходов заболевания

Далее была проведена стратификация пациентов по исходу заболевания, что позволило нивелировать влияние ранней госпитальной летальности на показатели эффективности терапии и обеспечить более корректную интерпретацию полученных результатов. Такой подход повысил достоверность выводов об эффективности ВАЛТ и позволил рассматривать динамику ЧД, PaO_2 и SpO_2 как потенциальные критерии оценки клинического ответа и прогноза у пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией [176].

В подгруппе выживших отмечалось достоверное снижение частоты дыхательных движений: медиана $\Delta\text{ЧД}$ составила -5 (-6; -4) в минуту, что свидетельствовало об уменьшении дыхательной нагрузки и стабилизации вентиляционной функции лёгких. В то же время у пациентов с летальным исходом наблюдалось увеличение ЧД – $\Delta\text{ЧД}$ составила 4,5 (3; 6) в минуту, отражая прогрессирование дыхательной недостаточности. Различия между подгруппами были статистически значимыми ($p < 0,001$) (Рисунок 3) [176].

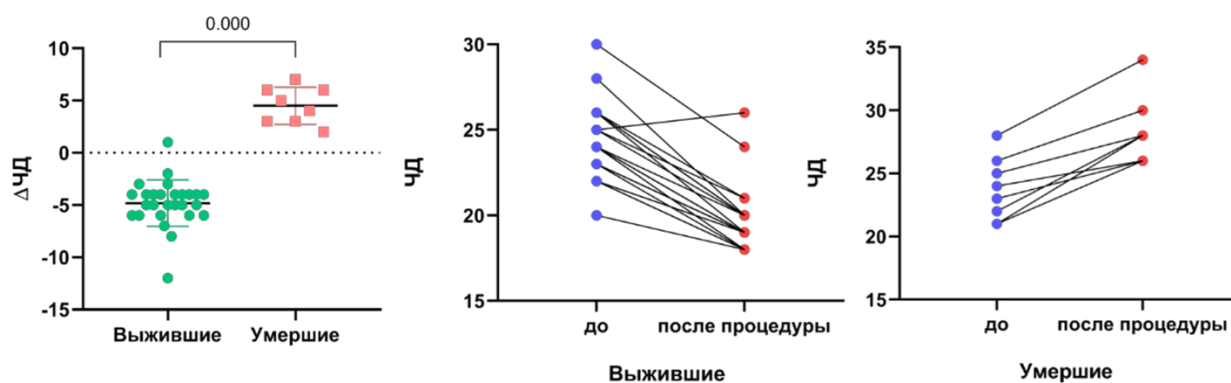


Рисунок 3 – Изменение ЧД у пациентов на фоне применения ВАЛТ в зависимости от исхода заболевания

Также анализ изменения PaO_2 показал его значительное повышение в группе выживших – медиана ΔPaO_2 оказалась на уровне 14,0 мм рт. ст. (4,0; 20,0), тогда как у умерших пациентов регистрировалось выраженное снижение данного показателя: ΔPaO_2 -6,0 мм рт. ст. (-13,8; -4,5), $p=0,000$. Это указывало на улучшение параметров газообмена под влиянием терапии у выживших пациентов и прогрессирующее ухудшение газообмена у пациентов с неблагоприятным исходом (Рисунок 4) [176].

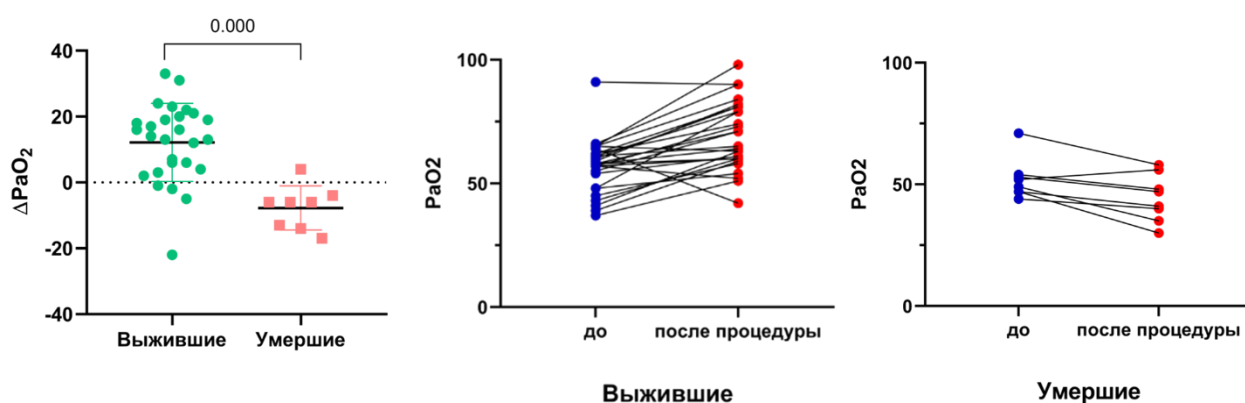


Рисунок 4 – Изменение PaO_2 у пациентов на фоне применения ВАЛТ в зависимости от исхода заболевания

Аналогично у выживших пациентов наблюдалось значимое повышение сатурации на атмосферном воздухе – ΔSpO_2 составила 6,0% (2,0; 7,0), тогда как у умерших пациентов отмечалось выраженное снижение показателя – -7,0% (-16,8; -3,0) ($p < 0,001$) (Рисунок 5) [176].

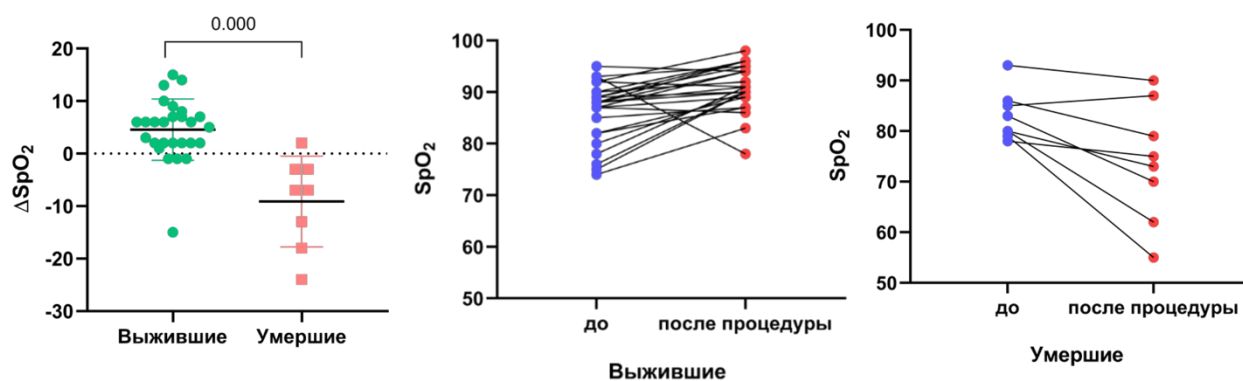


Рисунок 5 – Изменение SpO_2 у пациентов на фоне применения ВАЛТ в зависимости от исхода заболевания

При оценке SpO_2 на фоне кислородной поддержки у выживших пациентов изменения носили умеренно положительный характер – ΔSpO_2 на O_2 составила 1,0% (-1,0; 4,0), тогда как у умерших больных регистрировалось достоверное ухудшение показателя – -6,0% (-8,8; -1,3) ($p=0,001$) (Рисунок 6) [176].

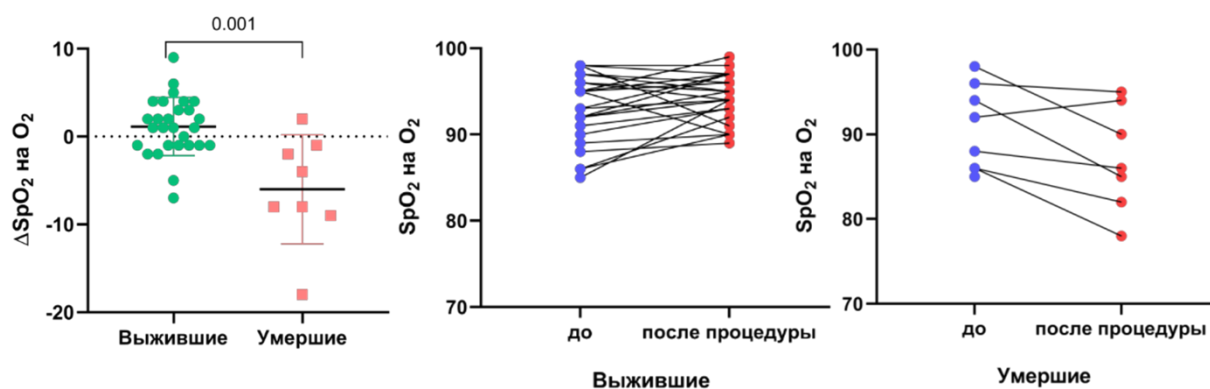


Рисунок 6 – Изменение SpO_2 на O_2 у пациентов на фоне применения ВАЛТ в зависимости от исхода заболевания

Таким образом, благоприятный исход заболевания ассоциировался с выраженным снижением ЧД, а также улучшением показателей оксигенации, в то время как отсутствие положительной динамики или ухудшение данных параметров характеризовало пациентов с неблагоприятным прогнозом (Таблица 3) [176].

Таблица 3 – Сравнение показателей выживших больных и больных с летальным исходом основной группы

Параметр	Выжившие	Умершие	p
$\Delta ЧД$, мин ⁻¹	-5 (-6; -4)	4,5 (3; 6)	0,000
ΔPaO_2 , мм рт. ст.	14,0 (4,0; 20,0)	-6,0 (-13,8; -4,5)	0,000
ΔSpO_2 , %	6,0 (2,0; 7,0)	-7,0 (-16,8; -3,0)	0,000

Продолжение Таблицы 3

ΔSpO_2 на O_2 , %	1,0 (-1,0; 4,0)	-6,0 (-8,8; -1,3)	0,001
-----------------------------	-----------------	-------------------	-------

3.1.3. ROC-анализ клинико-функциональных показателей применения виброакустической легочной терапии при лечении ковид-ассоциированной пневмонии в условиях стационара

Для оценки прогностической значимости динамики клинико-функциональных показателей на фоне применения ВАЛТ в отношении выживаемости пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией был выполнен ROC-анализ. В качестве классифицирующего исхода рассматривался летальный исход либо выписка из стационара.

Хорошей прогностической ценностью обладала динамика парциального давления кислорода в артериальной крови (ΔPaO_2): площадь под ROC-кривой составила $AUC = 0,933$ ($p = 0,000$; 95% ДИ 0,844-1,000), что соответствовало отличному качеству модели. Значение $\Delta PaO_2 \geq -3,0$ мм рт. ст. обеспечивало высокую чувствительность ($Se=0,926$) и специфичность ($Sp=0,875$) в прогнозировании выживаемости пациентов (Рисунок 7) [176].

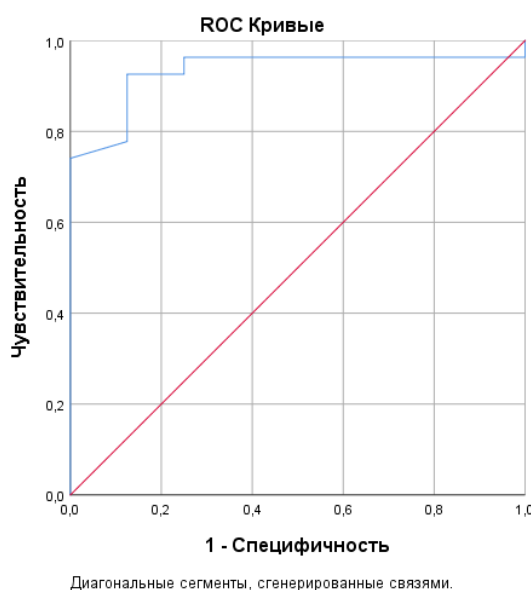
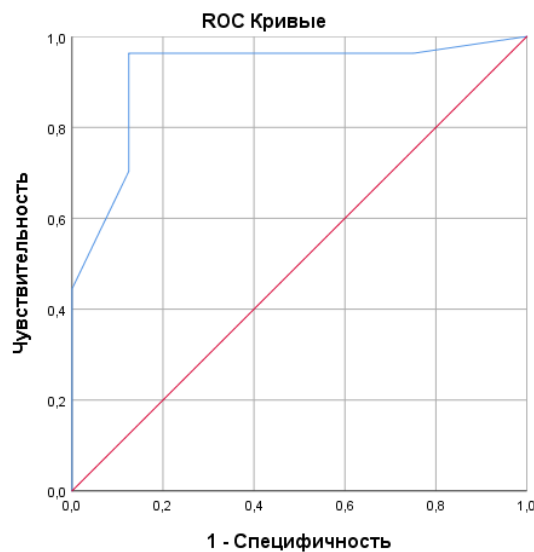


Рисунок 7 – ROC-анализ изменения PaO_2 в отношении выживаемости пациентов на фоне применения ВАЛТ

Сопоставимо высокие показатели были получены при анализе динамики выраженности одышки по визуально-аналоговой шкале ($\Delta ВАШ$). Значение AUC составило 0,919 ($p = 0,000$; 95% ДИ 0,805-1,000), что свидетельствовало о высокой прогностической значимости данного параметра. Значение $\Delta ВАШ \leq -0,5$ балла характеризовалось высокой чувствительностью ($Se =$

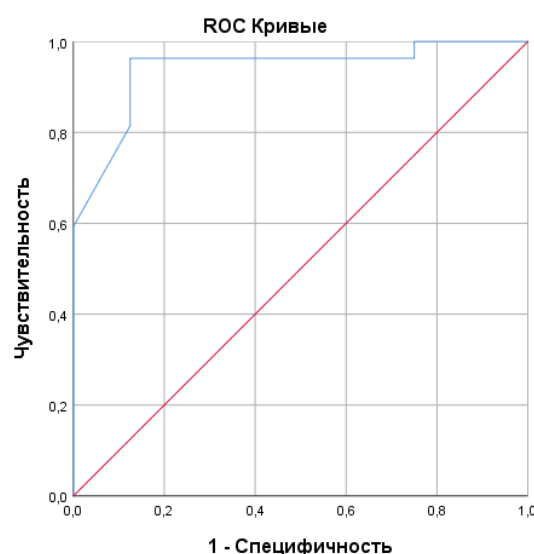
0,963) и специфичностью ($Sp = 0,875$) при прогнозировании выживаемости пациентов (Рисунок 8) [176].



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок 8 – ROC-анализ изменения выраженности одышки по ВАШ в отношении выживаемости пациентов на фоне применения ВАЛТ

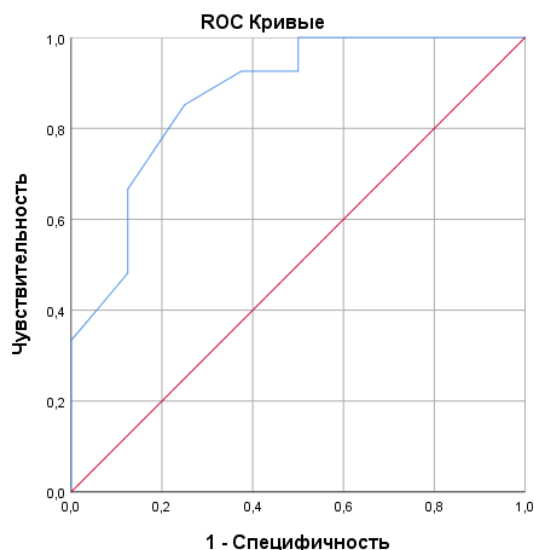
Динамика сатурации кислорода крови (ΔSpO_2) также продемонстрировала отличную способность к разграничению исходов: $AUC = 0,940$ ($p = 0,000$; 95% ДИ 0,853-1,000). Значение $\Delta SpO_2 \geq -2,0\%$, с чувствительностью 0,963 и специфичностью 0,875 прогнозировало выживаемость пациентов, что подчёркивало клиническую значимость данного показателя в оценке эффективности ВАЛТ (Рисунок 9) [176].



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок 9 – ROC-анализ изменения SpO_2 в отношении выживаемости пациентов на фоне применения ВАЛТ

Несколько меньшую, но статистически значимую прогностическую ценность имела динамика сатурации на фоне кислородной терапии (ΔSpO_2 на O_2): $\text{AUC} = 0,873$ ($p = 0,002$; 95% ДИ 0,725-1,000). Пороговое значение $\Delta\text{SpO}_2 \geq -1,5\%$ обеспечивало чувствительность 0,852 и специфичность 0,750 в прогнозировании выживаемости больных, что соответствовало хорошему качеству модели (Рисунок 10) [176].



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок 10 – ROC-анализ изменения SpO_2 на O_2 в отношении выживаемости пациентов на фоне применения ВАЛТ

Таким образом, результаты ROC-анализа свидетельствуют о высокой прогностической значимости улучшения показателей газообмена и клинических симптомов на фоне применения ВАЛТ. Достижение указанных пороговых значений динамики PaO_2 , SpO_2 и выраженности одышки ассоциировано с благоприятным исходом заболевания и может рассматриваться как ранний маркер эффективности проводимой терапии у пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией [176].

3.2. Результаты исследования ингаляций подогретой гелий-кислородной смеси у пациентов с тяжелым течением ковид-ассоциированной пневмонии

3.2.1. Общая характеристика пациентов исследования ингаляций подогретой гелий-кислородной смеси

В исследование ингаляций подогретой гелий-кислородной смеси было включено 58 человек, из них 30 человек оказались в группе НВЛ+t-He/ O_2 и 28 в группе НВЛ+ O_2 (группа

контроля). Пациенты группы НВЛ+t-He/O₂ кроме стандартных методов лечения получали НВЛ, малопоточную кислородотерапию (O₂ 5-10 л/минуту) и ингаляции t-He/O₂. Пациенты группы НВЛ+O₂ получали стандартную медикаментозную терапию, НВЛ и малопоточную кислородотерапию [177].

На момент включения в исследования возраст пациентов составлял 63 (57-70) года в группе НВЛ+t-He/O₂ и 62 (56-69) года в группе контроля, ($p = 0,25$), из них было 40 мужчин и 18 женщин (19/11 мужчин и женщин соответственно в группе НВЛ+t-He/O₂ и 21/7 в группе контроля, $p=0,34$), медиана ИМТ составляла 30 (28-34) кг/м² в группе НВЛ+t-He/O₂ и 30 (28-34) кг/м² в группе контроля, ($p=0,71$), длительность заболевания на момент включения в исследование была 8 (7-8) дней в группе НВЛ+t-He/O₂ и 8 (6-9) дней в группе контроля, ($p=0,90$). Терапию t-He/O₂ пациенты переносили удовлетворительно, нежелательных явлений зафиксировано не было ни в одном случае. При сравнении длительности стационарного лечения в зависимости от исследуемых групп статистически значимых различий не было выявлено ($p = 0,911$). Медиана длительности госпитализации составила 20,0 (15,25–25,75) суток в основной группе и 23,0 (13,75–27,50) дня в контрольной, ($p=0,911$), что свидетельствовало об отсутствии влияния исследуемого фактора на продолжительность пребывания пациентов в стационаре. Динамика клинико-лабораторных показателей пациентов обеих групп приведена в таблице 4 [177].

Таблица 4 – Динамика клинико-лабораторных показателей в группах исследования t-He/O₂

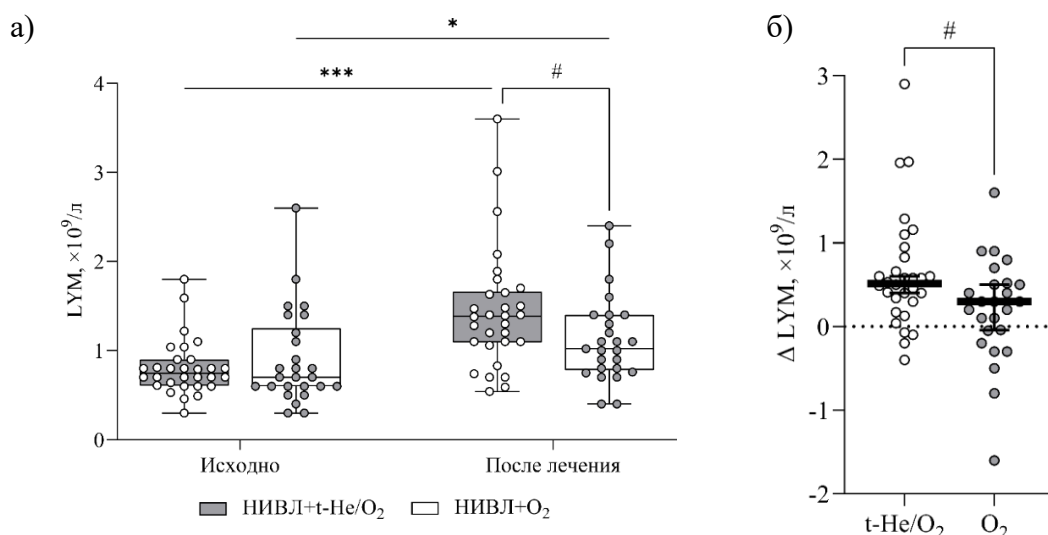
Показатели в динамике	НВЛ+t-He/O ₂ (N=30)	НВЛ+O ₂ (N=28)	Сравнение групп (p)
ЧСС, мин ⁻¹			
Исходно	79 (72-85)	79 (72-88)	$p=0,82$
После лечения	72 (65-81)	76 (67-81)	$p=0,38$
Дельта	-3 [от -15 до +3]	-5 [от -12 до +1]	$p=0,99$
Изменение (p)	$p=0,04$	$p=0,04$	
ЧДД, мин ⁻¹			
Исходно	24 (22-25)	24 (22-25)	$p=0,67$
После лечения	21 (20-22)	22,5 (21-24)	$p=0,003$
Дельта	-3 [от -4 до -1]	-2 [от -3 до +1]	$p=0,004$
Изменение (p)	$p<0,001$	$p=0,005$	

Продолжение Таблицы 4

Шкала ВАШ, баллы			
Исходно	7 (4-8)	7 (3-8)	p=0,89
После лечения	3 (2-4)	4 (3-5)	p=0,57
Дельта	-2 [от -2 до -1]	-1 [от -2 до -1]	p=0,28
Изменение (p)	p<0,001	p<0,001	
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$			
Исходно	8,7 (6,6-13,3)	7,6 (5,8-9,1)	p=0,11
После лечения	8,9 (7,3-11,8)	8,3 (6,3-11,7)	p=0,40
Дельта	+0,1 [от -3,9 до +4,7]	+1,3 [от -2,3 до +5,8]	p=0,29
Изменение (p)	p=0,81	p=0,23	
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$			
Исходно	0,75 (0,61-0,90)	0,70 (0,60-1,25)	p=0,88
После лечения	1,39 (1,09-1,66)	1,02 (0,78-1,40)	p=0,04
Дельта	+0,52 [от +0,27 до +0,86]	+0,30 [от -0,13 до +0,51]	p=0,02
Изменение (p)	p<0,001	p=0,05	
D-димер, FEU нг/мл			
Исходно	0,92 (0,66-1,27)	1,06 (0,66-1,45)	p=0,62
После лечения	0,44 (0,29-0,60)	0,79 (0,42-1,34)	p=0,02
Дельта	-0,53 [от -0,81 до -0,24]	-0,18 [от -0,46 до -0,01]	p=0,01
Изменение (p)	p<0,001	p=0,02	
СРБ, мг/л			
Исходно	72,5 (38,9-94,7)	64,1 (32,1-103,0)	p=0,60
После лечения	1,1 (0,7-3,1)	16,6 (8,5-29,5)	p<0,001
Дельта	-67,7 [от -90,0 до -38,7]	-37,3 [от -82,1 до -16,8]	p=0,03
Изменение (p)	p<0,001	p<0,001	
ЛДГ, Ед/л			
Исходно	513,0 (389,3-761,4)	522,0 (333,3-637,5)	p=0,24
После лечения	329,8 (270,3-424,0)	396,5 (285,8-629,5)	p=0,04
Дельта	-190,0 [от -445,5 до -58,5]	-124,5 [от -232,0 до +81,5]	p=0,01
Изменение (p)	p<0,001	p=0,17	

3.2.2. Динамика клинико-лабораторных показателей пациентов исследования ингаляций подогретой гелий-кислородной смеси

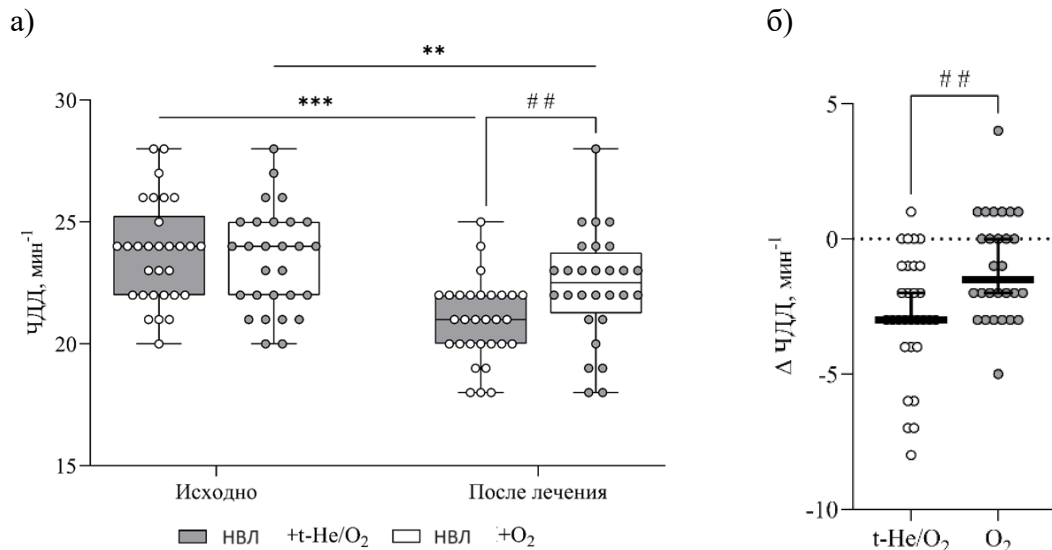
Все рассматриваемые клинико-лабораторные показатели исходно были сопоставимы в группе НВЛ+t-He/O₂ и группе контроля. Абсолютное число лейкоцитов оставалось стабильным на протяжении всего периода лечения в обеих группах исследования. Показатель ЧСС статистически значимо снизился после лечения относительно исходного уровня, данное изменение было характерно для обеих групп, после лечения статистически значимых различий между группами выявлено не было. Медиана баллов по шкале ВАШ также исходно была сопоставима в обеих группах, после лечения наблюдалось снижение баллов, различия между группами были статистически не значимыми. Остальные рассматриваемые показатели имели схожую динамику, но интенсивность изменений статистически значимо зависела от применяемой терапии. Наблюдался рост абсолютного числа лимфоцитов в обеих группах, но дельта изменений (разница между значениями после лечения и исходными) была статистически значимо выше в группе НВЛ+t-He/O₂ (Рисунок 11 а, б). В результате более интенсивного прироста уровень лимфоцитов в группе НВЛ+t-He/O₂ после лечения стал статистически значимо выше, чем в контрольной группе [177].



Примечание: * – $p \leq 0,05$, ** – $p \leq 0,01$, *** – $p \leq 0,001$ применялся критерий Вилкоксона для связанных выборок, # – $p \leq 0,05$, ## – $p \leq 0,01$, ### – $p \leq 0,001$ применялся критерий Манна-Уитни

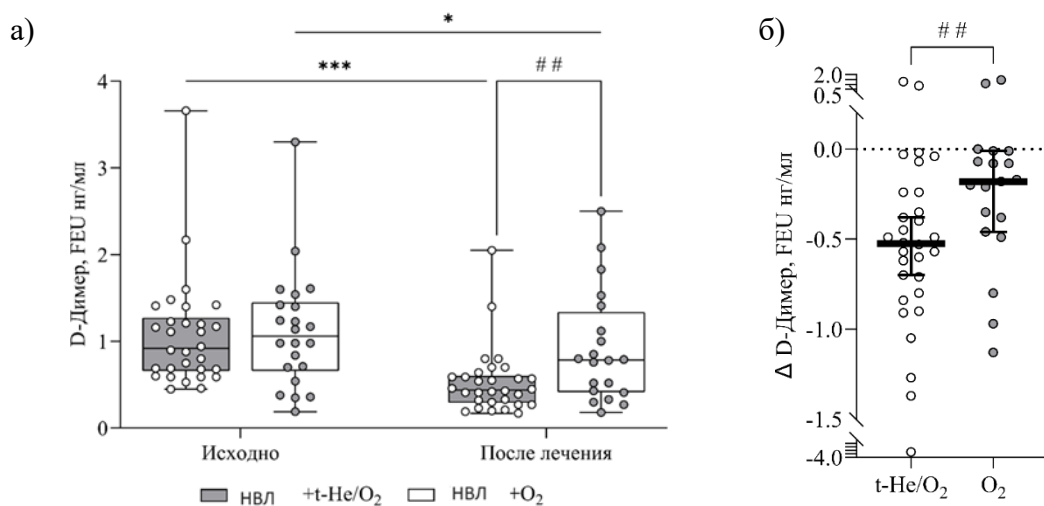
Рисунок 11 – Абсолютное число лимфоцитов в группах исследования а) динамика показателя (до и после лечения) б) дельта изменения (разница значений после и до лечения)

Как в основной, так и в контрольной группе наблюдалось значительное снижение таких показателей как ЧДД (Рисунок 12 а, б), D-димер (Рисунок 13 а, б) и СРБ (Рисунок 14 а, б). Однако разница значений данных параметров после и до лечения была больше в группе НВЛ+t-He/O₂. Эти различия дельты в группах исследования оказались статистически значимыми [177].



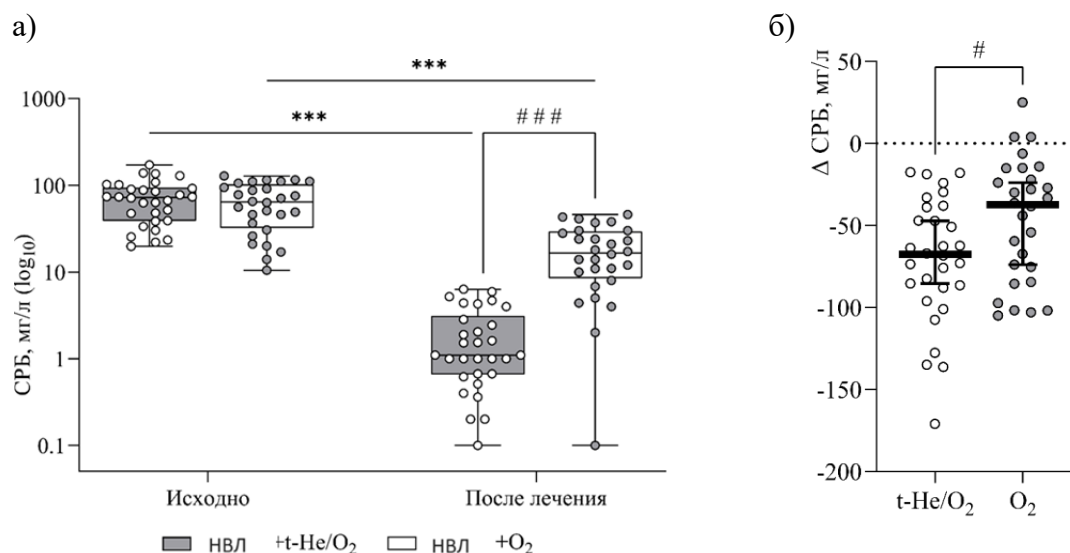
Примечание: * – $p \leq 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ применялся критерий Вилкоксона для связанных выборок, # – $p \leq 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$ применялся критерий Манна-Уитни

Рисунок 12 – ЧДД в группах исследования а) динамика показателя (до и после лечения) б) дельта изменения (разница значений после и до лечения)



Примечание: * – $p \leq 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ применялся критерий Вилкоксона для связанных выборок, # – $p \leq 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$ применялся критерий Манна-Уитни

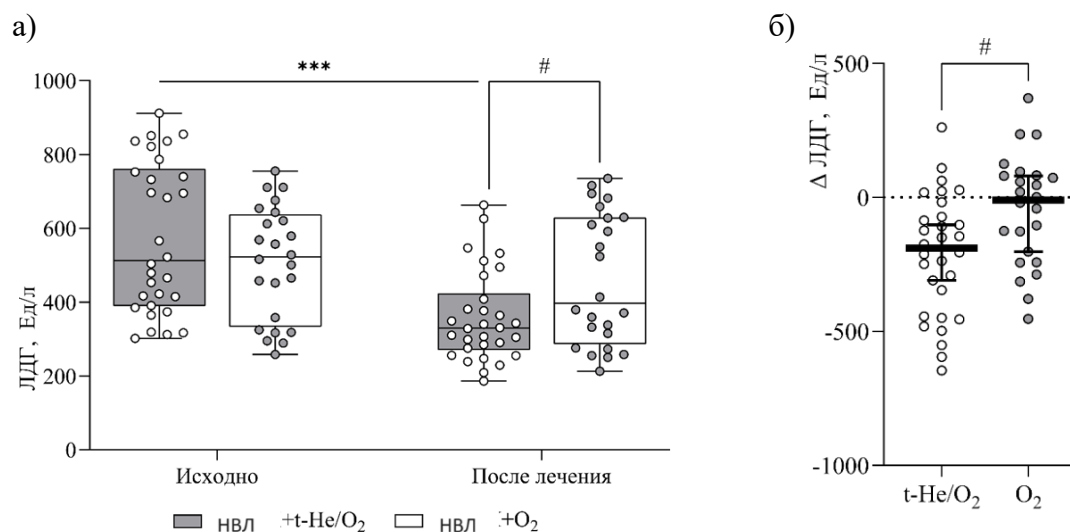
Рисунок 13 – Уровень D-димера в группах исследования а) динамика показателя (до и после лечения) б) дельта изменения (разница значений после и до лечения)



Примечание: * – $p \leq 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ применялся критерий Вилкоксона для связанных выборок, # – $p \leq 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$ применялся критерий Манна-Уитни

Рисунок 14 – Уровень СРБ в группах исследования а) динамика показателя (до и после лечения) б) дельта изменения (разница значений после и до лечения)

Уровень ЛДГ в результате лечения снижался в обеих группах, но статистически значимым это изменение оказалось только в группе НВЛ+t-He/O₂, и уровень показателя стал ниже контрольных значений (Рисунок 15 а, б) [177].



Примечание: * – $p \leq 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ применялся критерий Вилкоксона для связанных выборок, # – $p \leq 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$ применялся критерий Манна-Уитни

Рисунок 15 – Уровень ЛДГ в группах исследования а) динамика показателя (до и после лечения) б) дельта изменения (разница значений после и до лечения)

3.2.3. Динамика показателей газового состава артериальной крови пациентов исследования ингаляций подогретой гелий-кислородной смеси

Далее были проанализированы отдельные показатели газового состава артериальной крови. Динамика FiO₂, PaCO₂ и pH статистически значимо не различалась в зависимости от

метода лечения. Исходно уровень данных параметров между группами не различался, после лечения показатели снизились в обеих группах, но статистически значимых различий выявлено не было (Таблица 5) [171].

Таблица 5 – Динамика показателей газового состава артериальной крови

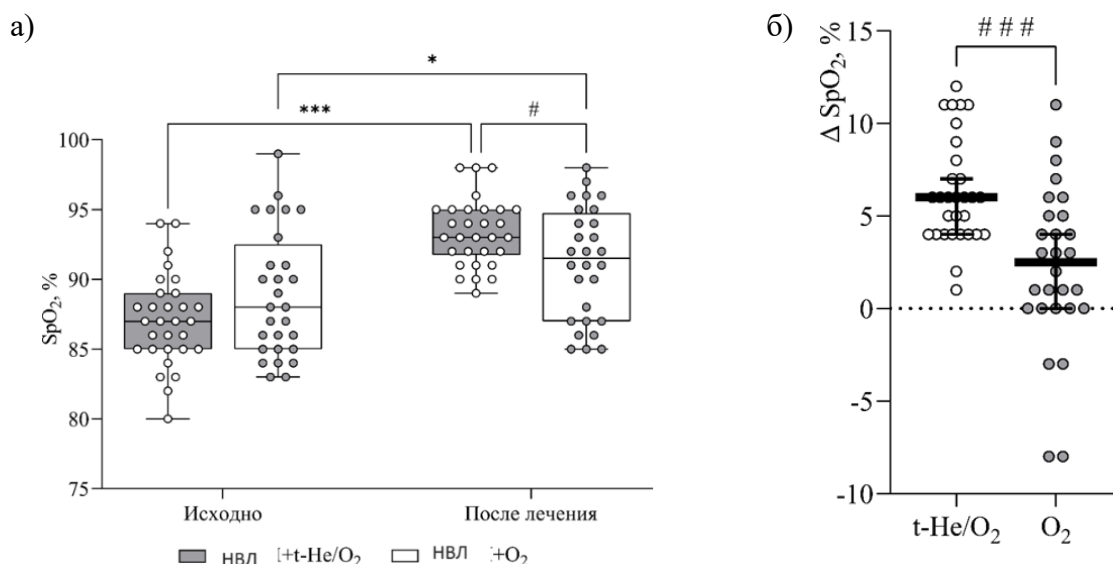
Показатели в динамике	НВЛ+HeO ₂	НВЛ+O ₂	Сравнение групп (p)
SpO ₂ , %			
Исходно	87 (85-89)	88 (85-93)	p=0,19
После лечения	93 (92-95)	92 (87-95)	p=0,05
Дельта	+6 [от +4 до +8]	+3 [от +0 до +5]	p<0,001
Изменение (p)	p<0,001	p=0,01	
pH			
Исходно	7,27 (7,24-7,29)	7,27 (7,24-7,28)	p=0,31
После лечения	7,36 (7,34-7,37)	7,34 (7,31-7,36)	p=0,09
Дельта	+0,08 [от +0,06 до +0,11]	+0,07 [от +0,06 до +0,10]	p=0,61
Изменение (p)	p<0,001	p<0,001	
PaO ₂ , mmHg			
Исходно	52 (45-67)	56 (49-75)	p=0,23
После лечения	83 (73-102)	72 (56-87)	p=0,04
Дельта	+31 [от +10 до +49]	+11 [от +1 до +25]	p=0,007
Изменение (p)	p<0,001	p=0,01	
PaCO ₂ , mmHg			
Исходно	38 (35-41)	38 (33-43)	p=0,78
После лечения	36 (32-39)	36 (33-39)	p=0,97
Дельта	-2 [от -6 до 0]	-5 [от -7 до +3]	p=0,74
Изменение (p)	p=0,01	p=0,05	

Продолжение Таблицы 5

FiO ₂ , %			
Исходно	31 (21-50)	40 (21-50)	p=0,32
После лечения	21 (21-34)	21 (21-21)	p=0,74
Дельта	-7 [от -22 до 0]	-9 [от -29 до 0]	p=0,46
Изменение (p)	p=0,003	p=0,005	
PaO ₂ /FiO ₂			
Исходно	175,3 (136,1-210,1)	167,4 (102,2-266,7)	p=0,34
После лечения	378,6 (307,6-484,6)	309,5 (219,0-376,2)	p=0,01
Дельта	+202,1 [от +145,7 до +274,1]	+102,4 [от +11,9 до +178,4]	p<0,001
Изменение (p)	p<0,001	p<0,001	
ROX-индекс			
Исходно	10,0 (7,3-17,4)	9,7 (6,8-18,6)	p=0,98
После лечения	20,4 (12,8-22,6)	18,0 (11,0-19,9)	p=0,01
Дельта	+7,0 [от +3,5 до +12,6]	+4,0 [от -0,5 до +10,5]	p=0,05
Изменение (p)	p<0,001	p=0,02	

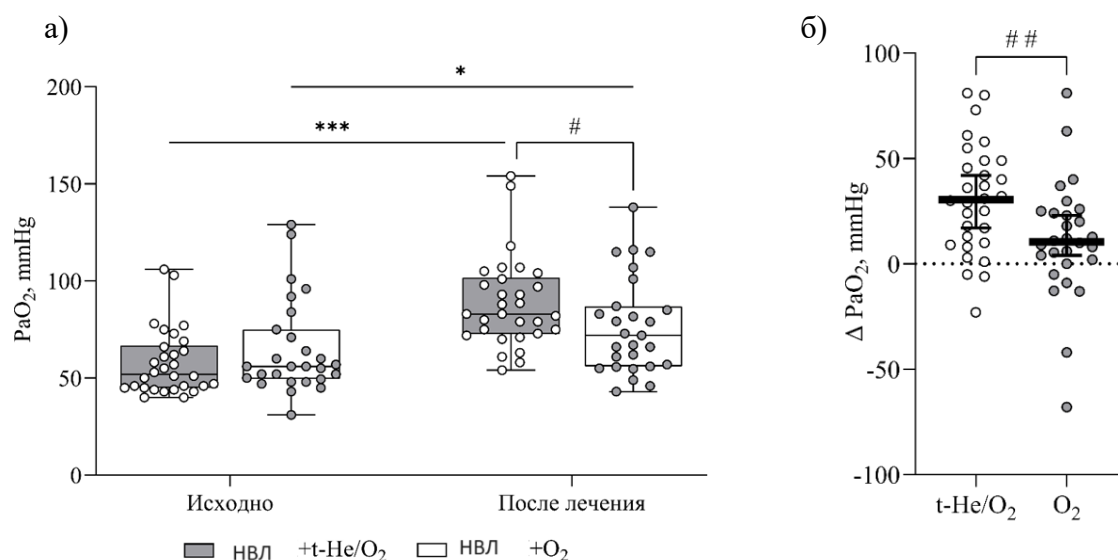
Независимо от группы лечения наблюдался статистически значимый рост показателей SpO₂, PaO₂, PaO₂/FiO₂ и ROX-индекса относительно исходного уровня. Но стоит отметить, что интенсивность их роста отличалась в исследуемых группах, а именно в группе НВЛ+t-He/O₂ медиана изменений относительно исходного уровня была выше, чем в группе НВЛ+O₂ [177].

Уровень SpO₂ изначально между группами статистически значимо не различался и увеличился в обеих группах в результате лечения, однако диапазон роста был значительно выше в группе НВЛ+t-He/O₂ (Рисунок 16 а, б). Уровень PaO₂ также исходно сопоставимый в обеих группах в результате исследования стал статистически значимо выше в группе НВЛ+t-He/O₂, увеличившись на 31 [от +10 до +49] mmHg в исследуемой группе (Рисунок 17 а, б) [177].



Примечание: * – $p \leq 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ применялся критерий Вилкоксона для связанных выборок, # – $p \leq 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$ применялся критерий Манна-Уитни

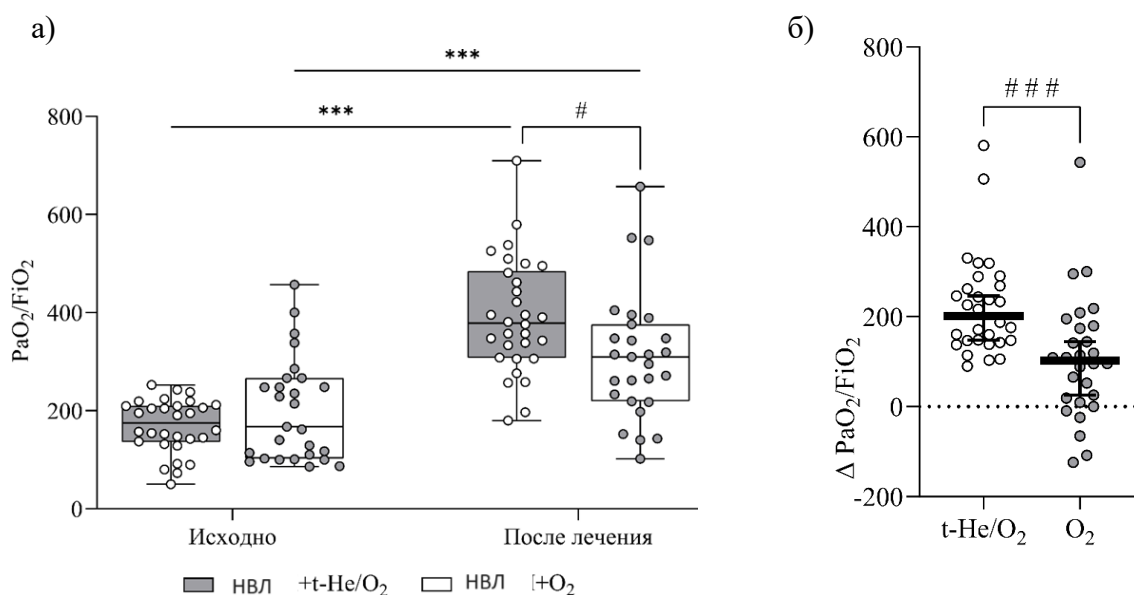
Рисунок 16 – Уровень SpO_2 в группах исследования а) динамика показателя (до и после лечения) б) дельта изменения (разница значений после и до лечения)



Примечание: * – $p \leq 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ применялся критерий Вилкоксона для связанных выборок, # – $p \leq 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$ применялся критерий Манна-Уитни

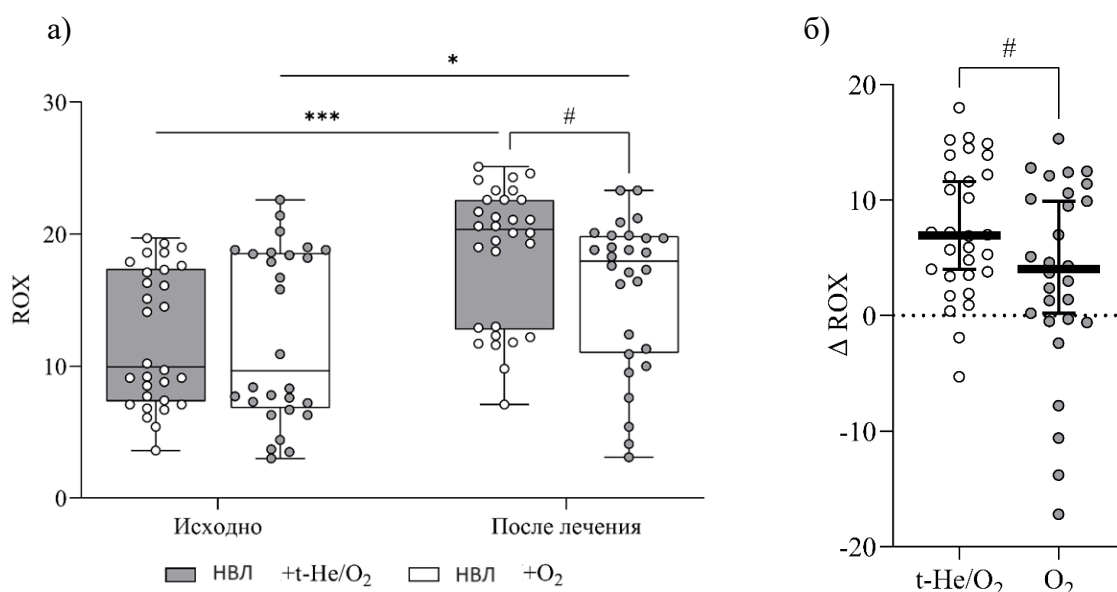
Рисунок 17 – Уровень PaO_2 в группах исследования а) динамика показателя (до и после лечения) б) дельта изменения (разница значений после и до лечения)

Прирост индекса оксигенации (PaO_2/FiO_2) после лечения относительно исходных значений в группе НВЛ+t-He/O₂ составил +202,1 [от +145,7 до +274,1] пунктов против 102,4 [от +11,9 до +178,4] пунктов в группе контроля, различие изменений данного параметра между группами оказалось статистически значимым ($p < 0,001$), после лечения индекс оксигенации оказался значительно выше в группе НВЛ+t-He/O₂ (Рисунок 18 а, б). Аналогичная динамика наблюдалась и для ROX-индекса: более интенсивный прирост был выявлен в группе НВЛ+t-He/O₂, в результате чего после лечения значение показателя стало статистически значимо выше в группе НВЛ+t-He/O₂, $p = 0,01$ (Рисунок 19 а, б) [177].



Примечание: * – $p \leq 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ применялся критерий Вилкоксона для связанных выборок
– $p \leq 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$ применялся критерий Манна-Уитни

Рисунок 18 – Индекс оксигенации в группах исследования а) динамика показателя (до и после лечения) б) дельта изменения (разница значений после и до лечения)



Примечание: * – $p \leq 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ применялся критерий Вилкоксона для связанных выборок, # – $p \leq 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$ применялся критерий Манна-Уитни

Рисунок 19 – ROX-индекс в группах исследования а) динамика показателя (до и после лечения) б) дельта изменения (разница значений после и до лечения)

3.2.4. Сравнение изменения площади поражения легких по результатам компьютерной томографии пациентов исследования ингаляций подогретой гелий-кислородной смеси

Исходно распределение пациентов по тяжести поражения легких в группах исследования не различалось, $p=0,87$ (Рисунок 20 а). В группе контроля доля пациентов с поражением III и IV степени после лечения снизилась с 46% (13 из 28) до 35% (10 из 28) и с 21% (6 из 28) до 14% (4

из 28) соответственно, но снижение было статистически не значимым ($p=0,16$). В то же время в группе НВЛ+t-He/O₂ после лечения распределение пациентов по тяжести поражения легких изменилось статистически значимо ($p=0,03$): доля пациентов с поражением III степени снизилась с 50% (15 из 30) до 20% (6 из 30), а доля пациентов с поражением IV степени – с 13% (4 из 30) до 0. Таким образом, после лечения пациенты группы НВЛ+t-He/O₂ и контроля достоверно различались по тяжести поражения легких ($p=0,05$): в группе НВЛ+t-He/O₂ стало статистически значимо меньше пациентов с поражением легких III и IV степени по сравнению с контрольной (Рисунок 20 б) [177].

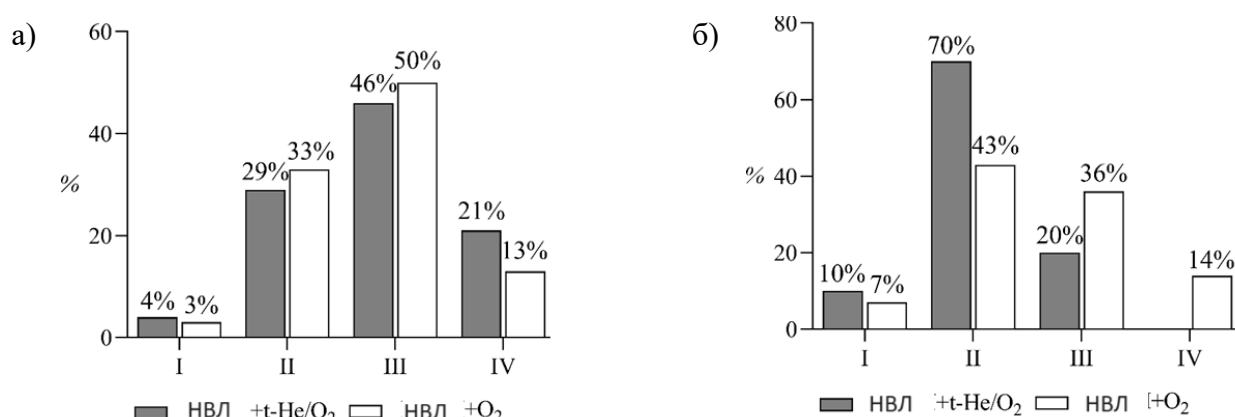


Рисунок 20 – Распределение пациентов в группах исследования по степени тяжести поражения легких по КТ а) до лечения, б) после лечения

3.3. Предикторы эффективности виброакустической легочной терапии и ингаляций подогретой гелий-кислородной смеси у пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией, осложненной острой дыхательной недостаточностью

Дальнейшая работа представляет собой вторичный (post-hoc) анализ данных двух указанных исследований, выполненный с целью выявления ранних предикторов эффективности исследуемых методов респираторной терапии. Для оценки эффективности обоих методов лечения в качестве комбинированной конечной точки использовали развитие неблагоприятного клинического исхода.

При анализе эффективности ВАЛТ к неблагоприятным исходам относили перевод пациента в ОРИТ, необходимость проведения НВЛ, ИВЛ или летальный исход.

При анализе эффективности ингаляций t-He/O₂ неблагоприятным исходом считали перевод в ОРИТ, необходимость проведения ИВЛ либо летальный исход.

В качестве потенциальных предикторов эффективности лечения анализировали клинико-функциональные показатели, характеризующие степень выраженности дыхательной

недостаточности на момент включения пациента в исследование: уровень SpO_2 , PaO_2 , интенсивность одышки по ВАШ, а для исследования ВАЛТ дополнительно оценивали выраженность одышки по шкале mMRC.

3.3.1. Предикторы эффективности виброакустической легочной терапии

Проведённая оценка прогностической значимости исследуемых параметров показала, что наибольшую связь с неблагоприятным исходом имели объективные показатели состояния системы оксигенации. В рамках однофакторного регрессионного анализа статистически значимыми переменными оказались значения SpO_2 и PaO_2 . В то же время субъективная оценка выраженности дыхательного дискомфорта не продемонстрировала аналогичной прогностической значимости: для показателей одышки, определяемых по ВАШ и шкале mMRC, статистически значимой ассоциации с вероятностью неблагоприятного события обнаружено не было (Таблица 6).

Таблица 6 – Результаты однофакторного логистического регрессионного анализа предикторов неблагоприятного исхода на фоне комплексной терапии, включающей ВАЛТ

Переменные	ОШ	95% (ДИ)	p
SpO_2 , %	0,760	0,595-0,971	0,028
PaO_2 , мм рт. ст.	0,921	0,850-0,999	0,047
ВАШ, балл	1,258	0,815-1,942	0,299
mMRC, балл	3,683	0,950-14,277	0,059

Для оценки прогностической ценности показателей оксигенации был выполнен ROC-анализ. Показатель SpO_2 продемонстрировал хорошую способность прогнозировать развитие неблагоприятных событий ($AUC = 0,811$; 95% ДИ 0,663-0,960; $p = 0,012$). При использовании порогового значения $SpO_2 \leq 86,5\%$ специфичность метода составила 100%, а чувствительность – 53,6%, что свидетельствует о высокой достоверности идентификации пациентов высокого риска при низких значениях сатурации. При выборе порога $SpO_2 \leq 89,5\%$ чувствительность возросла до 78,6% при снижении специфичности до 71,4%, обеспечивая более сбалансированное соотношение между способностью выявлять пациентов с неблагоприятным течением и исключать пациентов без риска (Рисунок 21).

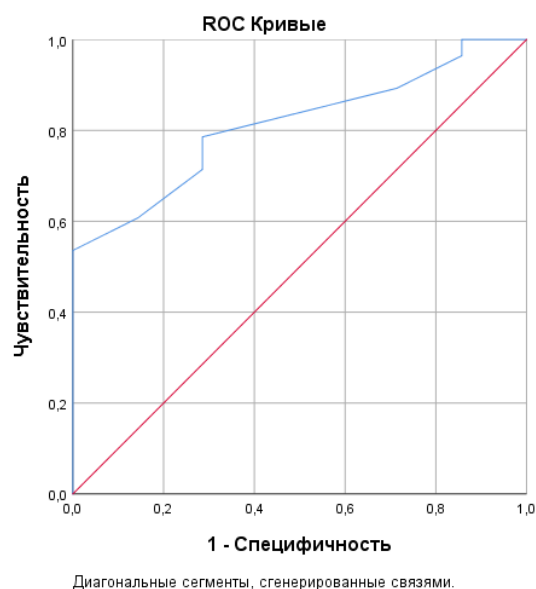


Рисунок 21 – ROC-анализ уровня SpO_2 в качестве предиктора неблагоприятных исходов на фоне комплексной терапии, включающей ВАЛТ

Сходные результаты были получены для показателя PaO_2 . Площадь под ROC-кривой составила 0,819 (95% ДИ 0,676-0,962; $p = 0,010$), что свидетельствует о хорошей прогностической ценности данного параметра. При пороговом значении $PaO_2 \leq 56$ мм рт. ст. специфичность достигала 100% при чувствительности 57,1%, тогда как использование порога $PaO_2 \leq 60,5$ мм рт. ст. обеспечивало повышение чувствительности до 78,6% при специфичности 71,4% (Рисунок 22).

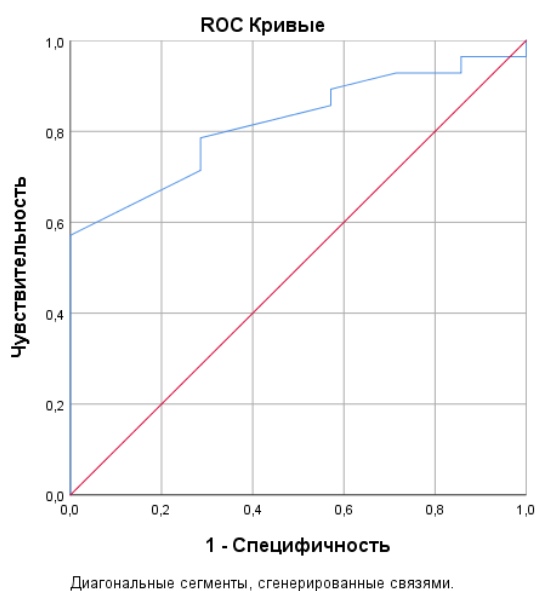


Рисунок 22 – ROC-анализ уровня PaO_2 в качестве предиктора неблагоприятных исходов на фоне комплексной терапии, включающей ВАЛТ

Полученные результаты свидетельствуют, что показатели оксигенации являются наиболее информативными маркерами риска развития неблагоприятных событий у пациентов с ковид-

ассоциированной пневмонией при применении ВАЛТ. Снижение SpO_2 и PaO_2 достоверно ассоциируется с увеличением вероятности неблагоприятного течения заболевания, а определенные в ходе ROC-анализа пороговые значения могут использоваться для своевременной коррекции лечебной тактики, включая применение ВАЛТ в составе комплексного лечения.

3.3.2. Предикторы эффективности ингаляций подогретой гелий-кислородной смеси

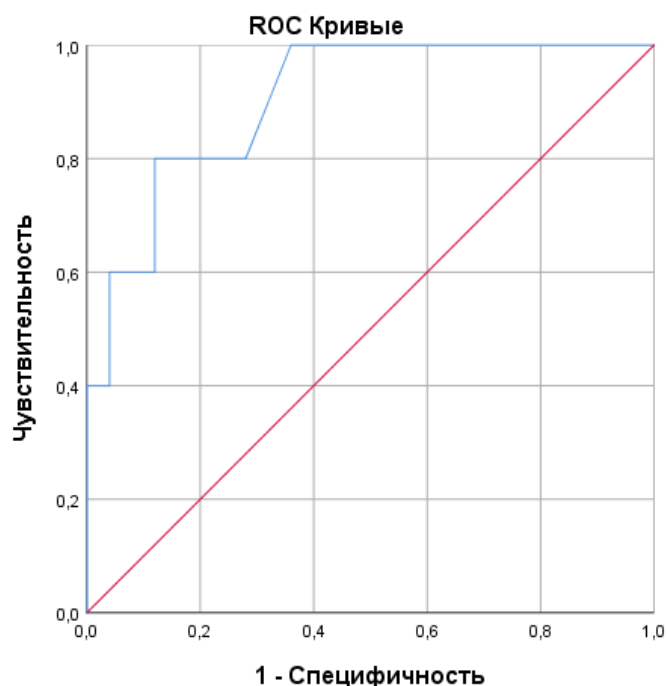
В результате однофакторного регрессионного анализа полученных результатов ингаляций t-He/O₂ было установлено, что единственным статистически значимым предиктором являлся уровень SpO_2 (ОШ = 0,598; 95% ДИ 0,387-0,926; $p = 0,021$). Это означает, что с увеличением сатурации риск прогрессирования дыхательной недостаточности, требующей интенсивной терапии, существенно уменьшался.

Уровень PaO_2 статистически значимой связи с вероятностью неблагоприятного исхода не продемонстрировал (ОШ = 0,902; 95% ДИ 0,785-1,037; $p = 0,147$), хотя отмечалась тенденция к снижению риска при более высоких значениях показателя. Аналогично интенсивность одышки по ВАШ не достигла статистической значимости (ОШ = 1,922; 95% ДИ 0,878-4,206; $p = 0,102$), несмотря на тенденцию к увеличению вероятности неблагоприятного течения при более выраженной одышке (Таблица 7).

Таблица 7 – Результаты однофакторного логистического регрессионного анализа предикторов неблагоприятного исхода на фоне комплексной терапии, включающей ингаляции t-He/O₂

Переменные	ОШ	95% (ДИ)	p
SpO_2 , %	0,598	0,387-0,926	0,021
PaO_2 , мм рт. ст.	0,902	0,785-1,037	0,147
ВАШ, балл	1,922	0,878-4,206	0,102

Для оценки прогностической значимости уровня SpO_2 был проведен ROC-анализ. Полученная площадь под ROC-кривой составила 0,904 (95% ДИ 0,775-1,000; $p = 0,005$), что свидетельствует об отличной способности данного показателя прогнозировать вероятность неблагоприятного исхода. Оптимальным пороговым значением являлся уровень $SpO_2 \leq 84,5\%$, при котором чувствительность модели составила 80,0%, а специфичность – 88,0%. Таким образом, снижение сатурации до 84,5% и менее может рассматриваться как важный прогностический критерий высокого риска ухудшения состояния и неэффективности ингаляций гелий-кислородной смеси (Рисунок 23).



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок 23 – ROC-анализ уровня SpO_2 в качестве предиктора неблагоприятного исхода на фоне комплексной терапии, включающей ингаляции $t\text{-He}/O_2$

Анализ полученных данных указывает на существенную роль показателя SpO_2 в стратификации риска у больных с тяжёлой ковид-ассоциированной пневмонией, которым проводится ингаляционная терапия $t\text{-He}/O_2$. В совокупности с другими клиническими и лабораторными параметрами уровень сатурации может использоваться для раннего выявления пациентов, характеризующихся более высокой вероятностью неблагоприятной динамики заболевания. Оценка данного показателя в процессе наблюдения потенциально позволяет своевременно выявлять изменения состояния пациента и учитывать их при выборе и коррекции лечебной тактики.

3.3.3. Алгоритм дифференцированного применения виброакустической легочной терапии и ингаляций подогретой гелий-кислородной смеси у пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией

На основании результатов логистического регрессионного и ROC-анализа предложен алгоритм персонализированного назначения дополнительных методов лечения (Рисунок 24).

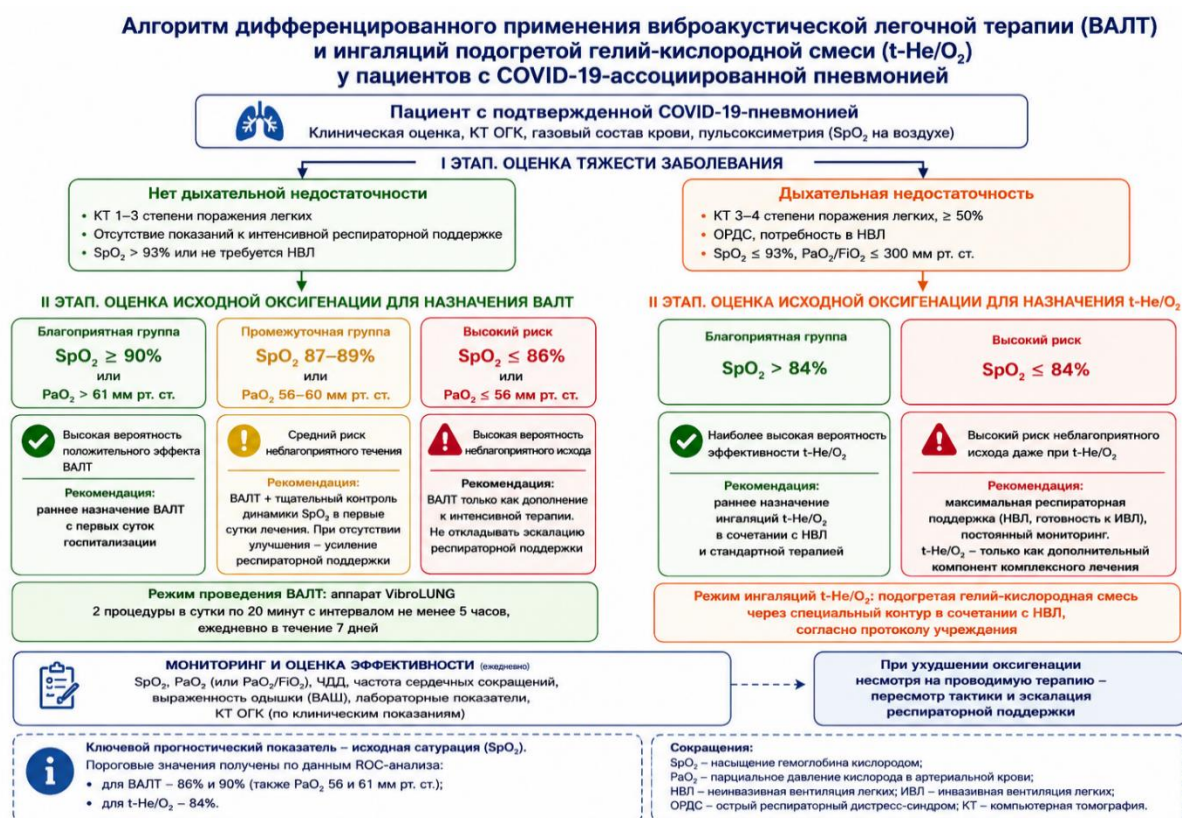


Рисунок 24 – Алгоритм дифференцированного применения виброакустической легочной терапии и ингаляций подогретой гелий-кислородной смеси у пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией

I этап. Оценка тяжести заболевания.

Для пациентов без признаков дыхательной недостаточности (КТ 1-3, отсутствие показаний к интенсивной терапии) рассмотреть возможность раннего назначения ВАЛТ в составе комплексного лечения.

Для пациентов с дыхательной недостаточностью (КТ 3-4, ОРДС, необходимость проведения НВЛ) рассмотреть возможность применения ингаляций t-He/O₂ совместно с НВЛ.

II этап. Оценка исходного уровня оксигенации.

Для пациентов, которым планируется ВАЛТ:

SpO₂ ≥ 90% (или PaO₂ > 61 мм рт. ст.)

Наиболее благоприятная категория пациентов. Вероятность достижения положительного эффекта ВАЛТ максимальна. Метод рекомендуется назначать с первых суток госпитализации.

SpO₂ 87-89% (или PaO₂ 56-60 мм рт. ст.)

Промежуточная группа риска. ВАЛТ также показана, однако требуется более тщательный контроль динамики оксигенации в течение первых суток лечения. При отсутствии положительной динамики следует рассматривать усиление респираторной поддержки.

SpO₂ ≤ 86% (или PaO₂ ≤ 56 мм рт. ст.)

Высокий риск неблагоприятного течения заболевания. ВАЛТ может применяться только как дополнение к интенсивной терапии и не должна откладывать эскалацию респираторной поддержки.

Для пациентов, которым планируется терапия t-He/O₂:

SpO₂ >84%

Наиболее высокая вероятность эффективности ингаляций t-He/O₂. Рекомендуется раннее включение t-He/O₂ в комплекс лечения совместно с НВЛ.

SpO₂ ≤84%

Высокий риск неблагоприятного исхода даже при использовании ингаляций t-He/O₂. Пациенты нуждаются в максимально интенсивной респираторной поддержке, постоянном мониторинге и готовности к переводу на ИВЛ. Ингаляции t-He/O₂ в этой ситуации рассматриваются исключительно как дополнительный компонент комплексного лечения.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

4.1. Обсуждение результатов исследования виброакустической легочной терапии при лечении ковид-ассоциированной пневмонии в условиях стационара

4.1.1. Влияние виброакустической легочной терапии на клинические показатели и длительность госпитализации

В нашем исследовании применение ВАЛТ у госпитализированных пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией ассоциировалось с достоверным уменьшением выраженности одышки [118]. Аналогичные результаты были получены в отечественном исследовании, посвящённом применению ВАЛТ у пациентов с хроническими бронхолёгочными заболеваниями в условиях стационарной реабилитации. На момент включения в исследование жалобы на одышку отмечались у абсолютного большинства пациентов исследуемой и контрольной групп, средняя интенсивность которой по шкале mMRC была сопоставима: $2,1 \pm 0,89$ балла в основной группе ВАЛТ и $2,1 \pm 0,8$ балла в контрольной. После проведения ВАЛТ в основной группе наблюдалось снижение числа пациентов с одышкой с 96,7% до 83,3%. При этом степень одышки по шкале mMRC уменьшилась на 19% ($p < 0,05$) [139].

Также в другой работе было показано, что ВАЛТ уменьшает выраженность одышки не только при остром течении инфекции, но и у пациентов, перенёвших коронавирусную инфекцию, при наличии сохраняющихся респираторных симптомов. В исследование применения ВАЛТ в рамках коррекции постковидного синдрома были включены пациенты с остаточными респираторными симптомами, которых разделили на группы в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей респираторной патологии. После курса ВАЛТ в группе без бронхолегочной патологии доля пациентов с одышкой снизилась с 96,7% до 30%, а во второй группе – с 90% до 10%. Средний балл одышки по шкале mMRC уменьшился с $1,1 \pm 0,49$ балла до $0,2 \pm 0,4$ (снижение на 82%) [3].

В нашей работе применение ВАЛТ способствовало сокращению длительности госпитализации [118]. Аналогичные результаты были получены в одной из первых работ по использованию ВАЛТ аппаратом BARK VibroLUNG у пациентов с внебольничной пневмонией. Применение ВАЛТ в этой работе способствовало сокращению длительности госпитализации в среднем на 3 дня: общая продолжительность стационарного лечения в сравниваемых группах составила $12,6 \pm 1,6$ и $16,9 \pm 2,1$ суток соответственно ($p < 0,05$). Также в данной работе ВАЛТ ускоряла регрессию симптомов заболевания, усиление продуктивности кашля и отхождения

мокроты, увеличивая объем мокроты в 1,5 раза ($p < 0,05$) [122]. Оценка продуктивности кашля в нашем исследовании не проводилась, так как для ковид-ассоциированной пневмонии были наиболее характерны сухой кашель или выделение небольшого количества мокроты в отличие от классической внебольничной пневмонии.

Наша работа не продемонстрировала достоверного влияния ВАЛТ на исход течения заболевания, число пациентов с летальным исходом было практически одинаковым в обеих группах. В свою очередь в серии клинических наблюдений у пациентов с травмой грудной клетки, осложнённой ОДН, после стабилизации состояния пациентов применение ВАЛТ способствовало не только снижению длительности пребывания в стационаре и ОРИТ, но и уменьшало частоту неблагоприятных исходов [138]. Вероятно, такое различие связано с исходной тяжестью состояния пациентов и различными причинами развития дыхательной недостаточности.

4.1.2. Влияние виброакустической легочной терапии на параметры газообмена

Влияние ВАЛТ на параметры газообмена при лечении ковид-ассоциированной пневмонии остается спорным. В пилотном исследовании оценки влияния различных режимов ВАЛТ аппаратом BARK VibroLUNG на параметры газообмена у пациентов с коронавирусной инфекцией, осложнённой дыхательной недостаточностью, были получены неоднозначные результаты: при использовании режима «ОРДС» было выявлено увеличение показателя PaO_2 , однако при применении режима «Пневмония» отмечалось повышение уровня $PaCO_2$ [2]. В нашем исследовании при использовании режима «Пневмония» было выявлено достоверное снижение ЧД в исследуемой группе, а также улучшение показателей PaO_2 , SpO_2 на атмосферном воздухе в покое, а также SpO_2 на фоне кислородной поддержки в подгруппе выживших пациентов. Стратификация пациентов по исходу заболевания позволила нивелировать влияние ранней госпитальной летальности на показатели эффективности терапии и обеспечить более корректную интерпретацию полученных результатов [176].

В исследовании Çelik и соавт., которое включало 100 пациентов, получавших комплексную терапию ковид-ассоциированной пневмонии, добавление к лечению высокочастотной стимуляции грудной клетки также демонстрировало неоднозначный эффект на параметры газообмена у пациентов: существенной разницы между группами в динамике SpO_2 на воздухе выявлено не было ($p > 0,05$), однако была показана статистически значимая разница между группами при оценке SpO_2 на фоне кислородотерапии со скоростью 2-4 л/мин ($p < 0,05$). Тяжесть состояния пациентов данной работы не требовала лечения в условиях интенсивной терапии и не подразумевала контроля газового состава артериальной крови, что

является ограничением для интерпретации результатов [112].

В то же время в описанном клиническом случае 59-летнего пациента с развившимся сепсисом в результате перипротезной инфекции на фоне тяжелого течения COVID-19 при проведении ВАЛТ аппаратом BARK VibroLUNG фиксировалась положительная динамика по данным газового состава крови: увеличение уровня PaO_2 с 77 мм рт. ст. до 100,1 мм рт. ст., индекса оксигенации (PaO_2/FiO_2) со 157,5 мм рт. ст. до 285,9 мм рт. ст. на фоне комплексной терапии [140].

Влияние ВАЛТ на параметры газообмена при других заболеваниях пульмонологического профиля также неоднозначно. Некоторые работы противоречат нашим результатам об улучшении параметров газообмена. В исследовании пациентов с муковисцидозом во время процедур ВАЛТ наблюдалось снижение уровня SpO_2 в отличие от других методов физиотерапии, несмотря на улучшение параметров вентиляции [102]. Аналогично отмечалось кратковременное снижение сатурации до 30 секунд при применении ВАЛТ у пациентов с травмой грудной клетки, осложненной ОДН [138]. Вероятно, кратковременное снижение SpO_2 во время процедуры может быть связано с активным отхождением мокроты, и требуется тщательный контроль SpO_2 во время проведения ВАЛТ. Аналогично мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований у пациентов с обострением ХОБЛ не показал улучшения ключевых показателей газообмена, таких как PaO_2 и $PaCO_2$, при применении данной методики [130].

В отличие от ряда ранее опубликованных работ, в настоящем исследовании продемонстрирована комплексная оценка клинического ответа на ВАЛТ с учётом стратификации пациентов по исходу заболевания. Это позволило более точно интерпретировать влияние терапии и минимизировать эффект ранней госпитальной летальности. Кроме того, использование как объективных (PaO_2 , SpO_2 , ЧД), так и субъективных (одышка по ВАШ) показателей позволило более полно оценить клинический эффект вмешательства [118, 176].

Также в нашем исследовании была проведена детальная оценка динамики показателей газообмена с использованием ROC-анализа, что позволило не только подтвердить эффективность метода, но и предложить конкретные прогностические критерии его успешности [176].

4.2. Обсуждение результатов исследования ингаляций подогретой гелий-кислородной смеси у пациентов с тяжелым течением ковид-ассоциированной пневмонии

4.2.1. Влияние ингаляций подогретой гелий-кислородной смеси на динамику клинико-лабораторных показателей

Ключевой новизной нашего исследования выступает оценка эффективности ингаляций t-He/O₂ в комплексной терапии пациентов с тяжелым течением ковид-ассоциированной пневмонии. Результаты продемонстрировали, что метод не вызывает нежелательных реакций и является безопасным дополнением к стандартной терапии и НВЛ.

В нашем исследовании наблюдался рост абсолютного числа лимфоцитов в обеих группах, но дельта изменений (разница между значениями после лечения и исходными) была статистически значимо выше в группе НВЛ+t-He/O₂ [177]. Известно, что лимфопения является одним из наиболее частых гематологических нарушений при ковид-ассоциированной пневмонии и отражает дисфункцию иммунного ответа, включая апоптоз лимфоцитов и их перераспределение в ткани легких. Мета-анализ исследований показал, что наличие лимфопении связано с почти трехкратным увеличением риска тяжелой формы COVID-19 (ОШ=2,99, 95% ДИ: 1,31-6,82) [179]. Согласно опубликованным данным, применение гелий-кислородной смеси у пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией сопровождается выраженной положительной динамикой этого показателя. При КТ2-КТ3 степени поражения лёгких наблюдалось статистически значимое увеличение уровня лимфоцитов на фоне данной терапии. При этом более ранняя нормализация лимфоцитарного звена отмечалась на фоне ингаляций гелий-кислородной смеси уже к 3-м суткам терапии, тогда как в группе стандартного лечения значимое повышение показателя фиксировалось только к концу первой недели [7, 177]. Учитывая, что лимфопения наблюдалась у большинства пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией, а ее выраженность коррелировала с необходимостью интенсивной терапии и смертностью, восстановление количества лимфоцитов может служить ранним признаком улучшения, предшествующим нормализации СРБ и рентгенологических изменений.

В нашей работе как в основной группе, так и в контрольной группе наблюдалось значительное снижение ЧДД, уровня D-димера и СРБ, однако разница значений данных параметров до и после лечения была значимо выше в группе НВЛ+t-He/O₂. Положительное влияние ингаляций t-He/O₂ при коронавирусной инфекции на ЧДД было отмечено ещё в 2014 году при использовании методики у младенца с респираторной инфекцией, вызванной коронавирусом, и тяжелой острой обструкцией дыхательных путей. Перед началом проведения

процедуры обследование показало частоту дыхания 60–70 вдохов/мин, но уже через минуту после начала проведения процедуры частота дыхания пациента снизилась до 31–36 вдохов/мин, а позднее – до 27 вдохов/мин, а состояние пациента улучшилось с критического до стабильно тяжелого [165].

Повышение уровня СРБ, маркера острофазного воспаления, отражает активацию «цитокинового шторма», характерного для тяжелых форм COVID-19 [180]. Мета-анализы подтверждают тесную связь повышенного СРБ с тяжестью пневмонии и прогрессированием заболевания. В динамике уровень СРБ выше у пациентов с летальным исходом, а его снижение коррелирует с выздоровлением [181]. Аналогично нашим результатам в другой работе добавление ингаляций t-He/O₂ к базовой терапии у пациентов с COVID-19, КТ-признаками пневмонии (КТ 2-3) и ОДН также способствовало достоверному снижению уровня СРБ с 75 мг/л до 12 мг/л в исследуемой группе против уменьшения уровня с 79 мг/л до 38 мг/л в контрольной группе, $p < 0,05$ [7]. Интересны не только исходные и конечные уровни СРБ, но и динамика показателя. Исследования показывают, что в процессе стандартного лечения заболевания в большинстве случаев накопление СРБ происходит медленно и достигает максимума на 2–4 день. Последующий процесс лечения в динамике характеризуется снижением уровня СРБ [6]. Ингаляции t-He/O₂ способствуют более стремительному снижению уровня СРБ, что указывает на уменьшение активности воспаления и ускорение процесса выздоровления.

D-димер – продукт деградации фибрина, служащий маркером активации коагуляции и фибринолиза. При COVID-19 его уровень отражает не только системное воспаление, но и предрасположенность к васкулопатии, характерной для тяжелой формы заболевания. Повышение уровня D-димера устойчиво ассоциируется с тяжестью COVID-19 и более высоким риском неблагоприятных последствий, включающих дыхательную недостаточность и летальный исход [182, 183]. Динамика уровня D-димера в процессе лечения совпадает с изменением уровня СРБ, что подчеркивает связь воспаления и коагулопатии [184]. В других исследованиях аналогично нашим результатам на фоне терапии t-He/O₂ наблюдалась нормализация уровня D-димера при различной тяжести течения процесса: и при лечении ковид-ассоциированной пневмонии I–II степени по данным КТ [166], и при II, III степени, когда статистически достоверное снижение уровня D-димера наблюдалось уже на 3-и сутки против 7-х суток в контрольной группе [7].

Таким образом, наше исследование не противоречит ранее опубликованным работам и демонстрирует эффективность ингаляций t-He/O₂ в виде повышения уровня лимфоцитов, а также снижения уровня маркеров воспаления и тромбообразования при лечении пациентов даже с тяжелым течением ковид-ассоциированной пневмонии. Полученные данные указывают на широкий спектр применения ингаляций t-He/O₂ и их эффективность в рамках борьбы с

воспалительной реакцией и «цитокиновым штормом», характеризующими патогенез COVID-19.

4.2.2. Влияние ингаляций подогретой гелий-кислородной смеси на параметры газообмена

Согласно нашему исследованию во всех исследуемых группах терапии отмечалось статистически достоверное увеличение показателей SpO_2 , PaO_2 , отношения PaO_2/FiO_2 и ROX-индекса по сравнению с исходными значениями. Вместе с тем интенсивность улучшения указанных параметров в значительной степени определялась применяемой лечебной стратегией. В частности, в группе пациентов НВЛ+t-He/O₂ медианные значения прироста относительно исходного уровня были статистически значимо выше, чем у пациентов контрольной группы [177].

Полученные нами результаты не противоречат ранее опубликованным работам. Ретроспективное исследование пациентов с умеренно тяжелым или тяжелым течением ковид-ассоциированной пневмонии и поражением легочной ткани II, III, IV степени показало более раннюю нормализацию параметров оксигенации крови на фоне ингаляций t-He/O₂: уровень PaO_2 и SpO_2 артериальной крови были значительно выше в группе t-He/O₂ в сравнении с контрольной, $p < 0,01$ [5]. Также было показано, что применение t-He/O₂ не только восстанавливало параметры газообмена, но и сокращало время нормализации SpO_2 : время достижения стойкого повышения SpO_2 более 96% было статистически значимо короче в исследуемой группе и составляло 8 (7; 10) суток против 10 (8; 13) в группе сравнения, $p=0,006$ [167].

Аналогично в исследовании эффективности t-He/O₂ в рамках терапии ковид-ассоциированной пневмонии с поражением легочной ткани II и III степени по данным КТ была показана более стремительная нормализация показателей оксигенации на фоне добавления метода к стандартному протоколу терапии [7, 177]. На 3-и сутки отмечалось значительное различие в повышении индекса оксигенации PaO_2/FiO_2 между исследуемой и контрольной группой с сохранением тенденции в течение всей терапии. Уровень PaO_2/FiO_2 статистически значимо повышался в группе t-He/O₂ в отличие от группы контроля. Уровень SpO_2 также повышался уже на следующий день после начала терапии и продолжал улучшаться ежедневно. В исследуемой группе уровень SpO_2 увеличился с 88% до 95% против увеличения с 86% до 92% в контрольной группе за 10 дней исследования, $p < 0,05$ [7].

4.2.3. Влияние ингаляций подогретой гелий-кислородной смеси на динамику компьютерной томографии

Анализ динамики поражения легочной ткани по данным КТ в нашем исследовании показал статистически значимое перераспределение по степеням тяжести КТ-поражения легких на фоне проведения ингаляций t-He/O₂. Частота выявления III степени поражения снизилась с 50% до 20%, тогда как случаи IV степени после лечения не регистрировались (снижение с 13% до 0%). В то же время в контрольной группе после завершения терапии по сравнению с исходными показателями отмечалось уменьшение доли пациентов с III и IV степенью поражения легких, однако выявленные изменения не достигали уровня статистической значимости [177]. Следует отметить, что в настоящее время число исследований, непосредственно оценивающих влияние ингаляций t-He/O₂ на динамику КТ-картины при COVID-19, остается ограниченным. Большинство опубликованных работ посвящены анализу газообмена, потребности в респираторной поддержке и клинических исходов. Выявленное уменьшение объема поражения легких согласуется с современными представлениями о механизмах действия гелий-кислородной смеси. Благодаря более низкой плотности гелия снижается сопротивление дыхательных путей, уменьшается турбулентность воздушного потока и улучшается доставка кислорода в плохо вентилируемые участки легких. Подогрев газовой смеси дополнительно способствует улучшению мукоцилиарного клиренса и уменьшению энергетических затрат на дыхание. Эти эффекты потенциально способны улучшать вентиляционно-перфузионное соотношение и способствовать более быстрому разрешению воспалительных изменений в легочной ткани.

Динамика лучевых изменений при ковид-ассоциированной пневмонии характеризуется значительной межиндивидуальной вариабельностью. Как правило, после достижения максимальной выраженности патологического процесса инфильтративные изменения в лёгочной ткани постепенно подвергаются обратному развитию, однако полное восстановление КТ-картины может занимать продолжительное время. В систематическом обзоре Zhou и соавт., охватившем более 2900 пациентов, также отмечена преимущественно постепенная положительная динамика изменений после пикового периода заболевания при существенных различиях в темпах и степени их регресса у отдельных больных [185]. На этом фоне выявленное в настоящем исследовании более выраженное сокращение числа пациентов с III и IV степенью поражения лёгких в группе, получавшей НВЛ в сочетании с ингаляциями t-He/O₂, представляет определённый научный интерес. Наблюдаемая динамика может отражать более интенсивное разрешение патологических изменений лёгочной паренхимы по сравнению с естественным течением заболевания, однако для подтверждения такого предположения

необходимы дальнейшие исследования с более длительным периодом наблюдения и стандартизированной оценкой КТ-изменений.

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что применение ингаляций t-He/O₂ в сочетании с НВЛ ассоциируется с улучшением клинико-лабораторных показателей, параметров газообмена и более выраженным регрессом КТ-признаков ковид-ассоциированной пневмонии по сравнению со стандартной терапией. Уменьшение доли пациентов с тяжелым поражением легких может отражать ускорение разрешения воспалительных изменений и восстановление функционального состояния легочной ткани, что делает данную технологию перспективным компонентом комплексной респираторной поддержки пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции [177].

4.3. Обсуждение предикторов эффективности виброакустической легочной терапии и ингаляций подогретой гелий-кислородной смеси у пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией, осложненной острой дыхательной недостаточностью

Настоящее исследование впервые выполнило сравнительный анализ предикторов эффективности двух методов адьювантной респираторной терапии, ВАЛТ и ингаляций t-He/O₂, у пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией, осложненной ОДН. Было показано, что наиболее информативными прогностическими показателями являются параметры, характеризующие степень нарушения оксигенации. При проведении ВАЛТ статистически значимыми предикторами неблагоприятного течения оказались исходные значения SpO₂ и PaO₂, тогда как при использовании t-He/O₂ наибольшую прогностическую ценность продемонстрировал уровень SpO₂. Полученные результаты свидетельствуют о том, что выраженность гипоксемии является определяющим фактором, влияющим на вероятность достижения клинического эффекта независимо от используемого метода респираторной терапии.

Полученные данные согласуются с современными представлениями о патофизиологии COVID-19. Тяжесть заболевания определяется прежде всего выраженностью нарушений газообмена вследствие диффузного альвеолярного повреждения, эндотелиальной дисфункции, микроангиопатии и нарушения вентиляционно-перфузионного соотношения. Степень гипоксемии отражает глубину поражения легочной ткани и определяет необходимость эскалации респираторной поддержки, а неинвазивные показатели оксигенации являются важнейшими критериями мониторинга эффективности лечения [186].

Полученные нами результаты также соответствуют данным многочисленных исследований, посвященных прогностическому значению сатурации кислорода при COVID-19.

В систематическом обзоре Wynants и соавт., включившем более ста прогностических моделей, показатели оксигенации были отнесены к числу наиболее стабильных предикторов неблагоприятного течения заболевания независимо от используемой математической модели [187]. Аналогичные выводы были сделаны Gupta и соавт. при разработке модели, где параметры дыхательной недостаточности являлись одними из ключевых компонентов прогнозирования клинического ухудшения [188]. Следует отметить, что перечисленные исследования были направлены на прогнозирование общего исхода заболевания, тогда как в настоящей работе впервые была выполнена оценка прогностической значимости показателей оксигенации применительно к эффективности конкретных методов адъювантной респираторной терапии.

Особый интерес представляет выявленная высокая прогностическая ценность SpO_2 . ROC-анализ продемонстрировал хорошую диагностическую способность данного показателя при оценке эффективности ВАЛТ и отличную – при оценке эффективности ингаляций $t\text{-He}/O_2$. Практическое значение этого результата заключается в том, что сатурация кислорода является неинвазивным, легко воспроизводимым и доступным показателем, который может многократно определяться непосредственно у постели больного без выполнения дополнительных лабораторных исследований. Это существенно облегчает стратификацию риска и позволяет своевременно корректировать лечебную тактику.

Следует отметить, что для ВАЛТ статистически значимым предиктором являлся также уровень PaO_2 , тогда как при анализе эффективности ингаляций $t\text{-He}/O_2$ аналогичной зависимости выявлено не было. Вероятно, это связано с различиями механизмов действия исследуемых методов. ВАЛТ оказывает преимущественно локальное воздействие на вентиляцию легких, улучшая бронхиальный дренаж, мобилизацию секрета и рекрутирование альвеол, вследствие чего эффективность лечения в большей степени зависит от исходного состояния альвеолярного газообмена.

Интересным результатом исследования является отсутствие статистически значимой прогностической ценности оценки одышки по шкале ВАШ и mMRC. Несмотря на наличие тенденции к увеличению риска неблагоприятного течения при более выраженной одышке, достоверной связи выявлено не было. Вероятно, это обусловлено тем, что субъективное восприятие одышки зависит не только от степени нарушения газообмена, но и от возраста пациента, эмоционального состояния, сопутствующей патологии, индивидуальной чувствительности и проводимой кислородотерапии. Ряд публикаций указывает на то, что при ковид-ассоциированной пневмонии выраженность субъективной одышки может не соответствовать степени гипоксемии вследствие феномена «немой гипоксемии» [189, 190]. Следовательно, использование исключительно субъективной оценки дыхательного

дискомфорта для прогнозирования эффективности лечения представляется недостаточно надежным.

Практическая значимость данного исследования заключается в определении пороговых значений показателей оксигенации, позволяющих выделить пациентов с высоким риском неблагоприятного течения заболевания уже до начала проведения адъювантной респираторной терапии. Использование предложенных пороговых значений SpO_2 и PaO_2 может способствовать своевременной интенсификации лечения, более тщательному мониторингу пациентов высокого риска и персонализированному выбору дополнительных методов респираторной поддержки.

Сильной стороной исследования является проведение статистического анализа для двух независимых клинических когорт пациентов, получавших различные методы адъювантной респираторной терапии, что позволило выявить общие закономерности прогнозирования эффективности лечения. Вместе с тем исследование имеет ряд ограничений. Анализ основан на относительно небольших выборках пациентов и выполнен в рамках однофакторной логистической регрессии без построения многофакторной прогностической модели. Кроме того, исследование проводилось в одном центре, что ограничивает возможность экстраполяции полученных результатов на более широкую популяцию больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемия новой коронавирусной инфекции стала серьезным вызовом для системы здравоохранения во всем мире. Несмотря на значительные успехи в разработке медикаментозной терапии, методов респираторной поддержки и профилактических мероприятий, лечение пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией, осложненной дыхательной недостаточностью, продолжает оставаться актуальной проблемой клинической пульмонологии и интенсивной терапии. Высокая распространенность гипоксемической дыхательной недостаточности, выраженные нарушения вентиляционно-перфузионного соотношения, развитие системного воспалительного ответа и длительное сохранение структурных изменений легочной ткани определяют необходимость поиска дополнительных методов лечения, способных повысить эффективность стандартной терапии и улучшить исходы заболевания.

Настоящая диссертационная работа посвящена изучению возможностей оптимизации лечения пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией за счет применения двух патогенетически обоснованных технологий респираторной поддержки – ВАЛТ и ингаляций t-He/O₂. Выполненные исследования позволили комплексно оценить влияние данных методов на клиническое течение заболевания, параметры газообмена, лабораторные показатели, а также динамику структурных изменений легочной ткани.

Результаты исследования ВАЛТ показали, что ее включение в состав комплексного лечения ковид-ассоциированной пневмонии в условиях стационара способствует улучшению функционального состояния дыхательной системы. Применение метода сопровождалось снижением выраженности одышки, уменьшением частоты дыхательных движений, улучшением показателей оксигенации крови и сокращением длительности госпитализации. Наиболее выраженный эффект наблюдался в случае своевременного назначения терапии. Проведенный анализ позволил определить ранние прогностические критерии эффективности ВАЛТ, что расширяет возможности персонифицированного подхода к ведению пациентов с дыхательной недостаточностью.

Вторым направлением исследования стала оценка эффективности ингаляций t-He/O₂ у пациентов с тяжелым течением ковид-ассоциированной пневмонии. Полученные результаты продемонстрировали высокую безопасность метода и его значимый положительный эффект на течение заболевания. Добавление ингаляций t-He/O₂ к стандартной терапии и НВЛ сопровождалось более выраженным улучшением показателей газообмена. Наряду с улучшением оксигенации было выявлено более значительное снижение ЧДД, лабораторных маркеров воспаления, а также более выраженное восстановление лимфоцитарного звена

иммунитета.

Особое значение имеет установленное влияние ингаляций $t\text{-He/O}_2$ на динамику КТ-картины заболевания. У пациентов, получавших $t\text{-He/O}_2$, отмечалось более быстрое уменьшение распространенности тяжелых форм поражения легочной ткани, что свидетельствует об ускорении регресса воспалительных изменений и восстановлении легочной паренхимы. Таким образом, применение $t\text{-He/O}_2$ оказывает не только функциональное, но и структурно-модифицирующее влияние на течение ковид-ассоциированной пневмонии.

Анализ результатов обоих исследований показывает, что рассматриваемые методы обладают взаимодополняющими механизмами воздействия на различные звенья патогенеза заболевания. ВАЛТ преимущественно направлена на улучшение вентиляционной функции легких, снижение респираторной нагрузки и повышение эффективности естественных механизмов очищения дыхательных путей. Ингаляции $t\text{-He/O}_2$, в свою очередь, обеспечивают снижение сопротивления дыхательных путей, улучшение альвеолярной вентиляции, оптимизацию газообмена и оказывают положительное влияние на выраженность воспалительного процесса и скорость восстановления легочной ткани.

Комплексное рассмотрение полученных результатов позволяет сформировать единую концепцию оптимизации лечения ковид-ассоциированной пневмонии, осложненной острой дыхательной недостаточностью. Использование ВАЛТ целесообразно рассматривать как эффективный метод функциональной респираторной реабилитации и поддержки пациентов на госпитальном этапе лечения, тогда как применение $t\text{-He/O}_2$ является перспективным инструментом интенсивной респираторной терапии пациентов с тяжелым течением заболевания и выраженными нарушениями оксигенации. Объединение данных технологий в рамках комплексного лечебного подхода позволяет воздействовать одновременно на различные механизмы развития дыхательной недостаточности.

Результаты проведенной работы дополняют существующие сведения о применении немедикаментозных методов респираторной поддержки при ковид-ассоциированном поражении лёгких, осложнённом дыхательной недостаточностью. Выявленные эффекты применения ВАЛТ и ингаляций $t\text{-He/O}_2$ позволяют рассматривать данные технологии как потенциальный компонент комплексного лечения данной категории пациентов. Их дальнейшая клиническая оценка может способствовать уточнению места указанных методов в лечебно-реабилитационных программах. Предложенные терапевтические подходы представляют интерес не только применительно к COVID-19, но и в контексте других вирусных заболеваний лёгких, при которых формируется дыхательная недостаточность. Полученные данные могут быть использованы при разработке и совершенствовании комплексных программ респираторной терапии, а также при планировании последующих клинических исследований,

направленных на оценку эффективности и безопасности немедикаментозных методов лечения и медицинской реабилитации.

На основании совокупности полученных результатов впервые был разработан алгоритм дифференцированного назначения ВАЛТ и ингаляций t-He/O₂, основанный на оценке тяжести дыхательной недостаточности и исходных показателей оксигенации. Предложенный алгоритм позволяет персонализировать выбор дополнительной респираторной терапии, выделять пациентов, которые с наибольшей вероятностью получают положительный эффект от ее применения, а также своевременно определять больных, нуждающихся в более агрессивной респираторной поддержке.

Таким образом, результаты диссертационного исследования позволяют сделать вывод, что применение ВАЛТ и ингаляций t-He/O₂ является патогенетически обоснованным, безопасным и эффективным направлением оптимизации лечения пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией, осложненной острой дыхательной недостаточностью, способствуя улучшению клинического состояния больных, повышению эффективности газообмена, уменьшению выраженности воспалительных изменений и ускорению восстановления функционального состояния легких.

ВЫВОДЫ

1. Включение ВАЛТ в комплекс стационарного лечения пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией сопровождалось сокращением длительности пребывания в стационаре. Медианная продолжительность госпитализации в группе ВАЛТ была на 8 суток меньше по сравнению с соответствующим показателем группы сравнения, что отражает потенциальную роль метода в оптимизации сроков стационарного лечения.

2. Комплексная терапия пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией с применением ВАЛТ характеризовалась положительной динамикой клинических и функциональных показателей дыхания. Статистически значимое уменьшение выраженности одышки по ВАШ сочеталось с улучшением параметров респираторного статуса – ЧДД, SpO₂ и PaO₂. Выявленные изменения отмечались при своевременном включении ВАЛТ в лечебный комплекс.

3. У пациентов с тяжёлым течением ковид-ассоциированной пневмонии включение ингаляций t-He/O₂ в комплекс лечебных мероприятий сопровождалось положительной динамикой показателей системного воспалительного и иммунного ответа. На фоне терапии регистрировалось увеличение абсолютного числа лимфоцитов, а также снижение концентрации СРБ и D-димера. Выявленные изменения характеризуют уменьшение выраженности воспалительных и гиперкоагуляционных нарушений в процессе лечения.

4. Применение ингаляций t-He/O₂ в составе комплексной терапии ковид-ассоциированной пневмонии тяжелого течения сопровождалось улучшением показателей оксигенации и газообмена. Положительная динамика отмечалась по значениям SpO₂, PaO₂, индекса PaO₂/FiO₂ и ROX-индекса и сочеталась с более выраженным обратным развитием КТ-признаков поражения лёгочной ткани. Совокупность полученных данных свидетельствует о комплексном характере изменений респираторного статуса на фоне проводимой терапии.

5. Уровень SpO₂ при дыхании атмосферным воздухом в покое является критерием выбора метода немедикаментозной респираторной терапии у пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией, осложнённой острой дыхательной недостаточностью. При сохранённой сатурации на уровне $\geq 90\%$ целесообразно рассматривать раннее включение ВАЛТ в комплекс лечебных мероприятий. При более тяжёлых нарушениях оксигенации, когда SpO₂ превышает 84%, применение ингаляций t-He/O₂ в сочетании НВЛ может быть использовано как дополнительный компонент респираторной поддержки. Таким образом, исходный уровень SpO₂ имеет значение для дифференцированного подхода к выбору исследованных методов терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для повышения эффективности лечения пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией, осложненной дыхательной недостаточностью, целесообразно включать ВАЛТ на ранних этапах заболевания при наличии показаний. Применение метода может способствовать уменьшению выраженности дыхательной недостаточности и сокращению продолжительности госпитализации.

2. У пациентов с тяжёлым течением ковид-ассоциированной пневмонии ингаляции t-He/O₂ могут использоваться в качестве дополнительного компонента комплексной терапии для коррекции нарушений оксигенации и улучшения респираторного статуса в сочетании с НВЛ. При проведении терапии t-He/O₂ рекомендуется учитывать динамику показателей газообмена и системного воспалительного ответа. Комплексная оценка этих параметров позволяет объективизировать изменения состояния пациента в процессе лечения.

3. Выбор между ВАЛТ и t-He/O₂ целесообразно осуществлять с учётом исходной выраженности гипоксемии и дыхательной недостаточности. При SpO₂ ≥90% рекомендуется раннее применение ВАЛТ, при более выраженной гипоксемии и SpO₂ >84% – использование ингаляций t-He/O₂ в сочетании с НВЛ.

4. Эффективность немедикаментозной респираторной терапии следует определять в динамике, сопоставляя клинические проявления дыхательной недостаточности с объективными показателями оксигенации и лабораторными параметрами. Решение о продолжении или изменении лечебной тактики должно приниматься индивидуально с учётом тяжести состояния пациента и ответа на проводимую терапию.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

95% ДИ – 95% доверительный интервал

ACE2 – ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа (Angiotensin-Converting Enzyme 2)

AUC – площадь под ROC-кривой (Area under curve)

CO₂ – углекислый газ

COVID-19 – коронавирусная инфекция 2019 года (Coronavirus Disease 2019)

FiO₂ – фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси

Ig – иммуноглобулин (immunoglobulin)

JAK – янус-киназа (Janus kinase)

mmHg – мм рт.ст.

mMRC (modified Medical Research Council Dyspnea Scale) – модифицированная шкала оценки выраженности одышки Медицинского исследовательского совета

MUC5AC, MUC5B – белок муцин-5AC и -5B

N – абсолютное число наблюдений

O₂ – кислород

p – уровень статистической значимости

PaCO₂ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови

PaO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови

ПЕР-терапия – терапия с созданием положительного давления на выдохе (Positive Expiratory Pressure)

pH – водородный показатель артериальной крови

RR – относительный риск (Relative Risk)

SARS-CoV-2 – коронавирус тяжёлого острого респираторного синдрома 2-го типа (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2)

Se – чувствительность (Sensitivity)

Sp – специфичность (Specificity)

SpO₂ – насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом по данным пульсоксиметрии

SpO₂ на O₂ – насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом по данным пульсоксиметрии на фоне кислородной поддержки

STAT – сигнальный белок и активатор транскрипции (signal transducer and activator of transcription)

t-He/O₂ – подогретая гелий-кислородная смесь

TMPRSS2 – трансмембранная сериновая протеаза 2-го типа (Transmembrane Protease Serine 2)

Δ – изменение показателя относительно исходного значения

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ВАЛТ – виброакустическая легочная терапия
ВАШ – визуально-аналоговая шкала
ВПО – высокопоточная оксигенотерапия
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДИ – доверительный интервал
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких
ИЛ – интерлейкин
ИМТ – индекс массы тела
КТ – компьютерная томография
КТ-1 – объем поражения легочной ткани менее 25%
КТ-2 – объем поражения легочной ткани 25–50%
КТ-3 – объем поражения легочной ткани 50–75%
КТ-4 – объем поражения легочной ткани более 75%
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
МЦК – мукоцилиарный клиренс
НВЛ – неинвазивная вентиляция лёгких
ОГК – органы грудной клетки
ОДН – острая дыхательная недостаточность
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ОШ – отношение шансов
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РНК – рибонуклеиновая кислота
САД – систолическое артериальное давление
СРБ – С-реактивный белок
ТОО – товарищество с ограниченной ответственностью
УКБ – университетская клиническая больница
ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких
ЧД, ЧДД – частота дыхания, частота дыхательных движений
ЧСС – частота сердечных сокращений

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ventilated Patients With COVID-19 Show Airflow Obstruction / V. S. Koppurapu, M. Puliaiev, K. C. Doerschug, G. A. Schmidt // *Journal of Intensive Care Medicine*. – 2021. – Vol. 36. – № 6. – P. 696-703. – DOI: 10.1177/08850666211000601.
2. Konkayev, A. Vibroacoustic therapy in the treatment of patients with COVID-19 complicated by respiratory failure: a pilot randomized controlled trial / A. Konkayev, A. Bekniyazova // *Front. Med.* – 2023. – Vol. 10. – P. 1225384. – DOI:10.3389/fmed.2023.1225384.
3. Возможности виброакустической терапии в коррекции респираторных проявлений постковидного синдрома / А. М. Щикота, С. А. Морозова, Е. А. Турова [и др.] // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. – 2022. – Т. 99. – № 6. – С. 5-12. – DOI: 10.17116/kurort2022990615.
4. The potential of heliox as a therapy for acute respiratory distress syndrome in adults and children: a descriptive review / C. J. Beurskens, R. M. Wösten-van Asperen, B. Preckel, N. P. Juffermans // *Respiration*. – 2015. – Vol. 89. – № 2. – P. 166-174. DOI: 10.1159/000369472.
5. Evaluation of the Efficiency of Oxygen-Helium Therapy for Patients with Covid-19-Associated Pneumonia / V. M. Manuilov, A. V. Suvorov, S. V. Kurkin [et al.] // *Hum Physiol.* – 2022. – Vol. 48. – № 7. – P. 863-870. – DOI: 10.1134/S0362119722070143.
6. Thermovaccination - thermoheliox as a stimulator of the immune response. Kinetics of the synthesis of antibodies and C-reactive protein in coronavirus infection / S. D. Varfolomeev, A. A. Panin, V. I. Bykov [et al.] // *Chemical Biology Interactions*. – 2021. – Vol. 334. – P. 109339. DOI: 10.1016/j.cbi.2020.109339.
7. Термическая гелий-кислородная смесь в лечебном алгоритме больных с COVID-19 / С. С. Петриков, С. В. Журавель, Л. В. Шогенова [и др.] // *Вестник РАМН*. – 2020. – Т. 75. – № 5S. – С. 353-362. – DOI: 10.15690/vramn1412.
8. Comprehensive Review of COVID-19: Epidemiology, Pathogenesis, Advancement in Diagnostic and Detection Techniques, and Post-Pandemic Treatment Strategies / Y. S. Chung, C. Y. Lam, P. H. Tan [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2024. – Vol. 25. – № 15. – P. 8155. – DOI: 10.3390/ijms25158155.
9. Epidemiologic, clinical, and laboratory findings of the COVID-19 in the current pandemic: systematic review and meta-analysis / Y. Xie, Z. Wang, H. Liao [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2020. – Vol. 20. – № 1. – P. 640. – DOI: 10.1186/s12879-020-05371-2.
10. Alizon, S. SARS-CoV-2 epidemiology, kinetics, and evolution: A narrative review / S. Alizon, M. T. Sofonea // *Virulence*. – 2025. – Vol. 16. – № 1. – P. 2480633. – DOI: 10.1080/21505594.2025.2480633.

11. The Novel Coronavirus Disease (COVID-19): A PRISMA Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical and Paraclinical Characteristics / H. Hasani, S. Mardi, S. Shakerian [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2020. – Vol. 2020. – P. 3149020. – DOI: 10.1155/2020/3149020.
12. Zaidi, A. K. Epidemiology of COVID-19 / A. K. Zaidi, R. B. Singh // *Prog Mol Biol Transl Sci.* – 2024. – Vol. 202. – P. 25-38. – DOI: 10.1016/bs.pmbts.2023.09.002.
13. Coronavirus infections and immune responses / G. Li, Y. Fan, Y. Lai [et al.] // *J Med Virol.* – 2020. – Vol. 92. – № 4. – P. 424-432. – DOI: 10.1002/jmv.25685.
14. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China / W. J. Guan, Z. Y. Ni, Y. Hu [et al.] // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382. – № 18. – P. 1708-1720. – DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
15. Wu, Z. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention / Z. Wu, J. M. McGoogan // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323. – № 13. – P. 1239-1242. – DOI: 10.1001/jama.2020.2648.
16. Практические рекомендации по кислородотерапии и респираторной поддержке пациентов с COVID-19 на дореанимационном этапе / С. Н. Авдеев, Н. А. Царева, З. М. Мержоева [и др.] // *Пульмонология.* – 2020. – Т. 30. – № 2. – С. 151-163. – DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-151-163.
17. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China / Q. Ruan, K. Yang, W. Wang [et al.] // *Intensive Care Medicine.* – 2020. – Vol. 46. – № 5. – P. 846-848. – DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x.
18. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes / J. Li, D. Q. Huang, B. Zou [et al.] // *J Med Virol.* – 2021. – Vol. 93. – № 3. – P. 1449-1458. – DOI: 10.1111/jth.15199.
19. Global prevalence of COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis / A. W. Azagew, Z. W. Beko, Y. M. Ferede [et al.] // *Syst Rev.* – 2023. – Vol. 12. – P. 212. – DOI: 10.1186/s13643-023-02377-0.
20. Overview of the pathogenesis of COVID-19 (Review) / C. Li, Q. He, H. Qian, J. Liu // *Exp Ther Med.* – 2021. – Vol. 22. – № 3. – P. 1011. – DOI: 10.3892/etm.2021.10444.
21. Lamers, M. M. SARS-CoV-2 pathogenesis / M. M. Lamers, B. L. Haagmans // *Nat Rev Microbiol.* – 2022. – Vol. 20. – P. 270-284. – DOI: 10.1038/s41579-022-00713-0.
22. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells / C. B. Jackson, M. Farzan, B. Chen, H. Choe // *Nat Rev Mol Cell Biol.* – 2022. – Vol. 23. – № 1– P. 3-20. – DOI: 10.1038/s41580-021-00418-x.

23. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV / J. Liu, X. Zheng, Q. Tong [et al.] // *J Med Virol.* – 2020. – Vol. 92. – № 5. – P. 491-494. – DOI: 10.1002/jmv.25709.
24. A molecular single-cell lung atlas of lethal COVID-19 / J. C. Melms, J. Biermann, H. Huang [et al.] // *Nature.* – 2021. – Vol. 595. – № 7865. – P. 114-119. – DOI: 10.1038/s41586-021-03569-1.
25. Fahey, E. IL-1 Family Cytokine Regulation of Vascular Permeability and Angiogenesis / E. Fahey, S. L. Doyle // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 1426. – DOI: doi.org/10.3389/fimmu.2019.01426.
26. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – P. 497-506. – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
27. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 / M. Ackermann, S. E. Verleden, M. Kuehnel [et al.] // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 383. – №2. – P. 120-128. – DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
28. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management / R. Ochani, A. Asad, F. Yasmin [et al.] // *Infez Med.* – 2021. – Vol. 29. – № 1. – P. 20-36.
29. The Role of NETosis and Complement Activation in COVID-19-Associated Coagulopathies / E. P. Ghanbari, K. Jakobs, M. Puccini [et al.] // *Biomedicines.* – 2023. – Vol. 11. – № 5. – P. 1371. – DOI: 10.3390/biomedicines11051371.
30. Amgalan, A. Exploring possible mechanisms for COVID-19 induced thrombocytopenia: Unanswered questions / A. Amgalan, M. Othman // *J Thromb Haemost.* – 2020. – Vol. 18. – № 6. – P. 1514-1516. – DOI: 10.1111/jth.14832.
31. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management / M. Y. Abou-Ismael, A. Diamond, S. Kapoor [et al.] // *Thromb Res.* – 2020. – Vol. 194. – P. 101-115. – DOI: 10.1016/j.thromres.2020.06.029.
32. Neutrophil extracellular traps in COVID-19 / Y. Zuo, S. Yalavarthi, H. Shi [et al.] // *JCI Insight.* – 2020. – Vol. 5. – № 11. – P. e138999. – DOI: 10.1172/jci.insight.138999.
33. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases / C. Magro, J. J. Mulvey, D. Berlin [et al.] // *Transl Res.* – 2020. – Vol. 220. – P. 1-13. – DOI: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
34. Intrapulmonary shunting is a key contributor to hypoxia in COVID-19: An update on the pathophysiology / N. Mayor, H. Knights, A. Kotwica [et al.] // *PLoS One.* – 2022. – Vol. 17. – № 10. – P. e0273402. – DOI: 10.1371/journal.pone.0273402.

35. The impact of ventilation-perfusion inequality in COVID-19: a computational model / M. Busana, L. Giosa, M. Cressoni [et al.] // *J Appl Physiol.* – 2021. – Vol. 130. – № 3. – P. 865-876. – DOI: 10.1152/jappphysiol.00871.2020.
36. Tipre, D. N. Imaging Pulmonary Blood Vessels and Ventilation-Perfusion Mismatch in COVID-19 / D. N. Tipre, M. Cidon, R. A. Moats // *Mol Imaging Biol.* – 2022. – Vol. 24. – № 4. – P. 526-536. – DOI: 10.1007/s11307-021-01700-2.
37. Intrapulmonary shunt and alveolar dead space in a cohort of patients with acute COVID-19 pneumonitis and early recovery / P. Harbut, G. K. Prisk, R. Lindwall [et al.] // *Eur Respir J.* – 2023. – Vol. 61. – № 1. – P. 220111. – DOI: 10.1183/13993003.01117-2022.
38. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder [et al.] // *Cell.* – 2020. – Vol. 181. – №2. – P. 271-280. – DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
39. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application / S. A. Lauer, K. H. Grantz, Q. Bi [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2020. – Vol. 172. – № 9. – P. 577-582. – DOI: 10.7326/M20-0504.
40. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020 / K. Mizumoto, K. Kagaya, A. Zarebski, G. Chowell // *Euro Surveill.* – 2020. – Vol. 25, № 10. – P. 2000180. – DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180.
41. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study / J. R. Lechien, C. M. Chiesa-Estomba, D. R. De Siati [et al.] // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2020. – Vol. 277. – №8. – P. 2251-2261. – DOI: 10.1007/s00405-020-05965-1.
42. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – P. 1054-1062. – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
43. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 / J. S. Hirsch, J. H. Ng, D. W. Ross [et al.] // *Kidney Int.* – 2020. – Vol. 98. – № 1. – P. 209-218. – DOI: 10.1016/j.kint.2020.05.006.
44. Cardiovascular diseases burden in COVID-19: Systematic review and meta-analysis / A. Hessami, A. Shamshirian, K. Heydari [et al.] // *Am J Emerg Med.* – 2021. – Vol. 46. — P. 382-391. – DOI: 10.1016/j.ajem.2020.10.022.
45. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Electronic resource]. – COVID-19 Treatment Guidelines Panel. — Bethesda (MD): National Institutes of Health, 2024 (дата обращения: 21.06.2026).

46. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 / P. Horby, W. S. Lim, J. R. Emberson [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 384. – №8. – P. 693-704. – DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
47. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report / J. H. Beigel, K. M. Tomashek, L. E. Dodd [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 383. – №19. – P. 1813-1826. – DOI: 10.1056/NEJMoa2007764.
48. Remdesivir for the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis / T. C. Lee, S. Murthy, O. Del Corpo [et al.] // *Clin Microbiol Infect*. – 2022. – Vol. 28. – № 9. – P. 1203-1210. – DOI: 10.1016/j.cmi.2022.04.018.
49. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19 / J. Hammond, H. Leister-Tebbe, A. Gardner [et al.] // *N Engl J Med*. – 2022. – Vol. 386. – № 15. – P. 1397-1408. – DOI: 10.1056/NEJMoa2118542.
50. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients / A. Jayk Bernal, M. M. Gomes da Silva, D. B. Musungaie [et al.] // *N Engl J Med*. – 2022. – Vol. 386. – № 6. – P. 509-520. – DOI: 10.1056/NEJMoa2116044.
51. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results / H. Pan, R. Peto, A. M. Henao-Restrepo [et al.] // *N Engl J Med*. – 2021. – Vol. 384. – № 6. – P. 497-511. – DOI: 10.1056/NEJMoa2023184.
52. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19 / A. C. Gordon, P. R. Mouncey, F. Al-Beidh [et al.] // *N Engl J Med*. – 2021. – Vol. 384. – № 16. – P. 1491-1502. – DOI: 10.1056/NEJMoa2100433.
53. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial / P. Horby, M. Campbell, N. Staplin [et al.] // *Lancet*. – 2021. – Vol. 397. – № 10285. – P. 1637-1645. – DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0.
54. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia / I. O. Rosas, N. Bräu, M. Waters [et al.] // *N Engl J Med*. – 2021. – Vol. 384. – № 16. – P. 1503-1516. – DOI: 10.1056/NEJMoa2028700.
55. Tocilizumab and remdesivir in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial / I. O. Rosas, G. Diaz, R. L. Gottlieb [et al.] // *Intensive Care Med*. – 2021. – Vol. 47. – № 11. – P. 1258-1270. – DOI:10.1007/s00134-021-06507-x.
56. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus inhibits exogenous Type I IFN signaling pathway through its NSs invitro / X. Chen, H. Ye, S. Li [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12. – № 2. – P. e0172744. – DOI: 10.1371/journal.pone.0172744.
57. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial / V. C.

Marconi, A. V. Ramanan, S. de Bono [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2021. – Vol. 9. – № 12. – P. 1407-1418. – DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00331-3.

58. Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial / E. W. Ely, A. V. Ramanan, C. E. Kartman [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2022. – Vol. 10. – № 4. – P. 327-336. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00006-6.

59. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial / P. Horby, L. Estcourt, L. Petro [et al.] // *Lancet.* – 2021. – Vol. 397. – № 10289. – P. 2049-2059. – DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00897-7.

60. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19 / E. C. Goligher, C. A. Bradbury, B. J. McVerry [et al.] // *N Engl J Med.* – 2021. – Vol. 385. – № 9. – P. 777-789. – DOI: 10.1056/NEJMoa2103417.

61. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition / V. M. Ranieri, G. D. Rubenfeld, B. T. Thompson [et al.] // *JAMA.* – 2012. – Vol. 307. – № 23. – P. 2526-2533. – DOI: 10.1001/jama.2012.5669.

62. Matthay, M. A. The Berlin definition of acute respiratory distress syndrome: should patients receiving high-flow nasal oxygen be included? / M. A. Matthay, B. T. Thompson, L. B. Ware // *Lancet Respir Med.* – 2021. – Vol. 9. – №8. – P. 933-936. – DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00105-3.

63. Swenson, K. E. Pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19 Lung Injury / K. E. Swenson, E. R. Swenson // *Crit Care Clin.* – 2021. – Vol. 37. – № 4. – P. 749-776. – DOI: 10.1016/j.ccc.2021.05.003

64. SARS-CoV-2 environmental contamination from hospitalized patients with COVID-19 receiving aerosol-generating procedures / R. L. Winslow, J. Zhou, E. F. Windle [et al.] // *Thorax.* – 2022. – Vol. 77. – № 3. – P. 259-267. – DOI: 10.1136/thoraxjnl-2021-218035.

65. Effect of Noninvasive Respiratory Strategies on Intubation or Mortality Among Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure and COVID-19: The RECOVERY-RS Randomized Clinical Trial / G. D. Perkins, C. Ji, B. A. Connolly [et al.] // *JAMA.* – 2022. – Vol. 327. – № 6. – P. 546–558. – DOI: 10.1001/jama.2022.0028.

66. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen on Days Free of Respiratory Support in Patients With COVID-19 and Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure: The HENIVOT Randomized Clinical Trial / D. L. Grieco, L. S. Menga, M. Cesarano [et al.] // *JAMA.* – 2021. – Vol. 325. – № 17. – P. 1731-1743. – DOI: 10.1001/jama.2021.4682.

67. Effectiveness of noninvasive ventilation in COVID-19 related-acute respiratory distress syndrome / F. Menzella, C. Barbieri, M. Fontana [et al.] // *Clin Respir J.* – 2021. – Vol. 15. – № 7. – P. 779-787. – DOI: 10.1111/crj.13361.

68. Association Between Early Invasive Mechanical Ventilation and Day-60 Mortality in Acute Hypoxemic Respiratory Failure Related to Coronavirus Disease-2019 Pneumonia / C. Dupuis, L. Bouadma, E. de Montmollin [et al.] // *Crit Care Explor.* – 2021. – Vol. 3. – № 1. – P. e0329. – DOI: 10.1097/CCE.0000000000000329.

69. Feasibility and clinical impact of out-of-ICU noninvasive respiratory support in patients with COVID-19-related pneumonia / C. Franco, N. Facciolo, R. Tonelli [et al.] // *Eur Respir J.* – 2020. – Vol. 56. – № 5. – DOI: 10.1183/13993003.02130-2020.

70. Early versus late intubation in COVID-19 patients failing helmet CPAP: A quantitative computed tomography study / L. Ball, C. Robba, J. Herrmann [et al.] // *Respir Physiol Neurobiol.* – 2022. – Vol. 301. – DOI: 10.1016/j.resp.2022.103889.

71. Bustamante-Marin, X. M. Cilia and Mucociliary Clearance / X. M. Bustamante-Marin, L. E. Ostrowski // *Cold Spring Harb Perspect Biol.* – 2017. – Vol. 9. – № 4. – DOI: 10.1101/cshperspect.a028241.

72. Physiology and pathophysiology of human airway mucus / D. B. Hill, B. Button, M. Rubinstein, R. C. Boucher // *Physiol Rev.* – 2022. – Vol. 102. – № 4. – P. 1757-1836. – DOI: 10.1152/physrev.00004.2021.

73. Чикина, С. Ю. Мукоцилиарный клиренс в норме и при патологии / С. Ю. Чикина, А. С. Белевский // *Практическая пульмонология.* – 2012. – № 1. – С. 2-5. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mukotsiliarnyy-klirens-v-norme-i-pri-patologii> (дата обращения: 21.06.2026).

74. Airway Clearance Techniques: The Right Choice for the Right Patient / S. Belli, I. Prince, G. Savio [et al.] // *Front Med (Lausanne).* – 2021. – Vol. 8. – DOI: 10.3389/fmed.2021.544826.

75. Huijghebaert, S. Essentials in saline pharmacology for nasal or respiratory hygiene in times of COVID-19 / S. Huijghebaert, L. Hoste, G. Vanham // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2021. – Vol. 77. – № 9. – P. 1275-1293. – DOI: 10.1007/s00228-021-03102-3.

76. SARS-CoV-2 infection induces the dedifferentiation of multiciliated cells and impairs mucociliary clearance / R. Robinot, M. Hubert, G. D. de Melo [et al.] // *Nat Commun.* – 2021. – Vol. 12. – № 1. – P. 4354. – DOI: 10.1038/s41467-021-24521-x.

77. Assessment of mucociliary clearance as an indicator of nasal function in patients with COVID-19: a cross-sectional study / M. Koparal, E. Kurt, E. E. Altuntas, F. Dogan // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2021. – Vol. 278. – № 6. – P. 1863-1868. – DOI: 10.1007/s00405-020-06457-y.

78. Evaluation of nasal function in patients with COVID-19: nasal secretion, nasal clearance, and SNOT-22 score / A. Baki, Ş. Damlaca, M. Yıldız [et al.] // B-ENT. – 2020. — Vol. 16. – № 3. – P. 148-152. – DOI: 10.5152/B-ENT.2020.20028.

79. COVID-19 Causes Ciliary Dysfunction as Demonstrated by Human Intranasal Micro-Optical Coherence Tomography Imaging / K. Vijaykumar, H. M. Leung, A. Barrios [et al.] // Am J Respir Cell Mol Biol. – 2023. – Vol. 69. – № 5. – P. 592-595. – DOI:10.1165/rcmb.2023-0177LE.

80. Mucociliary transport deficiency and disease progression in Syrian hamsters with SARS-CoV-2 infection / Q. Li, K. Vijaykumar, S. E. Phillips [et al.] // JCI Insight. – 2023. – Vol. 8. – № 1. – DOI: 10.1172/jci.insight.163962.

81. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? / B. Liu, M. Li, Z. Zhou, [et al.] // J Autoimmun. – 2020. – Vol. 111. – DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102452.

82. Review and Prospect of Pathological Features of Corona Virus Disease / H. J. Wang, S. H. Du, X. Yue, C. X. Chen // Fa Yi Xue Za Zhi. – 2020. – Vol. 36. – № 1. – P. 16-20. – DOI: 10.12116/j.issn.1004-5619.2020.01.004.

83. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial / Y. Wang, D. Zhang, G. Du [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395. – № 10236. – P. 1569-1578. – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.

84. Cytokine Storm and Mucus Hypersecretion in COVID-19: Review of Mechanisms / M. A. Khan, Z. A. Khan, M. Charles [et al.] // J Inflamm Res. – 2021. – Vol. 14. – P. 175-189. – DOI: 10.2147/JIR.S271292.

85. Airway Hygiene in COVID-19 Pneumonia: Treatment Responses of 3 Critically Ill Cruise Ship Employees / F. I. Farooqi, R. C. Morgan, N. Dhawan [et al.] // Am J Case Rep. – 2020. – Vol. 21. – DOI: 10.12659/AJCR.926596.

86. Biochemical, biophysical, and immunological characterization of respiratory secretions in severe SARS-CoV-2 infections / M. J. Kratochvil, G. Kaber, S. Demirdjian [et al.] // JCI Insight. – 2022. – Vol. 7. – № 12. – DOI: 10.1172/jci.insight.152629.

87. Non-Randomized Trial of Dornase Alfa for Acute Respiratory Distress Syndrome Secondary to Covid-19 / Z. M. Holliday, A. P. Earhart, M. M. Alnijoumi [et al.] // Front Immunol. – 2021. – Vol. 12. – DOI: 10.3389/fimmu.2021.714833.

88. Anti-inflammatory therapy with nebulized dornase alfa for severe COVID-19 pneumonia: a randomized unblinded trial / J. C. Porter, J. Inshaw, V. J. Solis [et al.] // Elife. – 2024. – Vol. 12. – DOI: 10.7554/eLife.87030.

89. Multicenter randomized trial assessing efficacy and safety of aerosolized dornase Alfa in COVID-19 ARDS / C. Gregoire, L. Di Meglio, C. Le Cossec [et al.] // *Sci Rep.* – 2025. – Vol. 15. – № 1. – P. 36876. – DOI: 10.1038/s41598-025-20832-x.
90. The Potential Mechanism of N-acetylcysteine in Treating COVID-19 / N. Zhou, X. Yang, A. Huang, Z. Chen // *Curr Pharm Biotechnol.* – 2021. – Vol. 22. – № 12. – P. 1584-1590. DOI: 10.2174/1389201021999201228212043.
91. N-acetylcysteine efficacy in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a systematic review and meta-analysis / T. Paraskevas, A. Kantanis, I. Karalis [et al.] // *Rom J Intern Med.* – 2023. – Vol. 61. – № 1. – P. 41-52. DOI: 10.2478/rjim-2023-0001.
92. Hypertonic Solution in Severe COVID-19 Patient: A Potential Adjuvant Therapy / M. Gennari-Felipe, L. Borges, A. Dermargos [et al.] // *Front Med (Lausanne).* — 2022. – Vol. 9. – P. 917008. – DOI: 10.3389/fmed.2022.917008.
93. Current evidence for COVID-19 therapies: a systematic literature review / T. Welte, L. J. Ambrose, G. C. Sibbring [et al.] // *Eur Respir Rev.* – 2021. – Vol. 30. – № 159. DOI: 10.1183/16000617.0384-2020.
94. Adir, Y. Inhaled corticosteroids and COVID-19 outcomes in asthma: the Israeli experience / Y. Adir, E. Fireman Klein, W. Saliba // *ERJ Open Res.* – 2022. – Vol. 8. – № 1. – DOI: 10.1183/23120541.00014-2022.
95. Saline nasal irrigation and gargling in COVID-19: a multidisciplinary review of effects on viral load, mucosal dynamics, and patient outcomes / S. Huijghebaert, S. Parviz, D. Rabago [et al.] // *Front Public Health.* – 2023. – Vol. 11. – DOI: 10.3389/fpubh.2023.1161881.
96. Jiang, B. Oxygen therapy strategies and techniques to treat hypoxia in COVID-19 patients / B. Jiang, H. Wei // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2020. – Vol. 24. – № 19. – P. 10239-10246. – DOI: 10.26355/eurev_202010_23248.
97. Vega, M. L. Nasal high flow oxygen in acute respiratory failure / M. L. Vega, L. Pisani // *Pulmonology.* – 2021. – Vol. 27. – № 3. – P. 240-247. – DOI: 10.1016/j.pulmoe.2021.01.005.
98. McCarren, B. Vibration and its effect on the respiratory system / B. McCarren, J. A. Alison, R. D. Herbert // *Aust J Physiother.* – 2006. – Vol. 52. – № 1. – P. 39-43. – DOI: 10.1016/s0004-9514(06)70060-5.
99. Heyningen, V. V. Cystic Fibrosis: Horizons. Proceedings of the 9th International Congress, Brighton, England, June 9th–15th 1984 / V. V. Heyningen // *Genetical Research.* – 1984. – Vol. 44. – № 3. – P. 359-360. – DOI: 10.1017/S0016672300026598.
100. Pryor, J. A. Effect of chest physiotherapy on oxygen saturation in patients with cystic fibrosis / J. A. Pryor, B. A. Webber, M. E. Hodson // *Thorax.* – 1990. – Vol. 45. – № 1. – P. 77. – DOI: 10.1136/thx.45.1.77.

101. Improving the ketchup bottle method with positive expiratory pressure, PEP, in cystic fibrosis / M. Falk, M. Kelstrup, J. B. Andersen [et al.] // *Eur J Respir Dis.* – 1984. – Vol. 65. – № 6. – P. 423-432.
102. Physiologic evidence for the efficacy of positive expiratory pressure as an airway clearance technique in patients with cystic fibrosis / J. C. Darbee, P. J. Ohtake, B. J. Grant, F. J. Cerny // *Phys Ther.* – 2004. – Vol. 84. – № 6. – P. 524-537.
103. Boitano, L. J. Equipment options for cough augmentation, ventilation, and noninvasive interfaces in neuromuscular respiratory management / L. J. Boitano // *Pediatrics.* – 2009. – Vol. 123. – № 4. – P. 226–230. – DOI: 10.1542/peds.2008-2952F.
104. Physiologic benefits of mechanical insufflation-exsufflation in children with neuromuscular diseases / B. Fauroux, N. Guillemot, G. Aubertin [et al.] // *Chest.* – 2008. – Vol. 133. – № 1. – P. 161-168. – DOI: 10.1378/chest.07-1615.
105. Homnick, D. N. Mechanical insufflation-exsufflation for airway mucus clearance / D. N. Homnick // *Respir Care.* – 2007. – Vol. 52. – № 10. – P. 1296-1305. – DOI: 10.4187/respcare.07521296.
106. Интрапульмональная перкуSSIONная вентиляция при ателектазе легкого: случай из клинической практики / М. Н. Горенкова, М. А. Белов, О. Л. Горшколєпова, А. М. Белов // *Пульмонология.* – 2015. – Т. 25. – № 5. – С. 628-632. – DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-628-632.
107. Enhanced tracheal mucus clearance with high frequency chest wall compression / M. King, D. M. Phillips, D. Gross [et al.] // *Am Rev Respir Dis.* – 1983. – Vol. 128. – № 3. – P. 511-515. – DOI: 10.1164/arrd.1983.128.3.511.
108. Chang, H. K. Mucus transport by high-frequency nonsymmetrical oscillatory airflow / H. K. Chang, M. E. Weber, M. King // *J Appl Physiol* (1985). – 1988. – Vol. 65. – № 3. – P. 1203-1209. – DOI: 10.1152/jappl.1988.65.3.1203.
109. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting and beyond: an update to clinical practice recommendations / P. Thomas, C. Baldwin, L. Beach [et al.] // *J Physiother.* – 2022. – Vol. 68. – № 1. – P. 8-25. – DOI: 10.1016/j.jphys.2021.12.012.
110. Chest physiotherapy: An important adjuvant in critically ill mechanically ventilated patients with COVID-19 / D. Battaglini, C. Robba, S. Caiffa [et al.] // *Respir Physiol Neurobiol.* – 2020. – Vol. 282. – DOI: 10.1016/j.resp.2020.103529.
111. Safety and efficacy of pulmonary physiotherapy in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia (PPTCOVID study): A prospective, randomised, single-blind, controlled trial / M. Javaherian, A. Shadmehr, A. Keshtkar [et al.] // *PLoS One.* – 2023. – Vol. 18. – № 1. – DOI: 10.1371/journal.pone.0268428.

112. High-Frequency Chest Wall Oscillation in Patients with COVID-19: A Pilot Feasibility Study / M. Çelik, A. M. Yayık, B. Kerget [et al.] // *Eurasian J Med.* – 2022. – Vol. 54. – № 2. – P. 150-156. – DOI: 10.5152/eurasianjmed.2022.21048.
113. Effect of Chest Physiotherapy on the Clinical Outcomes of COVID-19 Patients / R. Moradi-Azhgil, N. Sayadi, S. Haghighi, P. Moradi // *Tanaffos.* – 2024. – Vol. 23. – № 4. – P. 392-402.
114. Efficacy of respiratory rehabilitation in patients with COVID-19: a retrospective study / Z. Zhang, C. Wang, Z. Li [et al.] // *BMC Pulm Med.* – 2024. – Vol. 24. – № 1. – P. 152. – DOI: 10.1186/s12890-024-02969-z.
115. Acoustic airway clearance devices: A systematic review of experimental and numerical studies / A. Uzundurukan, S. Poncet, D. C. Boffito, P. Micheau // *Biomedical Engineering Advances.* – 2024. – Vol. 8. – DOI: 10.1016/j.bea.2024.100134.
116. Boyd-Brewer, C. Vibroacoustic Therapy: Sound Vibrations in Medicine / C. Boyd-Brewer // *Alternat Complem Ther.* – 2003. – Vol. 9. – № 5. – P. 257-263. – DOI: 10.1089/107628003322490706.
117. Comparison of settings used for high-frequency chest-wall compression in cystic fibrosis / R. R. Kempainen, C. Milla, J. Dunitz [et al.] // *Respir Care.* – 2010. – Vol. 55. – № 6. – P. 695-701.
118. Применение виброакустической терапии в лечении пациентов с COVID-ассоциированной пневмонией / Г. С. Нуралиева, А. Е. Шмидт, Г. В. Неклюдова [и др.] // *Медицинский совет.* – 2024. – Т. 18. – № 5. – С. 50-57. – DOI: 10.21518/ms2024-036.
119. Henry, B. A multiscale analytical model of bronchial airway acoustics / B. Henry, T. J. Royston // *J Acoust Soc Am.* – 2017. – Vol. 142. – № 4. – P. 1774. – DOI: 10.1121/1.5005497.
120. Драган, С. П. Метод акустической стимуляции дыхательной системы / С. П. Драган, С. М. Разинкин, Г. Г. Ерофеев // *Медицинская техника.* – 2020. – № 3. – С. 26-28. – DOI: 10.1007/s10527-020-10001-x.
121. Sound transmission in human thorax through airway insonification: an experimental and computational study with diagnostic applications / H. Palnitkar, B. M. Henry, Z. Dai [et al.] // *Med Biol Eng Comput.* – 2020. – Vol. 58. – № 10. – P. 2239-2258. – DOI: 10.1007/s11517-020-02211-y.
122. Опыт применения аппарата Bark Vibrolung в комплексном лечении внебольничной пневмонии / В. В. Салухов, М. А. Харитонов, А. М. Макаревич [и др.] // *Вестник Российской военно-медицинской академии.* – 2021. – Т. 23. – № 1. – С. 51-58. – DOI: 10.17816/brmma63576.
123. Effectiveness of treatment with high-frequency chest wall oscillation in patients with bronchiectasis / A. Nicolini, F. Cardini, N. Landucci [et al.] // *BMC Pulm Med.* – 2013. – № 13. – P. 21. – DOI: 10.1186/1471-2466-13-21.
124. Nicolini, A. Effectiveness of two high-frequency chest wall oscillation techniques in patients with bronchiectasis: a randomized controlled preliminary study / A. Nicolini, B. Grecchi, P.

Banfi // *Panminerva Med.* – 2022. – Vol. 64. – № 2. – P. 235-243. – DOI: 10.23736/S0031-0808.20.03735-0.

125. Employment of an algorithm of care including chest physiotherapy results in reduced hospitalizations and stability of lung function in bronchiectasis / J. Powner, A. Nesmith, D. P. Kirkpatrick [et al.] // *BMC Pulm Med.* – 2019. – Vol. 19. – № 1. – P. 82. – DOI: 10.1186/s12890-019-0844-4.

126. Warwick, W. J. The long-term effect of high-frequency chest compression therapy on pulmonary complications of cystic fibrosis / W. J. Warwick, L. G. Hansen // *Pediatr Pulmonol.* – 1991. – Vol. 11. – № 3. – P. 265-271. – DOI: 10.1002/ppul.1950110314.

127. Chaudary, N. Airway Clearance Therapy in Cystic Fibrosis Patients Insights from a Clinician Providing Cystic Fibrosis Care / N. Chaudary, G. Balasa // *Int J Gen Med.* – 2021. – Vol. 14. – P. 2513-2521. – DOI: 10.2147/IJGM.S274196.

128. Current devices of respiratory physiotherapy / A. Hristara-Papadopoulou, J. Tsanakas, G. Diomou, O. Papadopoulou // *Hippokratia.* – 2008. – Vol. 12. – № 4. – P. 211-220.

129. Авдеев, С. Н. Эффективность метода высокочастотных колебаний грудной стенки при обострении хронической обструктивной болезни легких / С. Н. Авдеев, Н. А. Гусева, Г. С. Нуралиева // *Пульмонология.* – 2016. – Т. 26. – № 4. – С. 466-472. – DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-466-472.

130. Effects of High-Frequency Chest Wall Oscillation on Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / H. P. Huang, K. H. Chen, C. L. Tsai [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2022. – Vol. 17. – P. 2857-2869. – DOI: 10.2147/COPD.S378642.

131. Сабилов, Д. М. Виброакустическая терапия при тяжелом остром респираторном дистресс-синдроме смешанного генеза (клиническое наблюдение) / Д. М. Сабилов, А. Л. Росстальная, Д. Р. Махсудов // *Вестник экстренной медицины.* – 2021. – Т. 14. – № 1. – С. 31-38. – URL: <https://ems-journal.uz/index.php/ems/article/view/12/5>.

132. Зырянкина, Н. М. Виброакустический массаж грудной клетки в реанимационной практике: взгляд медицинской сестры / Н. М. Зырянкина, В. А. Саскин // *Форум анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2020) : сборник тезисов XIX съезда федерации анестезиологов и реаниматологов, Санкт-Петербург, 25–27 октября 2020 г. – Санкт-Петербург: Человек и его здоровье.* – 2020. – С. 37-38. – URL: https://congress-ph.ru/common/htdocs_upload/fm/far/2020/tezis.pdf.

133. Оценка эффективности виброакустического массажа легких при самостоятельном дыхании у пациентов после кардиохирургических операций / А. А. Еременко, Т. П. Зюляева, А. А. Калинина, Н.А. Розина // *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени*

академика Б.В. Петровского. – 2020. – Т. 8. – № 4. – С. 126-134. – DOI: 10.33029/2308-1198-2020-8-4-126-134.

134. Сравнительная оценка эффективности вибрационных физиотерапевтических методов в ранние сроки после кардиохирургических вмешательств / А. А. Еременко, Т. П. Зюлева, Д. В. Рябова, А. П. Алферова // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18. – № 6. – С. 80-89. – DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-6-80-89.

135. Оценка эффективности и безопасности аппаратной стимуляции кашля при ранней послеоперационной респираторной реабилитации у кардиохирургических пациентов / А. А. Еременко, Д. В. Рябова, Р. Д. Комнов, А. В. Червинская // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2021. – Т. 98. – № 6-2. – С. 17-24. – DOI: 10.17116/kurort20219806217.

136. Чугунов, А. А. Перспективные методы лечения внебольничной пневмонии у военнослужащих / А. А. Чугунов, А. А. Минаков // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2021. – Т. 40. – № S1-1. – С. 177-178.

137. Respiratory physiotherapy with Vibration belts in the critical patient COVID-19 in the prone position / P. T. Sancho, P. A. Gandarias, R. S. González, A. A. Gurumeta // Rev Esp Anestesiología y Reanim (Engl Ed). – 2020. – Vol. 67. – № 8. – P. 481-482. – DOI: 10.1016/j.redar.2020.06.014.

138. Case series report: use of vibroacoustic pulmonary therapy in patients with thoracic trauma complicated by acute respiratory failure / A. Konkayev, A. Bekniyazova, Z. Khamidullina, M. Konkayeva // Front Med (Lausanne). – 2024. – Vol. 11. – DOI: 10.3389/fmed.2024.1399397.

139. Возможности применения виброакустической терапии у пациентов с хронической бронхолегочной патологией / А. М. Щикота, И. В. Погонченкова, Е. А. Турова [и др.] // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2025. – Т. 102. – № 1. – С. 12-18. – DOI: 10.17116/kurort202510201112.

140. Case Report: Complex Treatment Using Vibroacoustic Therapy in a Patient With Co-Infection and COVID-19 / A. Z. Bekniyazova, A. Kadralinova, M. E. Konkayeva [et al.] // Front Med (Lausanne). – 2022. – Vol. 9. – DOI: 10.3389/fmed.2022.893306.

141. Авдеев, С. Н. Легочная гиперинфляция у больных ХОБЛ / С. Н. Авдеев // Практическая пульмонология. – 2006. – № 2.

142. Harris, P. D. The uses of helium and xenon in current clinical practice / P. D. Harris, R. Barnes // Anaesthesia. – 2008. – Vol. 63. – № 3. – P. 284-293. – DOI: 10.1111/j.1365-2044.2007.05253.x.

143. Kass, J. E. The effect of heliox in acute severe asthma: a randomized controlled trial / J. E. Kass, C. A. Terregino // Chest. – 1999. – Vol. 116. – № 2. – P. 296-300. – DOI: 10.1378/chest.116.2.296.

144. Heliox in the treatment of airflow obstruction: A critical review of the literature / C. Manthous, S. Morgan, A. Pohlman, J. Hall // *Respiratory Care*. – 1997. – Vol. 42. – P. 1034-1042.
145. The effect of heliox on nebulizer function using a beta-agonist bronchodilator / D. R. Hess, F. L. Acosta, R. H. Ritz [et al.] // *Chest*. – 1999. – Vol. 115. – № 1. – P. 184-189. – DOI: 10.1378/chest.115.1.184.
146. Berganza, C. J. The role of helium gas in medicine / C. J. Berganza, J. H. Zhang // *Med. Gas Res*. – 2013. – Vol. 3. – № 1. – DOI: 10.1186/2045-9912-3-18.
147. Barnett, T. B. Effects of helium and oxygen mixtures on pulmonary mechanics during airway constriction / T. B. Barnett // *J. Appl. Physiol*. – 1967. – Vol. 22. – № 4. – P. 707-713. – DOI: 10.1152/jappl.1967.22.4.707.
148. The effect of heliox-driven bronchodilator aerosol therapy on pulmonary function tests in patients with asthma / R. Bag, V. Bandi, R. E. Fromm Jr., K. K. Guntupalli // *J. Asthma*. – 2002. – Vol. 39. – № 7. – P. 659-665. – DOI: 10.1081/JAS-120014931.
149. Deposition pattern of heliox-driven bronchodilator aerosol in the airways of stable asthmatics / V. Bandi, S. Velamuri, C. Sirgi [et al.] // *J. Asthma*. – 2005. – Vol. 42. – № 7. – P. 583-586. – DOI: 10.1080/02770900500216135.
150. The utility of albuterol nebulized with heliox during acute asthma exacerbations / J. P. Kress, I. Noth, B. K. Gehlbach [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2002. – Vol. 165. – № 9. – P. 1317-1321. – DOI: 10.1164/rccm.9907035.
151. Barach, A. L. Use of helium as a new therapeutic gas / A. L. Barach // *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med*. – 1934. – Vol. 32. – P. 462-464. – DOI: 10.3181/00379727-32-7724P.
152. Helium-oxygen mixture in the treatment of postextubation stridor in pediatric trauma patients / K. J. Kemper, R. H. Ritz, M. S. Benson, M. S. Bishop // *Crit. Care Med*. – 1991. – Vol. 19. – № 3. – P. 356-359. – DOI: 10.1097/00003246-199103000-00013.
153. Gluck, E. H. Helium-oxygen mixtures in intubated patients with status asthmaticus and respiratory acidosis / E. H. Gluck, D. J. Onorato, R. Castriotta // *Chest*. – 1990. – Vol. 98. – № 3. – P. 693-698. – DOI: 10.1378/chest.98.3.693.
154. The history and physics of heliox / D. R. Hess, J. B. Fink, S. T. Venkataraman [et al.] // *Respir. Care*. – 2006. – Vol. 51. – № 6. – P. 608-612.
155. Heliox inhalation therapy for bronchiolitis in infants / J. M. Liet, T. Ducruet, V. Gupta [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev*. – 2015. – Vol. 9. – DOI: 10.1002/14651858.CD006915.pub3.
156. Heliox improves pulsus paradoxus and peak expiratory flow in nonintubated patients with severe asthma / C. A. Manthous, J. B. Hall, M. A. Caputo [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 1995. – Vol. 151. – № 2 Pt 1. – P. 310-314. – DOI: 10.1164/ajrccm.151.2.7842183.

157. Gainnier, M. Clinical review: use of helium-oxygen in critically ill patients / M. Gainnier, J. M. Forel // *Crit. Care.* – 2006. – Vol. 10. – № 6. – P. 241. – DOI: 10.1186/cc5104.

158. Helium-hyperoxia: a novel intervention to improve the benefits of pulmonary rehabilitation for patients with COPD / N. D. Eves, L. C. Sandmeyer, E. Y. Wong [et al.] // *Chest.* – 2009. – Vol. 135. – № 3. – P. 609-618. – DOI: 10.1378/chest.08-1517.

159. Nasal intermittent positive pressure ventilation with heliox in premature infants with respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial / X. Li, J. Shen, J. Zhao [et al.] // *Indian Pediatr.* – 2014. – Vol. 51. – № 11. – P. 900-902. – DOI: 10.1007/s13312-014-0524-7.

160. Применение термического гелиокса (t-He/O₂) в лечении больных с дыхательной недостаточностью (синдромом дыхательных расстройств): клинические рекомендации / А. Г. Чучалин, Е. И. Гусев, В. И. Краснополяский [и др.] // Российское респираторное общество. – 2018. – С. 32. – URL: <https://spulmo.ru/download/geliox2018.pdf> (дата обращения: 21.06.2026).

161. The effectiveness of heliox in acute respiratory distress syndrome / S. Yilmaz, K. Daglioglu, D. Yildizdas [et al.] // *Ann. Thorac. Med.* – 2013. – Vol. 8. – № 1. – P. 46-52. – DOI: 10.4103/1817-1737.105719.

162. Helium-Induced Changes in Circulating Caveolin in Mice Suggest a Novel Mechanism of Cardiac Protection / N. C. Weber, J. M. Schilling, M. V. Warmbrunn [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20. – № 11. – DOI: 10.3390/ijms20112640.

163. Guiding principles in choosing a therapeutic table for DCI hyperbaric therapy / C. Antonelli, F. Franchi, M. E. Della Marta [et al.] // *Minerva Anesthesiol.* – 2009. – Vol. 75. – № 3. – P. 151-161.

164. Hyldegaard, O. Influence of heliox, oxygen, and N₂O-O₂ breathing on N₂ bubbles in adipose tissue / O. Hyldegaard, J. Madsen // *Undersea Biomed. Res.* – 1989. – Vol. 16. – № 3. – P. 185-193.

165. Use of heliox delivered via high-flow nasal cannula to treat an infant with coronavirus-related respiratory infection and severe acute air-flow obstruction / S. E. Morgan, K. Vukin, S. Mosakowski [et al.] // *Respir. Care.* – 2014. – Vol. 59. – № 11. – P. 166–170. – DOI: 10.4187/respcare.02728.

166. Влияние термической гелий-кислородной смеси на вирусную нагрузку при COVID-19 / Л. В. Шогенова, С. Д. Варфоломеев, В. И. Быков [и др.] // Пульмонология. – 2020. – Т. 30. – № 5. – С. 533–543. – DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-533-543.

167. Применение кислородно-гелиевой газовой смеси «ГелиОкс» для лечения дыхательной недостаточности у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (рандомизированное одноцентровое контролируемое исследование) / Р. Е. Лахин, А. Д. Жданов,

А. В. Щеголев [и др.] // Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2021. – Т. 10. – № 3. – С. 430-437. – DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-3-430-437.

168. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные клинические рекомендации: версия 9 (26.10.2020) / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Москва: Минздрав России, 2020. – URL: minzdrav.gov.ru (дата обращения: 22.01.2024). – Режим доступа: для зарегистрир. пользователей. – Текст: электронный.

169. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации: версия 10 (08.02.2021) / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Москва: Минздрав России, 2021. – URL: minzdrav.gov.ru (дата обращения: 22.01.2024). – Режим доступа: для зарегистрир. пользователей. – Текст: электронный.

170. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные клинические рекомендации: версия 11 (07.05.2021) / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Москва: Минздрав России, 2021. – URL: minzdrav.gov.ru (дата обращения: 22.01.2024). – Режим доступа: для зарегистрир. пользователей. – Текст: электронный.

171. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные клинические рекомендации: версия 12 (21.09.2021) / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Москва: Минздрав России, 2021. – URL: minzdrav.gov.ru (дата обращения: 22.01.2024). – Режим доступа: для зарегистрир. пользователей. – Текст: электронный.

172. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные клинические рекомендации: версия 13 (14.10.2021) / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Москва: Минздрав России, 2021. – URL: minzdrav.gov.ru (дата обращения: 22.01.2024). – Режим доступа: для зарегистрир. пользователей. – Текст: электронный.

173. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные клинические рекомендации: версия 14 (27.12.2021) / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Москва: Минздрав России, 2021. – URL: minzdrav.gov.ru (дата обращения: 22.01.2024). – Режим доступа: для зарегистрир. пользователей. – Текст: электронный.

174. Gift, A. G. Validation of a vertical visual analogue scale as a measure of clinical dyspnea / A. G. Gift // Rehabil. Nurs. – 1989. – Vol. 14. – № 6. – P. 323-325. – DOI: 10.1002/j.2048-7940.1989.tb01129.x.

175. VALIDITY OF CAT AND MMRC – DYSPNEA SCORE IN EVALUATION OF COPD SEVERITY / N. Milačić, B. Milačić, O. Dunjić, M. Milojković // *Acta Medica Medianae*. – 2015. – Vol. 54. – P. 66-70. – DOI: 10.5633/amm.2015.0111.

176. Применение виброакустической легочной терапии в рамках комплексного лечения пациентов с COVID-19 ассоциированной пневмонией / А. Е. Шмидт, Г. С. Нуралиева, Г. В. Неклюдова, С. Н. Авдеев // *Consilium Medicum*. – 2026. – Т. 27. – № 8. – С. 611-618. – DOI: 10.26442/20751753.2026.8.203781.

177. Применение подогретой гелий-кислородной смеси у пациентов с тяжелой формой COVID-19 и острым респираторным дистресс-синдромом на фоне стандартной терапии и неинвазивной вентиляции легких / Г. С. Нуралиева, А. Е. Шмидт, А. И. Ярошецкий [и др.] // *Медицинский совет*. – 2024. – Т. 18. – № 20. – С. 132-146. – DOI: 10.21518/ms2024-458.

178. An Index Combining Respiratory Rate and Oxygenation to Predict Outcome of Nasal High-Flow Therapy / O. Roca, B. Caralt, J. Messika [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2019. – Vol. 199. – № 11. – P. 1368-1376. – DOI: 10.1164/rccm.201803-0589OC.

179. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis / Q. Zhao, M. Meng, R. Kumar [et al.] // *Int. J. Infect. Dis*. – 2020. – Vol. 96. – P. 131-135. – DOI: 10.1016/j.ijid.2020.04.086.

180. Insights into the Use of C-Reactive Protein as a Diagnostic Index of Disease Severity in COVID-19 Infections / L. A. Potempa, I. M. Rajab, P. C. Hart [et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg*. – 2020. – Vol. 103. – № 2. – P. 561-563. – DOI: 10.4269/ajtmh.20-0473.

181. Predictive value of C-reactive protein for disease severity and survival in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis / L. Chi, S. Wang, X. Wang [et al.] // *Clin. Exp. Med*. – 2023. – Vol. 23. – № 6. – P. 2001-2008. – DOI: 10.1007/s10238-022-00948-4.

182. Relationship between acute phase reactants and prognosis in patients with or without COVID-19 pneumonia / A. T. Sayit, M. Elmali, A. Deveci, O. Gedikli // *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*. – 2021. – Vol. 63. – DOI: 10.1590/S1678-9946202163051.

183. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study / Y. Yao, J. Cao, Q. Wang [et al.] // *J. Intensive Care*. – 2020. – Vol. 8. – P. 49 – DOI: 10.1186/s40560-020-00466-z.

184. Evaluation of variation in D-dimer levels among COVID-19 and bacterial pneumonia: a retrospective analysis / B. Yu, X. Li, J. Chen [et al.] // *J. Thromb. Thrombolysis*. – 2020. – Vol. 50. – № 3. – P. 548-557. – DOI: 10.1007/s11239-020-02171-y.

185. CT findings and dynamic imaging changes of COVID-19 in 2908 patients: a systematic review and meta-analysis / X. Zhou, Y. Pu, D. Zhang [et al.] // *Acta Radiol*. – 2022. – Vol. 63. – № 3. – P. 291-310. – DOI: 10.1177/0284185121992655.

186. Gattinoni, L. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? / L. Gattinoni, D. Chiumello, S. Rossi // *Critical Care*. – 2020. – Vol. 24. – DOI: 10.1186/s13054-020-02880-z.
187. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal / L. Wynants, B. Van Calster, G. S. Collins [et al.] // *BMJ*. – 2020. – Vol. 369. – DOI: 10.1136/bmj.m1328.
188. Development and validation of the ISARIC 4C Deterioration model for adults hospitalised with COVID-19: a prospective cohort study / R. K. Gupta, E. M. Harrison, A. Ho [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2021. – Vol. 9. – № 4. – P. 349-359. – DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30559-2.
189. Tobin, M. J. Why COVID-19 Silent Hypoxemia Is Baffling to Physicians / M. J. Tobin, F. Laghi, A. Jubran // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2020. – Vol. 202. – № 3. – P. 356-360. – DOI: 10.1164/rccm.202006-2157CP.
190. Немая гипоксемия – специфический признак COVID-ассоциированной пневмонии? / Г. В. Неклюдова, Д. В. Фан, Н. В. Трущенко [и др.] // *Медицинский Совет*. – 2024. – № 9. – С. 144-150. – DOI: 10.21518/ms2024-068.

Приложение А. Шкала одышки mMRC

mMRC – описание степеней:

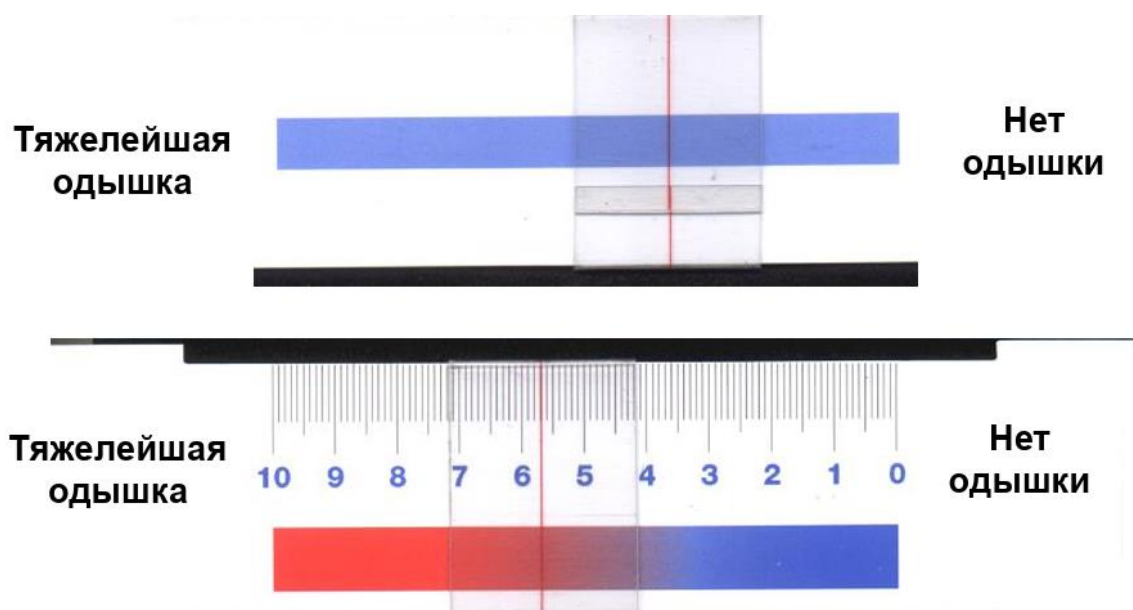
0 баллов – одышка возникает только при очень интенсивной нагрузке.

1 балл – появляется одышка при быстрой ходьбе по ровной местности или при подъёме на небольшой подъём; пациент вынужден идти медленнее, чем люди его возраста.

2 балла – из-за одышки больному приходится останавливаться при ходьбе по ровной поверхности в обычном темпе или проходить меньшую дистанцию, чем здоровые люди того же возраста.

3 балла – одышка заставляет останавливаться после 100 метров или через несколько минут ходьбы по ровной поверхности.

4 балла – выраженная одышка не позволяет выходить из дома или появляется при выполнении повседневных действий (например, одевании или раздевании).

Приложение Б. Визуально-аналоговая шкала одышки

Ключ (интерпретация): пациента просят оценить дыхательный дискомфорт по 10-балльной шкале ВАШ.

- 0 баллов - совсем нет одышки;
- 1 - 3 балла - легкая одышка;
- 4 - 6 баллов - умеренная одышка;
- 7 - 8 баллов - выраженная одышка;
- 9 - 10 баллов - чрезвычайно тяжелая одышка.